



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM SAÚDE

FERNANDA DUARTE MOREIRA

RESPOSTA GLICÊMICA AGUDA E PALATABILIDADE APÓS A ADIÇÃO
DE DIFERENTES ALIMENTOS AO DESJEJUM DE HOMENS
COM DIABETES MELLITUS TIPO 2

BRASÍLIA
2022



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM SAÚDE

FERNANDA DUARTE MOREIRA

RESPOSTA GLICÊMICA AGUDA E PALATABILIDADE APÓS A ADIÇÃO
DE DIFERENTES ALIMENTOS AO DESJEJUM DE HOMENS
COM DIABETES MELLITUS TIPO 2

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da Universidade de Brasília como requisito para obtenção do grau de Doutora em Promoção, Prevenção e Intervenção em Saúde.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Andrea Donatti Gallassi
Coorientador: Prof. Dr. Alexis Fonseca Welker

Setembro de 2022
Brasília

FERNANDA DUARTE MOREIRA

RESPOSTA GLICÊMICA AGUDA E PALATABILIDADE APÓS A ADIÇÃO
DE DIFERENTES ALIMENTOS AO DESJEJUM DE HOMENS
COM DIABETES MELLITUS TIPO 2

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da Universidade de Brasília como requisito para obtenção do grau de Doutora em Promoção, Prevenção e Intervenção em Saúde.

BANCA EXAMINADORA:

Prof.^a Dr.^a Andrea Donatti Gallassi
Orientadora - Faculdade de Ciências e Tecnologias em Saúde/UNB

Prof.^a Dr.^a Jane Dullius
Faculdade de Educação Física/UNB

Prof. Dr. Guilherme Falcão Mendes
Universidade Católica de Brasília

Prof.^a Dr.^a Laís Monteiro Rodrigues Loureiro
Universidade Federal de Mato Grosso/UFMT

Prof.^a Dr.^a Eliana Fortes Gris
Faculdade de Ciências e Tecnologias em Saúde/UNB

Brasília-DF
29 de setembro de 2022

Dedico este trabalho à minha mãe (*in memoriam*), ao meu pai, ao meu filho – pessoas felizes que são exemplos de luta e superação –, aos meus irmãos e ao meu namorado, por terem convivido tantas vezes com a minha ausência, algumas vezes física, outras, emocional.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, agradeço a Deus, meu guia e guardião, pela vida e por todas as oportunidades proporcionadas.

Aos meus pais, Conceição (*in memoriam*) e Sebastião, pelo exemplo, pela garra, pela determinação e por todo o amor que recebi.

Ao meu filho, Gabriel - um adolescente, um espírito leve e evoluído, pelo incentivo, pela alegria, pela paciência, pela amizade, pela cumplicidade, pela auto-superação constante e por me fazer tão feliz.

Aos meus irmãos, Aline, Paulo e Alice, pelos momentos de distração, sorrisos e conversas encorajadoras.

Ao meu carinhoso namorado, Toninho, por trazer luz e paz em tantos momentos, pela atenção e cuidado dedicados a mim, por efetivamente ter colocado a "mão na massa" para me ajudar em tudo que estivesse ao seu alcance.

À Vivi, pelo carinho e também pelas inúmeras horas de paz proporcionadas.

A todos os diabéticos que doaram grande parte do seu tempo para tornar esse trabalho realidade e que acreditaram no sucesso deste processo tanto quanto eu.

À Superintendente da Região Centro Sul (Dra Moema), ao Diretor da Atenção Secundária (Evilásio), à equipe da Direção de Atenção Primária (Dr. Patrick e Vanessa), aos gerentes do Centro de Saúde do Núcleo Bandeirante (Dr. João), do Riacho Fundo 1 (André) e do Instituto de Saúde Mental (Sr. Ronaldo) por toda a ajuda logística, por cederem a estrutura física para a realização deste trabalho, pelo apoio emocional e por acreditarem na minha capacidade de concretizar esse trabalho.

Ao Prof. Dr. Alexis Fonseca Welker que me apoiou desde o início da jornada na busca de novos conhecimentos para aprimorar o projeto de pesquisa e me ajudou a refletir sobre os passos necessários para a concretização desse trabalho.

À Prof.^a Dr.^a Andrea Donatti Gallassi que prontamente me aceitou como sua orientanda em um processo tão intenso de ajustes e transformações em minha/sua vida.

Às professoras Dr.^a Izabel Cristina Rodrigues da Silva e Dr.^a Silvana Schwerz Funghetto, e também a toda a equipe da secretaria da pós-graduação, que sempre se mostraram disponíveis para me auxiliar no que precisei.

Ao Prof. Dr. Caio Eduardo Reis pela força, pelas críticas encorajadoras, pelas horas dedicadas às inúmeras revisões do projeto e dos artigos.

Aos professores Dr.^a Jane Dullius, Dr. Guilherme Falcão Mendes, Dr.^a Laís Monteiro Rodrigues Loureiro e Dr.^a Eliana Fortes Gris, por tão prontamente se disponibilizarem a fazer uma análise crítica deste trabalho e terem aceitado compor a banca examinadora para a defesa desta tese.

Ao laboratório SABIN, pelo apoio na realização dos exames dos voluntários com DM2 como cortesia.

À Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAP/DF) e aos Decanatos de Pesquisa e Inovação (DPI) e de Pós-Graduação (DPG) da Universidade de Brasília (UnB) por concederem apoio para a produção e a publicação dos artigos científicos.

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	1
1. INTRODUÇÃO	2
1.1 Diabetes Mellitus	2
1.2 Canela	4
1.3 Azeite de oliva extravirgem	6
1.4 Abacate	8
1.5 Linhaça.....	9
1.6 Chia.....	11
1.7 Farelo de trigo	12
1.8 Tomate	13
1.9 Alface.....	14
2. JUSTIFICATIVAS	14
3. OBJETIVOS	15
3.1 Geral.....	15
3.2 Específicos	16
4. MATERIAL E MÉTODOS	16
4.1 Delineamento experimental	16
4.2 Participantes.....	16
4.3 Avaliação Clínica.....	17
4.4 Avaliação Antropométrica e de Composição Corporal	18
4.5 Intervenção.....	19
4.6 Refeições experimentais	20
4.7 Análise Estatística.....	23
4.8 Retorno aos voluntários	24
5. RESULTADOS	24
5.1 Caracterização da amostra	24

5.2 Efeito glicêmico agudo após adição de 3 g de canela em cápsulas, 3 g de canela em pó, 6 g de canela em cápsulas ou 6 g de canela em pó ao desjejum de homens com DM2	26
5.3 Efeito glicêmico agudo após adição de 15 g farelo de trigo, 15 g farinha de chia ou 15 g de farinha de linhaça dourada ao desjejum de homens com DM2.....	30
5.4 Efeito glicêmico agudo após adição de 100 g de alface, 100 g de tomate, 30 mL de azeite de oliva extravirgem ou 115 g de salada mista (composta por 50 g de alface, 50 g de tomate e 15 mL de azeite de oliva extravirgem) ao desjejum de homens com DM2	33
5.5 Efeito glicêmico agudo após adição de 30 mL de azeite de oliva extravirgem ou 100 g de abacate ao desjejum de homens com DM2	37
5.6 Palatabilidade.....	39
6. DISCUSSÃO	41
6.1 Efeito glicêmico agudo após adição de 3 g de canela em cápsulas, 3 g de canela em pó, 6 g de canela em cápsulas ou 6 g de canela em pó ao desjejum de homens com DM2	42
6.2 Efeito glicêmico agudo após adição de 15 g farelo de trigo, 15 g farinha de chia ou 15 g de farinha de linhaça dourada ao desjejum de homens com DM2.....	46
6.3 Efeito glicêmico agudo após adição de 100 g de alface, 100 g de tomate, 30 mL de azeite de oliva extravirgem ou 115 g de salada mista (composta por 50 g de alface, 50 g de tomate e 15 mL de azeite de oliva extravirgem) ao desjejum de homens com DM2	50
6.4 Efeito glicêmico agudo após adição de 30 mL de azeite de oliva extravirgem ou 100 g de abacate ao desjejum de homens com DM2	52
6.5 Palatabilidade.....	53
6.6 Aspectos gerais	54
6.7 Limitações.....	55
7. CONCLUSÕES.....	56
REFERÊNCIAS.....	57
ANEXOS.....	74

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Desenho experimental da sessão experimental com o desjejum padrão. Avaliação glicêmica (AG), avaliação da palatabilidade (AP).

Figura 2 - Fluxograma de inclusão dos voluntários com DM2 no estudo

Figura 3 - Glicemias ao longo do tempo após adição de 3 g de canela em cápsulas, 3 g de canela em pó, 6 g de canela em cápsulas ou 6 g de canela em pó ao desjejum de homens com DM2

Figura 4 - Delta pico glicêmico (mg/dL) após o consumo de refeição padrão, refeição com 3 g de canela em cápsulas, 3 g de canela em pó, 6 g de canela em cápsulas ou 6 g de canela em pó em homens com DM2

Figura 5 - Área abaixo da curva glicêmica (mg/dL.min) após adição de 3 g de canela em cápsulas, 3 g de canela em pó, 6 g de canela em cápsulas ou 6 g de canela em pó ao desjejum de homens com DM2

Figura 6 - Glicemias ao longo do tempo após adição de farelo de trigo, farinha de chia ou farinha de linhaça dourada ao desjejum de homens com DM2

Figura 7 - Delta pico glicêmico (mg/dL) após o consumo de refeição padrão, refeição com 15 g de farelo de trigo, 15 g de farinha de chia ou 15 g de farinha de linhaça dourada em homens com DM2

Figura 8 - Área abaixo da curva glicêmica (mg/dL.min) após adição de farelo de trigo, farinha de chia ou farinha de linhaça dourada ao desjejum de homens com DM2

Figura 9 - Glicemias ao longo do tempo após adição de 100 g de alface, 100 g de tomate, 30 mL de azeite de oliva extravirgem ou salada mista (contendo 50 g de alface, 50 g de tomate e 15 mL de azeite de oliva extravirgem) ao desjejum de homens com DM2

Figura 10 - Delta pico glicêmico (mg/dL) após o consumo de refeição padrão, refeição com 100 g de alface, 100 g de tomate, 30 mL de azeite de oliva extravirgem ou 115 g de salada mista em homens com DM2

Figura 11 - Área abaixo da curva glicêmica (mg/dL.min) após adição de 100 g de alface, 100 g de tomate, 30 mL de azeite de oliva extravirgem ou salada mista (contendo 50 g de alface, 50 g de tomate ou 15 mL de azeite de oliva extravirgem) ao desjejum de homens com DM2

Figura 12 - Glicemias ao longo do tempo após adição de 30 mL de azeite de oliva extravirgem ou 100 g de abacate ao desjejum de homens com DM2

Figura 13 - Delta pico glicêmico (mg/dL) após o consumo de refeição padrão, refeição com 30 mL de azeite de oliva extravirgem ou 100 g de abacate em homens com DM2

Figura 14 - Área abaixo da curva glicêmica (mg / dL.min) após adição de 30 mL de azeite de oliva extravirgem ou 100 g de abacate ao desjejum de homens com DM2

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Informações nutricionais do desjejum padrão

Tabela 2 - Informações nutricionais dos produtos testados

Tabela 3 - Características iniciais dos participantes do estudo

Tabela 4 - Escores das características sensoriais do desjejum padrão, do desjejum com 3 g de canela em cápsulas, 3 g de canela em pó, 6 g de canela em cápsulas ou 6 g de canela em pó

Tabela 5 - Escores das características sensoriais do desjejum padrão, do desjejum acrescido de 15 g de farelo de trigo, 15g de farinha de chia ou 15 g de farinha de linhaça dourada

Tabela 6 - Escores das características sensoriais do desjejum padrão, do desjejum com 100 g de alface, com 100 g de tomate, com 30 mL de azeite de oliva extravirgem ou com 115 g de salada mista (composta de 50 g de alface, 50 g de tomate e 15 mL de azeite de oliva extravirgem)

Tabela 7 - Escores das características sensoriais do desjejum padrão, do desjejum acrescido de 30 mL de azeite de oliva extravirgem ou 100 g de abacate

LISTA DE ANEXOS

ANEXO I - Parecer nº 3.317.490 — Aprovação do Projeto de Pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília

ANEXO II - Parecer nº 3.367.200— Aprovação do Projeto de Pesquisa pelo do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal

ANEXO III - Escala Analógica Visual (EVA) para a avaliação subjetiva da palatabilidade

ANEXO IV - Artigo 1 (pág. 1): Artigo aceito para publicação pela revista *Nutrients*

ANEXO V - Carta de aceite do artigo 1 - revista *Nutrients*

ANEXO VI - Normas de publicação do periódico *Nutrients*

ANEXO VII - Classificação QUALIS CAPES do periódico *Nutrients* na área Interdisciplinar

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA = AMERICAN DIABETES ASSOCIATION

AG = AVALIAÇÃO GLICÊMICA

AGE = ADVANCED GLYCATION END-PRODUCTS

ANOVA = ANALYSIS OF VARIANCE

AOE = AZEITE DE OLIVA EXTRA VIRGEM

AP = AVALIAÇÃO DA PALATABILIDADE

AUC = AREA UNDER CURVE

C. CASSIA = CANELA DO TIPO CINNAMOMUM CÁSSIA

CHO = CARBOIDRATOS

CM = CENTÍMETRO

DL = DECILITRO

DM = DIABETES MELLITUS

DP = DESJEJUM PADRÃO

DM2 = DIABETES MELLITUS TIPO 2

EVA = SCALE ANALOG VISUAL

FAO = FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS

G = GRAMA

G MONO = GORDURAS MONOINSATURADAS

G POLI = GORDURAS POLIINSATURADAS

G SAT = GORDURAS SATURADAS

GIP = GLUCOSE-DEPENDENT INSULINOTROPIC POLYPEPTIDE

GLP-1 = GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1

HBA1C = HEMOGLOBINA GLICADA

HOMA-B= HOMEOSTATIC MODEL ASSESSMENT -B CELL FUNCTION

HOMA-IR = HOMEOSTATIC MODEL ASSESSMENT - INSULIN RESISTANCE

IDF = INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION

IMC = ÍNDICE DE MASSA CORPORAL

ISO = INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION

KG = QUILO

KCAL = CALORIAS

LIP = LIPÍDIOS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS (Continuação)

M² = METRO QUADRADO

MÁX = MÁXIMO

MG = MILIGRAMA

MIN = MINUTOS

MÍN = MÍNIMO

ML = MILILITRO

MUFA = ÁCIDOS GRAXOS MONOINSATURADOS

ND = NÃO DISPONÍVEL

NGSP = NATIONAL GLYCOHEMOGLOBIN STANDARDIZATION PROGRAM

PREDIMED = ESTUDO SOBRE PREVENÇÃO COM DIETA MEDITERRÂNEA

PTN = PROTEÍNAS

QUANT = QUANTIDADE

R = COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE PEARSON

SPSS = STATISTICAL PACKAGE FOR SOCIAL SCIENCE

SUS = SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

TBCA = TABELA BRASILEIRA DE COMPOSIÇÃO DE ALIMENTOS

TCLE = TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TR = TRAÇOS

TTGO = TESTE DE TOLERÂNCIA ORAL À GLICOSE

USP = UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

μUI/ML = MICRO UNIDADE INTERNACIONAL DIVIDIDA POR MILILITRO

ω-3 = ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA 3

ω-6 = ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA 6

ω-9 = ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA 9

% = PORCENTO

RESUMO

RESPOSTA GLICÊMICA AGUDA E PALATABILIDADE APÓS A ADIÇÃO DE DIFERENTES ALIMENTOS AO DESJEJUM DE HOMENS COM DIABETES MELLITUS TIPO 2

INTRODUÇÃO: O consumo de alguns alimentos, por semanas ou meses, causa uma menor resposta glicêmica, porém, não se sabe como a adição destes (em dose única) às refeições altera a glicemia pós-prandial. **OBJETIVO:** Analisar a resposta glicêmica e a palatabilidade em homens com diabetes tipo 2 após o consumo de uma refeição padrão com adição de diferentes alimentos. **MATERIAL E MÉTODOS:** Foi realizado um ensaio clínico randomizado e cruzado com 19 homens com diabetes tipo 2 (DM2) (< 60 anos). Cada voluntário ingeriu uma refeição padrão pela manhã em 13 ocasiões, separadas por um período de três a dez dias. Em 12 ocasiões, um diferente alimento foi ingerido imediatamente antes da refeição padrão: canela, farelo de trigo, farinha de chia, farinha de linhaça, abacate, alface, tomate, salada mista ou azeite de oliva. A glicemia foi monitorada por 120 minutos e a palatabilidade foi estimada 15 minutos depois do consumo da refeição. **RESULTADOS:** Houve redução da área abaixo da curva glicêmica, em relação à refeição padrão, após o consumo do desjejum com 3 ou 6 g de canela em cápsulas; 3 ou 6 g de canela em pó; 15 g de farelo de trigo; 15 g de farinha de chia; 15 g de farinha de linhaça dourada; 100 g de alface; 30 mL de azeite de oliva extravirgem; 115 g de salada mista (com 50 g de alface, 50 g de tomate e 15 mL de azeite de oliva extra virgem) ou 100 g de abacate. Houve diminuição no pico glicêmico após o consumo do desjejum com 3 ou 6 g de canela em pó; 6 g de canela em cápsulas; 15 g de farinha de chia; 15 g de farinha de linhaça dourada; 100 g de alface; 30 mL de azeite de oliva extravirgem; 115 g de salada mista composta por 50 g de alface, 50 g de tomate e 15 mL de azeite de oliva extravirgem ou 100 g de abacate, em relação ao desjejum padrão. Em relação à palatabilidade, não houve diferença entre as refeições testadas. **CONCLUSÃO:** A presente tese mostrou que a adição de canela, farelo de trigo, farinha de chia, farinha de linhaça, abacate, alface, azeite de oliva extravirgem ou salada mista a um desjejum balanceado em macronutrientes e com carboidratos complexos reduz a resposta glicêmica pós-prandial em homens com diabetes tipo 2.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes Mellitus, Fibra Dietética, Gordura Alimentar, Compostos Fenólicos, *Persea*, *Cinnamomum aromaticum*.

ABSTRACT

ACUTE GLYCEMIC RESPONSE AND PALATABILITY AFTER ADDING DIFFERENT FOODS TO THE BREAKFAST OF MEN WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

BACKGROUND: The consumption of some foods, for weeks or months, causes a lower glycemic response; however, it is not known how the addition of them (in a single dose) to meal changes postprandial glycemia. **OBJECTIVES:** To analyze the acute glycemic response and palatability in men with type 2 diabetes after consuming a standard meal with the addition of different foods. **METHODS:** A randomized, crossover clinical trial was conducted with 19 men with type 2 diabetes (DM2) (<60 years). Each volunteer ate a standard meal in the morning on 13 occasions, separated by a period of three to ten days. On 12 occasions, a different food was eaten immediately before the standard meal: cinnamon, wheat bran, chia flour, flaxseed flour, avocado, lettuce, tomato, mixed salad, or olive oil. Blood glucose was monitored for 120 minutes and palatability was estimated at 15 minutes after eating the meal. **RESULTS:** There was a decrease in the glycemic area under the curve, compared to the standard meal, after breakfast with 3 or 6 g of cinnamon in capsules; 3 or 6 g of cinnamon powder; 15 g of wheat bran; 15 g of chia flour; 15 g of golden flaxseed flour; 100 g of lettuce; 30 mL of extra virgin olive oil; 115 g of mixed salad (with 50 g of lettuce, 50 g of tomato, and 15 ml of extra virgin olive oil), or 100 g of avocado. There was a decline in glycemic peak after breakfast with 3 or 6g of cinnamon powder; 6 g of cinnamon in capsules; 15 g of chia flour; 15 g of golden flaxseed flour; 100 g of lettuce; 30 mL of extra virgin olive oil; 115 g of mixed salad, or 100 g of avocado, compared to the standard meal. Regarding palatability, there was no difference between the tested meals. **CONCLUSION:** The present thesis showed that the addition of cinnamon, wheat bran, chia flour, flaxseed flour, avocado, lettuce, olive oil, or mixed salad to a balanced breakfast decreases the postprandial blood glucose response in men with type 2 diabetes.

KEYWORDS: Diabetes Mellitus, Dietary Fiber, Dietary Fats, Phenolic Compounds, *Persea*, *Cinnamomum aromaticum*.

APRESENTAÇÃO

A diabetes mellitus é caracterizada por elevação crônica da glicose no sangue e o seu tratamento envolve mudanças consideráveis no estilo de vida, como manejo para o autocuidado, melhora dos hábitos alimentares, prática regular de atividade física, uso adequado de medicamentos, abandono do tabagismo, controle da pressão arterial, do peso corporal e do estresse. A adesão terapêutica é o maior desafio para os portadores da doença e mais da metade desses indivíduos apresentam controle metabólico inadequado. A progressão da doença tem ocorrido em um número alarmante de indivíduos e a diabetes está sendo considerada uma epidemia mundial.

Muitas estratégias para ajudar os indivíduos com diabetes a controlar a glicemia têm sido pesquisadas e as abordagens dietéticas têm se mostrado aliadas vantajosas para essa finalidade. A maior parte dos trabalhos sobre a resposta hipoglicemiante dos alimentos observou esse efeito após o consumo deles por semanas ou meses. Porém, conhecer quais alimentos tem potencial efeito hipoglicemiante agudo (até 120 minutos após o consumo) seria de grande utilidade para os portadores de diabetes, podendo inclusive auxiliá-los no manejo de uma hiperglicemia leve e eventual, permitindo que esse quadro não se arraste por dias, podendo reduzir a prescrição de novos medicamentos, o aumento da dosagem ou, ainda, o número de (re)internações.

Esse trabalho apresenta os resultados das atividades desenvolvidas durante o período de doutorado junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da Faculdade de Ceilândia na Universidade de Brasília. O principal objetivo foi avaliar o efeito glicêmico por 120 minutos em homens com diabetes tipo 2 após o consumo de uma refeição padrão com adição de canela, farelo de trigo, farinha de chia, farinha de linhaça, abacate, alface, tomate, azeite de oliva ou salada mista (com alface, tomate e azeite); alimentos amplamente conhecidos e consumidos no Brasil e no mundo.

1. INTRODUÇÃO

Vários alimentos possuem fatores dietéticos, como fibras, gorduras ou compostos fenólicos (com propriedades antioxidantes e antiinflamatórias), que tem potencial para reduzir o desfecho glicêmico pós-prandial (por até 120 minutos após o seu consumo). Esse trabalho investigou a resposta glicêmica em homens com diabetes tipo 2 após o consumo de alimentos com diferentes características nutricionais. A seguir, serão apresentados e explicados os conceitos relacionados à diabetes e aos alimentos investigados que possuem potencial efeito hipoglicemiante, assim como as lacunas identificadas na literatura científica.

1.1 Diabetes Mellitus

A Diabetes Mellitus (DM) compreende um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos caracterizado por hiperglicemia (elevação do nível de glicose no sangue) crônica resultante de defeitos na ação da insulina, na secreção, ou em ambas (World Health Organization, 2003; American Diabetes Association, 2019; Rodacki et al., 2022). A forma predominante da doença é conhecida como diabetes tipo 2 (DM2), sendo responsável por 90 a 95% dos casos (International Diabetes Federation, 2021). Este tipo mais comum tem início insidioso e está associado à obesidade, ao sedentarismo e ao envelhecimento (Goldenberg & Punthakee, 2013; Rodacki et al., 2022).

A diabetes consiste em um desafio global significativo para a saúde e o bem-estar da população mundial. Em 2021 a doença atingiu 537 milhões de adultos (entre 20 e 79 anos de idade) no mundo – 1 a cada 10 pessoas. Este número deverá aumentar para 643 milhões em 2030 e 783 milhões em 2045 (International Diabetes Federation, 2021). A doença foi responsável por 4 milhões de mortes no mundo em 2017, sendo que 44,9% dessas mortes ocorreram em pessoas com menos de 60 anos de idade (Cho et al., 2018). Em 2021, a diabetes causou 6,7 milhões de mortes – 1 a cada 5 segundos (International Diabetes Federation, 2021). O Brasil é o 5º país com maior número de pessoas com diabetes e a despesa total com saúde relacionada à diabetes em 2021 foi de aproximadamente 43 milhões de dólares (International Diabetes Federation, 2021). Dados disponíveis do período entre 2008 e 2010 mostraram que a doença foi responsável por 12% do total de hospitalizações e por 15,4% dos custos hospitalares do Sistema Único de Saúde (SUS) (Costa et al., 2017).

Estima-se que 32% dos portadores de diabetes no Brasil desconhecem que têm a doença e, entre aqueles que receberam o diagnóstico, a maioria mantém um controle metabólico inadequado (Lima et al., 2016; Moreira, 2016). A adesão terapêutica é o maior desafio para os portadores dessa doença devido à grande mudança no estilo de vida imposta pelo próprio tratamento (American Diabetes Association, 2019). A prevalência de sujeitos com diabetes com controle glicêmico inadequado no Brasil varia entre 69,3 e 73,1% e a hiperglicemia pós-prandial (até 120 minutos após as refeições) contribui com até 70% desse quadro (Lima et al., 2016; Moreira, 2016).

A qualidade do controle glicêmico dos sujeitos com diabetes foi avaliada por muito tempo e, quase que exclusivamente, pelo resultado do exame de hemoglobina glicada (HbA1c) que reflete a média glicêmica dos últimos 2 a 3 meses e era considerado o método "padrão ouro" para essa finalidade (Riddle et al., 2011). Contudo, a variabilidade glicêmica – que é um fator diretamente associado às complicações da diabetes – não é corretamente representada pela HbA1c, pois pessoas com extremos de glicemias podem ter HbA1c semelhantes àquelas com glicemias estáveis. Dessa forma, novos parâmetros, como o tempo em que a glicemia se mantém no alvo terapêutico (*TIR – Time in Range*), estão sendo incorporados para a melhor avaliação do controle glicêmico. O alvo terapêutico pode variar de pessoa para pessoa conforme orientado pelo médico, mas a maioria das recomendações oficiais considera ideal manter o nível glicêmico na faixa entre 70 mg/dL e 180 mg/dL por pelo menos 70% do tempo, sendo aceitos níveis glicêmicos < 70 mg/dL por até 5% do tempo e glicemias > 180 mg/dL por até 30% do tempo (Battelino et al., 2019; Beck et al., 2017).

A hiperglicemia e as excursões glicêmicas têm mostrado ser metabolicamente deletérias, sendo responsáveis pelo aumento na produção de espécies reativas de oxigênio, causando um *status* de estresse oxidativo, envolvendo alterações celulares e moleculares para o desenvolvimento de diferentes complicações como inflamação, disfunção endotelial e danos cardiovasculares, entre outros (Ceriello & Genovese, 2016; Newsholme et al., 2016; Meza et al., 2019). O controle dos níveis e das excursões glicêmicas – que costumam apresentar maiores picos nos períodos pós-prandiais – está relacionado à prevenção das complicações atribuídas à diabetes, como nefropatia, retinopatia, neuropatia, doenças cardiovasculares, periodontites e outras (Newsholme et al., 2016; American Diabetes Association, 2019).

O controle imediato dos níveis de glicose no sangue é um objetivo que precisa ser alcançado de forma urgente no momento em que o paciente percebe o quadro de hiperglicemia (Association Diabetes American, 2019). O gerenciamento desse quadro é um

obstáculo para a maioria dos sujeitos com diabetes tipo 2 e muitas estratégias nutricionais têm sido pesquisadas para auxiliar os indivíduos nesta tarefa. Muitos alimentos apresentam propriedades hipoglicemiantes sem causar os efeitos colaterais típicos dos medicamentos (Dirir et al., 2021; Tolmie et al., 2021). Diversos trabalhos mostraram que o consumo crônico de alimentos ou especiarias, como a canela (Kizilaslan et al., 2019; Salehi et al., 2019), o azeite de oliva extravirgem (Violi et al., 2015; Schwingshackl et al., 2017; Carnevale et al., 2018), o abacate (Park et al., 2018; Bhuyan et al., 2019), a farinha de linhaça (Mani et al., 2011; Vuksan et al., 2017b), a farinha de chia (Vuksan et al., 2017a; Vuksan et al., 2017b) ou o farelo de trigo (Jefferson & Adolphus, 2019) está relacionado à redução da glicemia e outros estudos indicaram a presença de nutrientes com potencial efeito hipoglicemiante em alimentos como a alface (Gopal et al., 2017) e o tomate (Vinha et al., 2014), por exemplo. Porém, não há estudos, até onde sabemos, que tenham avaliado o efeito hipoglicemiante agudo (até 120 minutos), após o consumo de uma única porção desses alimentos, em sujeitos com DM2.

1.2 Canela

A canela é uma especiaria obtida de várias espécies de árvores do gênero *Cinnamomum* que significa “madeira doce”. Existem mais de 250 espécies identificadas e a mais estudada e comercializada é a *Cinnamomum cassia*, conhecida como “canela da China”. A canela cassia também é considerada o tipo de canela mais recomendado para administração no controle da diabetes (Santos & Silva, 2018).

Entre os remédios fitoterápicos conhecidos como antidiabéticos, a canela cassia (*Cinnamomum cassia*) é um dos mais investigados em estudos de intervenção em humanos (Atta et al., 2019). Alguns dos mecanismos que podem justificar a ação antidiabética desta especiaria são: aumento da síntese e translocação do GLUT-4 (proteína transportadora de glicose-4), maior ativação dos receptores de insulina (Cao et al., 2007; Shen YIto et al., 2014), aumento de GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon 1) (Plexopathy, 2009), inibição da α -glicosidase intestinal e da α -amilase pancreática (Adisakwattana et al., 2011; Singh et al., 2016) e retardo no esvaziamento gástrico (Adisakwattana et al., 2011). O principal componente da canela relacionado a esses mecanismos foi o cinamaldeído; porém, outras substâncias estão sendo pesquisadas e podem estar associadas ao efeito hipoglicemiante (Medagama, 2015).

Vários estudos mostraram que a canela (*C. cassia*), quando consumida de forma regular, por semanas ou meses, reduz a glicemia (Zare et al., 2019; Mirfeizi et al., 2016; Lu et al., 2012). Uma revisão sistemática com 6 ensaios clínicos e 435 sujeitos com DM2, mostrou que o consumo de 1 a 6 g/dia de *C. cassia*, por 40 dias a 4 meses, reduz a glicemia de jejum e a HbA1c (Akilen et al., 2012). Outra revisão sistemática com 10 ensaios clínicos e 543 DM2 mostrou que o consumo de 120 mg a 6 g/dia de canela, durante 4 a 18 semanas, reduz a glicemia de jejum, mas não altera a hemoglobina glicada (HbA1c). O efeito hipoglicemiante observado foi maior após o consumo da canela em cápsulas, em relação à canela em pó (Allen et al., 2013). Outro trabalho avaliou, em 7 ensaios clínicos, os efeitos de algumas espécies de canela (*C. cassia*, *C. aromaticum* e *C. burmanii*) e mostrou que a dose de 500 mg a 6 g/dia, consumida por 40 dias a 16 semanas, reduz tanto a glicemia, quanto a HbA1c. Os autores observaram que o efeito hipoglicemiante foi menor quando a glicemia e a HbA1c estavam controlados e a redução glicêmica foi maior em sujeitos com a diabetes descompensada (Medagama, 2015). Outro artigo de revisão incluindo 11 ensaios clínicos (n = 694 DM2) reforçou que o consumo de canela (120 mg a 6 g/dia), durante 4 a 16 semanas, reduz a glicemia, mas não a HbA1c (Costello et al., 2016). Recentemente, uma revisão sistemática que incluiu 23 ensaios clínicos (do período de 2003 a 2018) confirmou tanto a redução na glicemia de jejum quanto na HbA1c de sujeitos com diabetes que consumiram entre 1 e 6 g de canela (especialmente em pó) por 6 a 17 semanas (Santos & Silva, 2018).

Estudos sobre a toxicidade da *C. cassia* mostraram que o consumo da dose ≤ 6 g/dia é seguro e não está relacionado a eventos adversos significantes (Leash, 2012; Medagama, 2015). A *C. cassia* possui alto teor de cumarinas e, embora os estudos clínicos não tenham demonstrado efeitos adversos em curto prazo (< 4 meses), os riscos do uso prolongado são desconhecidos (Medagama, 2015).

No entanto, até o momento, não há estudos que tenham investigado o efeito agudo (120 minutos após o consumo) do consumo de uma única porção de canela na curva glicêmica induzida por uma refeição balanceada em macronutrientes e com carboidratos complexos em indivíduos com DM2. Também não foram encontrados trabalhos que compararam o efeito agudo de diferentes dosagens e formas de consumo (em pó ou em cápsulas) desta especiaria. Além disso, não há dados sobre a palatabilidade de diferentes porções de canela e isso seria importante para nortear a quantidade de canela a ser oferecida de uma só vez aos participantes; tal informação também seria relevante para avaliar a aceitação de uma possível conduta terapêutica por parte destes indivíduos. Dessa forma, o objetivo deste estudo foi

avaliar o efeito agudo e a palatabilidade de diferentes doses de canela cássia, oferecida em pó ou em cápsulas, na hiperglicemia pós-prandial em sujeitos com DM2 induzida por uma refeição balanceada contendo carboidratos complexos.

1.3 Azeite de oliva extravirgem

O azeite de oliva virgem é o óleo extraído do fruto inteiro da oliveira (*Olea europaea* L.), unicamente por processos mecânicos ou outros meios físicos, sem qualquer outro tratamento que não seja lavagem, decantação, centrifugação e filtração. Ele é considerado extravirgem quando a acidez é inferior a 0,8% (Codex Stan 33, 2009).

O azeite de oliva extravirgem (AOE) tem grande quantidade de ácido oléico (que varia entre 55 e 83% do seu total de ácidos graxos) (Carrasco-Pancorbo et al., 2005; Servili et al., 2009) e outros componentes antioxidantes, como os carotenóides e os compostos fenólicos (Sánchez et al., 2007; Lee et al., 2008). Os compostos fenólicos são metabólitos secundários das plantas, com uma grande diversidade estrutural e uma ampla distribuição filogenética (Vinha et al., 2005; Boudet, 2007). Dentre outras funções, eles são antioxidantes que impedem as reações em cadeia da fase de propagação da oxidação lipídica ao doarem um átomo de hidrogênio para o radical lipídico (Mendoza-Wilson & Glossman-Mitnik, 2006; Sánchez et al., 2007). Entre os compostos fenólicos identificados e quantificados no azeite de oliva estão: ácido gálico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido 3,4-dihidroxibenzoico, ácido vanílico, ácido cinâmico, ácido cafeico, ácido p-cumárico, ácido ferrúlico, tirosol, hidroxitirosol, luteolina, apigenina e oleuropeína glicosídeo (Carrasco-Pancorbo et al., 2006; Hanhineva et al., 2010; Covas et al., 2015).

Os benefícios destes compostos na dieta do indivíduo com DM2 incluem proteção das células- β pancreáticas contra a toxicidade da glicose, efeitos antiinflamatórios, inibição de α -amilases ou α -glicosidases (com conseqüente diminuição da digestão e absorção do amido), redução na liberação de glicose pelo fígado, aumento na captação de glicose nos tecidos periféricos (Xiao et al., 2015; Saibandith et al., 2017) e inibição da formação de produtos finais da glicação avançada (*Advanced Glycation End-products*, AGEs) – considerados causadores de complicações da diabetes, conhecidas como micro ou macroangiopatias (Vlassara & Palace, 2002; Vlassara & Palace, 2003).

O consumo de dieta rica em azeite de oliva extravirgem (4 colheres de sopa/dia) foi associado à redução na necessidade de iniciar medicamentos para reduzir a glicemia

(Basterra-Gortari et al., 2019). Uma revisão sistemática meta-analítica avaliando 29 ensaios clínicos (duração entre 2 semanas e 4,1 anos) e 4 estudos de coorte (n = 15.784 sujeitos com DM2) indicou que o consumo de AOE reduz o risco de DM2 em indivíduos saudáveis e diminui a HbA1c e a glicemia de jejum em portadores da doença (Schwingshackl et al., 2017). O consumo de azeite extravirgem (dose = 25 mL/dia) por oito semanas diminuiu as taxas de glicemia de jejum, de HbA1c e de adipocitocinas inflamatórias circulantes (como a visfatina) em pessoas com sobrepeso e DM2 (Santangelo et al., 2016). O consumo de pelo menos 10 mL de AOE, adicionado ao almoço, foi suficiente para reduzir a glicemia pós-prandial e aumentar a insulinemia em sujeitos saudáveis (n = 25) (Violi et al., 2015).

Um estudo com 13 participantes com DM2 em insulinoterapia testou 6 modelos de refeições; no primeiro bloco, 3 refeições tinham alto índice glicêmico, diferindo quanto à quantidade e qualidade da gordura: 1) com baixo teor de gordura, 2) elevado teor em gordura saturada (proveniente da manteiga) ou 3) elevado teor de gordura monoinsaturada (do AOE); no segundo bloco as refeições tinham baixo índice glicêmico, diferenciando-se também em relação à quantidade e qualidade da gordura: 4) com baixo teor de gordura, 5) elevado teor em gordura saturada (proveniente da manteiga) ou 6) elevado teor de gordura monoinsaturada (do AOE). No contexto das refeições com baixo índice glicêmico, não houve diferença na resposta glicêmica entre as refeições. Porém, quando as refeições oferecidas passaram a apresentar alto índice glicêmico, houve um aumento na resposta glicêmica pós-prandial precoce (até 180 minutos) após as refeições com manteiga ou com baixo teor de gordura; a refeição com azeite extravirgem, além de reduzir a resposta glicêmica, também atrasou o pico da glicemia. Na fase pós-prandial tardia (3 a 6 horas), os níveis de glicemia retornaram aos valores basais após a refeição com pouca gordura ou AOE, mas permaneceram elevados durante todo o período após o consumo da refeição rica em manteiga (Bozzetto et al., 2016).

Outro trabalho avaliou o esvaziamento gástrico, a glicemia, a insulinemia, o Peptídeo 1 Tipo Glucagon (*Glucagon-like peptide-1*, GLP-1) e o Polipeptídeo Inibitório Gástrico (*Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide*, GIP) em 6 sujeitos com DM2 após a ingestão de três modelos de refeições: 1) 30mL de água 30 minutos antes do purê de batata (água), 2) 30mL de azeite 30 minutos antes do purê de batata (azeite) ou 3) 30 mL de água 30 minutos antes do purê de batata que continha 30mL azeite (água+azeite). O esvaziamento gástrico (considerado um dos principais determinantes da glicemia pós-prandial) foi mais lento após a refeição com azeite, em comparação com as refeições com água e com água+azeite; o esvaziamento gástrico também foi mais lento após a refeição água+azeite em

comparação com a adição de água somente. A refeição com azeite diminuiu e atrasou o pico glicêmico, reduziu o GIP e elevou o valor de GLP-1em comparação com as outras duas refeições (Gentilcore et al., 2006).

Não há estudos, até onde sabemos, que tenham avaliado a resposta glicêmica de 120 minutos após a adição do azeite de oliva extravirgem a uma refeição equilibrada em macronutrientes (carboidratos, proteínas e lipídios) e com carboidratos complexos, sendo este o modelo de refeição mais recomendado para portadores de DM2 (American Diabetes Association, 2019; U. S. Dietary Guidelines for Americans, 2020). Também não foram encontrados trabalhos que tenham avaliado a palatabilidade do azeite de oliva ingerido puro e essa informação poderia ser útil para se refletir sobre a aceitação de uma possível conduta nutricional com o AOE por parte das pessoas com DM2.

1.4 Abacate

O abacateiro (*Persea americana*), da família *Lauraceae*, é originário do continente americano, especialmente do México, da América Central e das Antilhas (Qin & Zhong, 2016). É uma árvore frutífera pouco sazonal e bastante produtiva, sendo cultivada em quase todos os Estados do país. O Brasil é um dos maiores produtores de abacate do mundo (Duarte et al., 2016). A composição nutricional do abacate se destaca em relação às outras frutas tropicais devido à grande quantidade de ácidos graxos monoinsaturados (MUFA), especialmente ácido oléico (que equivale a 50% do seu total de ácidos graxos), fibras (proporção de fibras solúveis : insolúveis = 40 : 60), ácido ascórbico, potássio, β -sitosterol, α -tocoferol, luteína e beta-criptoxantina (Dreher & Davenport, 2013; Ozdemir & Topuz, 2004). A beta-criptoxantina e luteína são carotenóides precursores de vitamina A e possuem propriedades antioxidantes (Wang et al., 2012).

Uma meta-análise com 24 estudos (n = 1460 participantes) mostrou que o consumo de dieta com alto teor de gordura monoinsaturada reduz a glicemia de jejum, lipidemia e pressão arterial sistólica em sujeitos com DM2, em relação à dieta com grande quantidade de carboidratos (Qian et al., 2016). Um ensaio clínico com adultos com sobrepeso ou obesidade (n = 31) indicou que a substituição de calorias provenientes de carboidratos por uma unidade inteira de abacate, ou metade, diminui a glicemia e insulinemia por 6 horas após o consumo e reduz a área abaixo da curva glicêmica de 120 minutos, não havendo diferença entre as porções de abacate testadas (Park et al., 2018). Outro estudo, realizado com adultos

com sobrepeso (n = 26), mostrou que a adição de meio abacate (112 calorias) ao almoço aumentou saciedade e reduziu pico de insulina,mas não houve alteração na glicemia e na área abaixo da curva glicêmica pelo período de até 5h após o consumo (Wien et al., 2013). Um ensaio clínico com mulheres portadoras de DM2 (n = 12) comparou o efeito de uma dieta com alto teor de gordura monoinsaturada (proveniente de abacate + azeite de oliva) com dieta com grande quantidade de carboidratos complexos e baixo teor de gorduras (duração de 4 semanas). O consumo de abacate e azeite reduziu os triglicerídeos plasmáticos, mas não alterou a glicemia (Lerman-Garberet al., 1994).

Poucos trabalhos investigaram a resposta glicêmica ao consumo de abacate puro. Além disso, para avaliar o efeito glicêmico de um alimento é necessário controlar variáveis como a porção de carboidratos da refeição testada em relação à refeição padrão (e isso não foi feito em alguns dos estudos citados), visto que o carboidrato é o principal substrato energético capaz de aumentar a glicose no sangue e a sua diminuição na dieta, por si só, já implicaria na redução glicêmica. Até onde sabemos, não existem estudos sobre o efeito glicêmico pós-prandial em pessoas com diabetes tipo 2 após o consumo de uma única porção de abacate, também não foram encontrados trabalhos que tenham avaliado a palatabilidade após o consumo desta fruta.

1.5 Linhaça

A linhaça é a semente do linho (*Linum usitatissimum*), uma planta herbácea que pertence à família *Linaceae*, nativa da Europa, Ásia e região mediterrânea (Singh et al., 2011). Ela possui 33,5% de fibras alimentares (com a proporção de fibras solúveis:insolúveis de 30:70), 32,3% de lipídeos – mais de 70% representado por ácidos graxos poliinsaturados, especialmente o ácido alfa-linolênico (ácido graxo ômega 3, ω -3) –, 9,8% de carboidratos e 14,1% de proteínas (incluindo ácido aspártico, glutamina, arginina, leucina e glicina) (Martinchik et al., 2012). A linhaça também é fonte de componentes fenólicos (como os ácidos fenólicos, as lignanas, os flavonóides e os tocoferóis) que proporcionam diversos benefícios à saúde relacionados à melhora da doença em indivíduos com síndrome metabólica (Hutchins et al., 2013; Parikh et al., 2019; Shayan et al., 2020; Yari et al., 2020). As lignanas, por exemplo, são fitoestrógenos com propriedades antioxidante, anticâncer e antimicrobiana. Já os flavonóides atuam como inibidores da peroxidação lipídica, da agregação plaquetária e da permeabilidade capilar. Cada grama de linhaça contém cerca de 35-70 miligramas (mg) de

flavonóides (Alhassane et al., 2010). As variedades mais conhecidas são a marrom e a dourada e as concentrações de lignanas, ω -3 e ω -9 (Ácidos graxos ômega-9) são maiores na linhaça dourada (Tourre et al., 2010; Kaur et al., 2017).

As propriedades nutricionais dessas sementes estão relacionadas à prevenção e/ou à modulação de doenças crônicas não-transmissíveis, como diabetes, dislipidemia, câncer, doenças cardiovasculares e autoimunes. Especificamente em relação à DM2, as fibras solúveis formam um gel viscoso, retardam o esvaziamento gástrico e a absorção de macronutrientes a partir do intestino delgado (Bernaud & Rodrigues, 2013; Parikh et al., 2019).

Um estudo com 53 voluntários com DM2 mostrou que o consumo de 10 g de linhaça pré-misturada em biscoitos (2x/dia), durante 12 semanas, reduziu a glicemia de jejum, mas não alterou a HbA1c em relação ao grupo controle (Soltanian & Janghorbani, 2018). Outro estudo randomizado, com homens e mulheres com sobrepeso ou obesidade, ambos com pré-diabetes (n = 25), avaliou o efeito do consumo de 0 g, 13 g ou 26 g de farinha de linhaça por 12 semanas sobre os biomarcadores de pré-diabetes. A dose de 13 g de farinha de linhaça reduziu a glicemia, a insulinemia, os marcadores de resistência à insulina e a frutossamina em relação aos grupos que receberam zero ou 26g de farinha de linhaça (Hutchins et al., 2013). O consumo de 10 g de farinha de linhaça por 30 dias foi suficiente para reduzir 19,7% na glicemia de jejum e 15,6% na HbA1c em sujeitos com DM2 (Mani et al., 2011). A adição de 15 ou 20 g de farinha de linhaça à dieta de mulheres diabéticas na menopausa (n=90), por 2 meses, diminuiu a glicemia pós-prandial em 7,9 e 19,1%, respectivamente, em relação ao grupo que não recebeu suplementação (Kapoor et al., 2011). Outro trabalho mostrou que o uso de 5g de farinha de linhaça por 90 dias reduziu a glicemia de jejum em pessoas com DM2 (Nazni et al., 2006). No entanto, a adição de 40 g de farinha de linhaça à dieta de mulheres na menopausa (por 12 meses) não reduziu a glicemia e a insulinemia (Dodin *et al.*, 2008) e o consumo de 10 g de óleo de linhaça por voluntários com DM2 durante 3 meses não diminuiu a glicemia, a insulinemia e a HbA1c (Barre et al., 2008).

Nenhum estudo, até onde sabemos, investigou o efeito glicêmico agudo (120 minutos) após o consumo de uma única porção de linhaça dourada crua por portadores de DM2, especialmente acrescentando a fibra a uma refeição equilibrada em macronutrientes (carboidratos, proteínas e lipídios) e com carboidratos complexos, que é o modelo de refeição mais recomendado para portadores de diabetes (American Diabetes Association, 2019; U. S.

Dietary Guidelines for Americans, 2020). Também não foram encontrados trabalhos que tenham avaliado a palatabilidade após o consumo da semente de linhaça crua moída.

1.6 Chia

A chia (*Salvia hispanica* L.) é uma planta herbácea da família *Lamiaceae* nativa da região andina do México e da Guatemala (Ullah et al., 2016). Sua composição inclui 18,9% de proteínas (como isoleucina, leucina, valina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina e triptofano), 31,2% de lipídios (incluindo ácidos graxos ômega 3 e ômega 6) e 35,3% de fibras (sendo 6% de fibra solúvel). Também é fonte de tiamina, niacina, potássio, cálcio, ferro, magnésio, fósforo e zinco e possui antioxidantes, como o ácido clorogênico, o ácido cafeico, a miricetina, a quercetina e os flavonóides, ambos com propriedades antiinflamatórias (Da Silva et al., 2016). A semente da chia, em contato com a água, forma um gel mucilaginoso que dificulta a ação de enzimas hidrolíticas e torna mais espessa a barreira da camada estacionária de água, o que dificulta a absorção de macronutrientes e retarda a digestão; esse mecanismo torna mais lenta a resposta pós-prandial de glicose e ácidos graxos e aumenta a saciedade, podendo contribuir para o controle glicêmico e lipidêmico em pessoas com diabetes (Lombardo et al., 2019).

Um ensaio clínico com sujeitos saudáveis ($n = 11$) avaliou a curva glicêmica (120 minutos) após o consumo de pão branco adicionado de 0, 7, 15 ou 24 g de chia e houve redução dose-resposta da glicemia pós-prandial e da área abaixo da curva glicêmica após os três experimentos que incluíram a chia (Vuksan et al., 2010). Outro estudo, com 15 adultos saudáveis (Homens / Mulheres: 5/10; idade: $23,9 \pm 3$ anos; IMC: $22,2 \pm 0,8$ kg/m²), comparou o efeito de 200 mL de líquido contendo 50 g de glicose isoladamente ou com 25 g de chia ou com 31 g de linhaça em três ocasiões separadas e houve redução da área abaixo da curva glicêmica tanto após o consumo do líquido com chia, quanto com linhaça, em relação ao líquido puro; porém, apenas o líquido com chia foi capaz de reduzir e atrasar o pico glicêmico e aumentar a saciedade. Apesar da semelhança na composição nutricional entre a chia e a linhaça, os autores consideraram que essa diferença no resultado ocorreu devido à maior viscosidade das fibras presentes na chia (Vuksan et al., 2017a).

Outro estudo foi realizado com 58 sujeitos com DM2 com excesso de peso ou obesidade (HbA1c: 6,5-8,0%; IMC: 25-40 kg/m²). Eles seguiram dieta com restrição calórica (1000 calorias) por 6 meses e foram divididos em dois grupos: um consumiu 30 g de semente

de chia/dia e o outro 36 g de farelo de aveia/dia. Não houve diferença na glicemia de jejum e na HbA1c (Vuksanet al., 2017b). Sabe-se que a aveia é rica em beta-glucanas capazes de reduzir a glicemia (Da Silva et al., 2018) e esse pode ter sido um fator confundidor no estudo, já que o autor não avaliou também o efeito glicêmico de uma dieta padrão sem chia e aveia.

A maioria dos estudos encontrados avaliaram o efeito glicêmico da chia (em sujeitos saudáveis) adicionada às refeições ricas em carboidratos de rápida absorção (pão branco ou líquido contendo 50 g de glicose) e este modelo de "refeição" não é o mais recomendado para portadores de DM2 por promover elevação rápida da glicemia e ter potencial para a descompensação glicêmica. Não foram encontrados trabalhos que avaliaram a resposta glicêmica da chia quando adicionada a uma refeição equilibrada em macronutrientes, com carboidratos complexos, que é o modelo de refeição mais recomendado para indivíduos com DM2. Estudos que tenham avaliado a palatabilidade da chia crua moída também não foram encontrados.

1.7 Farelo de trigo

O trigo (*Triticum*, L.) é uma gramínea da família *Poaceae* cultivada e consumida em todo o mundo e possui contribuição importante na ingestão de fibras pela sociedade ocidental. O farelo de trigo é a película externa da parte comestível do grão e possui aproximadamente 40% do seu peso em fibras insolúveis (sendo 83,7% de lignina, celulose e hemicelulose). As fibras insolúveis aumentam a motilidade do bolo alimentar no intestino delgado, diminuindo o tempo de contato dos nutrientes com a superfície da mucosa e causam menor digestão e absorção de nutrientes. O farelo de trigo também é fonte de ferro, magnésio, fósforo, potássio, manganês, zinco, niacina e compostos fenólicos, como o ácido ferúlico, que possui atividade antiinflamatória e auxilia na modulação da microbiota intestinal (Vitaglione et al., 2015; Neacsu et al., 2017). Foi demonstrado que o ácido ferúlico também aumenta a capacidade antioxidante e diminui a resposta hiperglicêmica associada à diabetes (Ohnishi et al., 2004).

Um ensaio clínico com sujeitos hiperinsulinêmicos observou que o consumo de 24 g de farelo de trigo por dia, durante 1 ano, aumentou a secreção de GLP-1, melhorando a sensibilidade à insulina; esses resultados podem fornecer um mecanismo para a associação epidemiológica entre alta ingestão de farelo de trigo e menor risco de diabetes (Freeland et al., 2010). Outro estudo, com 19 sujeitos saudáveis, mostrou que a adição de farelo de trigo ao

pão, consumido na noite anterior, reduz o pico glicêmico e a área abaixo da curva glicêmica e insulinêmica de 120 min e 180 min após o consumo do desjejum no dia seguinte, em relação ao pão branco puro (Boll et al., 2016).

Até onde sabemos, não existem estudos sobre o efeito glicêmico pós-prandial em portadores de DM2 após o consumo de farelo de trigo cru com uma refeição equilibrada em macronutrientes.

1.8 Tomate

O tomate, fruto do tomateiro (*Solanum lycopersicum L.*), pertence à família das *Solanaceae* e é um dos vegetais mais cultivados e consumidos no mundo. É um alimento que está na base da chamada "dieta mediterrânea" e foi fortemente associado à redução no risco de doenças crônicas degenerativas (Agarwal et al., 2000; Ray et al., 2011). O fruto possui potássio, ácido ascórbico, β -caroteno, luteína, zeaxantina e grande quantidade de licopeno e compostos fenólicos, como os ácidos fenólicos (ácidos cafeico, clorogênico, sinápico, p-cumárico e ferúlico) e os flavonóides (quercetina, rutina, kaempferol e naringenina) (Chaudhary et al., 2018; Sharma et al., 2018). O consumo do tomate está associado a efeitos antiinflamatórios, anti-genotóxicos, antimutagênicos, antiaterogênicos, antidiabéticos e quimio preventivos (Rafi et al., 2007; Scolastici et al., 2007; Scolastici et al., 2008; Feng et al., 2010; Polívková et al., 2010; Rafi et al., 2013; Vinha et al., 2014).

Foi demonstrado que o consumo de tomate cru (90 g/dia) por mulheres jovens, durante 4 semanas, reduziu o peso corporal ($-1,09 \pm 0,12$ kg em média), o percentual de gordura ($-1,54 \pm 0,52\%$), a glicemia de jejum ($-5,29 \pm 0,80$ mg/dL), os triglicérides ($-8,31 \pm 1,34$ mg/dL), o colesterol ($-10,17 \pm 1,21$ mg/dL) e o ácido úrico ($-0,16 \pm 0,04$ mg/dL) (Vinha et al., 2014).

Por se tratar de um fruto bastante consumido no mundo e por ser fonte de fibras e antioxidantes, o tomate tem potencial para promover redução glicêmica em portadores de DM2; porém, não foram encontrados estudos investigando a resposta glicêmica aguda após o consumo de tomate em pessoas com DT2.

1.9 Alface

A alface (*Lactuca sativa* L.) é uma planta herbácea, da família das *Cichoriaceae*, cultivada e consumida em todo o mundo. Essa hortaliça é fonte de vitamina C, carotenóides (como a luteína, lactucaxantina e β -caroteno), fitoesteróis, ácidos fenólicos e antocianidinas. O seu consumo está relacionado às propriedades antioxidante, analgésica, antiinflamatória e sedativa (Nicolle et al., 2004; Ismail et al., 2019). A lactucaxantina, presente na alface, não é encontrada em outras plantas e mostrou capacidade de inibir a atividade da α -amilase e da α -glucosidase, com consequente redução na hidrólise do amido e supressão no aumento da glicemia pós-prandial em ratos com diabetes (Gopal et al., 2017).

Por ser fonte de fibras e componentes antioxidantes, o consumo de alface tem potencial para promover uma redução aguda na hiperglicemia pós-prandial, porém, estudos sobre este tema não foram encontrados.

2. JUSTIFICATIVAS

A literatura disponível apresenta várias lacunas que as informações do presente trabalho esperam preencher. Além disso, os resultados deste trabalho podem ter repercussões vantajosas para a sociedade. Abaixo, estão algumas lacunas e eventuais vantagens que justificaram a realização dos experimentos do presente trabalho.

As informações disponíveis até este momento mostraram que:

- As abordagens dietéticas podem auxiliar as pessoas com DT2 na busca constante por um adequado controle glicêmico;

- A maioria dos trabalhos que investigaram a resposta hipoglicemiante de alimentos ou especiarias avaliaram o efeito após o consumo crônico dos mesmos (por semanas ou meses), porém, o controle da glicemia é algo que deve ser buscado de forma contínua e imediata, principalmente quando o paciente perceber um quadro de hiperglicemia (American Diabetes Association, 2019). Dessa forma, conhecer quais alimentos proporcionam efeito hipoglicemiante agudo (até 120 minutos) pode ser útil para auxiliar os pessoas com diabetes neste propósito;

- Estudos sobre esses alimentos com portadores de DM2 – que são os principais beneficiados com uma possível redução rápida na glicemia proveniente de estratégias nutricionais – são escassos;

- Não há, até onde sabemos, trabalhos que tenham feito a avaliação da palatabilidade dos alimentos investigados na presente tese e/ou das dosagens testadas. Considerando que não importa o quão saudável seja um alimento para o público em geral, se ele não tiver qualidades aceitáveis de sabor, textura, aparência, cor e aroma, a maioria das pessoas provavelmente não o comerá (Ramicharitrar et al., 2005). Assim, avaliar a palatabilidade dos alimentos se faz necessário para saber se uma possível conduta nutricional poderia ser bem aceita pelas pessoas com DM2;

- Em relação às fibras, muitos trabalhos investigaram a resposta glicêmica utilizando fontes ou dosagens de fibras que contêm quantidades significativas de carboidratos, mas não descreveram com clareza como controlaram essa variável. Considerar essa carga glicídica e equipará-la com a quantidade de carboidratos da refeição controle é necessário, já que o carboidrato é o principal substrato com capacidade de aumentar a glicemia (Valenzuela Mencía et al., 2017) e

Vários estudos observaram efeitos hipoglicemiantes após a adição de grandes porções de fibras (30-50g) à dieta. Vale ressaltar a dificuldade de se manter esse hábito alimentar durante muito tempo e possíveis prejuízos relacionados ao consumo excessivo de fibras, como quelação de micronutrientes e redução na absorção de medicamentos (há relatos de casos de eliminação de drágeas, cápsulas ou comprimidos íntegros nas fezes) (Suter, 2005).

Portanto, para ajudar os sujeitos portadores de DM2 na busca do controle glicêmico, por meio de alternativas simples, como as estratégias nutricionais propostas, o presente trabalho pretende investigar a resposta glicêmica pós-prandial de alimentos populares e acessíveis.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar o efeito da adição de diferentes alimentos a um desjejum balanceado em macronutrientes sobre a resposta glicêmica aguda e a palatabilidade em homens com diabetes mellitus tipo 2.

3.2 Específicos

- Medir a resposta glicêmica aguda, por 120 minutos, após o consumo das refeições;
- Comparar as respostas glicêmicas medidas em cada tempo após as refeições;
- Comparar o pico glicêmico após o consumo das refeições;
- Comparar o tempo do pico glicêmico após o consumo das refeições;
- Comparar a área abaixo da curva glicêmica após o consumo das refeições e
- Avaliar e comparar o efeito das refeições sobre a resposta subjetiva de palatabilidade.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Delineamento experimental

Foi realizado um ensaio clínico randomizado *crossover* no período de 06 de junho a 30 de novembro de 2019 (incluindo as fases de divulgação e de recrutamento).

Cada indivíduo participou de 13 sessões experimentais nas quais, após 8 a 11 horas em jejum, consumiram uma refeição padrão pela manhã, separadas por um período ('*washout*') mínimo de três dias e máximo de dez. Em cada ocasião, um diferente alimento (ou nenhum), escolhido aleatoriamente por um programa de computador (Dallal, 2018), era consumido imediatamente antes da refeição padrão e as respostas glicêmicas e de palatabilidade foram mensuradas.

Este ensaio clínico foi registrado (<https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-98tx28b>) e o protocolo do estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília (Parecer 3.317.490) e da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (Parecer 3.367.200), conforme Anexos I e II.

4.2 Participantes

Participaram do estudo 22 homens com diabetes tipo 2 atendidos nos Centros de Saúde do Núcleo Bandeirante, do Riacho Fundo I ou da Candangolândia. Eles foram convidados a participar mediante fixação de cartazes, palestras para divulgação do estudo e contato telefônico após uma triagem nas agendas do atendimento médico. O número da

amostra considerou os resultados do estudo de De Carvalho *et al.* (2017) e o cálculo foi realizado pelo programa *G Power versão 3.1.9.2* (Universidade de Düsseldorf, Alemanha) adotando poder estatístico de 95% e nível de significância de 5%, que indicou a necessidade de pelo menos 19 participantes; foi adicionado o valor de 15% para compensar possíveis perdas.

Foram incluídos homens com diagnóstico de diabetes tipo 2 (de acordo com os critérios da *American Diabetes Association* (2019); idade entre $30 \geq e < 60$ anos; consumo regular de desjejum (≥ 100 calorias ingeridas, dentro de 2 horas após acordar, em ≥ 4 dias da semana); sem alergia aos alimentos usados no estudo; sem distúrbios do sono ou uso de medicação para dormir e que aceitaram participar da pesquisa mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Foram excluídos os sujeitos que usavam insulina exógena; tinham complicações da diabetes; fumavam; relataram distúrbios gastrointestinais ou ritmo intestinal irregular; apresentavam distúrbios psiquiátricos com comprometimento da compreensão; participavam de outros protocolos de pesquisa; se recusaram a fornecer ou não souberam informar dados relevantes para a pesquisa ou não compareceram por 3 vezes aos testes previamente agendados, após confirmação da presença no dia anterior à intervenção.

4.3 Avaliação Clínica

Após a fase de recrutamento os voluntários passaram por avaliação clínica e participaram de uma entrevista inicial para coleta dos dados: idade, antropometria, tabagismo, tempo de diagnóstico de diabetes, uso, tipo e dosagem de medicamentos, presença de alergia e/ou intolerância alimentar, funcionamento intestinal, hábito de consumo de desjejum, número de horas de sono e qualidade do sono auto-referida.

O projeto de pesquisa, coordenado pelo Prof. Dr. Alexis Fonseca Welker, foi contemplado pelo centro de suporte e incentivo à pesquisa no Brasil do Laboratório Sabin (Núcleo de Apoio à Pesquisa) com o auxílio para a realização dos exames bioquímicos dos participantes. Os exames bioquímicos foram realizados para determinar o controle glicêmico e o nível de resistência à insulina dos participantes. Foi retirada uma amostra de sangue venoso, após jejum de 8 a 12 horas, de todos os participantes e os processos de coleta, armazenamento e transporte de amostras biológicas seguiram os procedimentos operacionais do laboratório, garantindo a qualidade pré-analítica da amostra. Os voluntários foram

submetidos à coleta de sangue sem o uso dos medicamentos habituais naquela manhã por orientação do laboratório (devido ao risco de hipoglicemia). A glicemia foi avaliada pelo método enzimático da hexoquinase, a insulina basal foi medida no soro utilizando o método de quimioluminescência e a dosagem da hemoglobina glicada foi determinada por imunoenensaio de inibição turbidimétrica, sendo este o método mais recomendado e certificado pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) (Conforme posicionamento oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes, Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia e Federação Nacional das Associações e Entidades de Diabetes, 2017).

O Modelo de Avaliação da Homeostase de Resistência à Insulina (*Homeostatic Model Assessment - Insulin Resistance*, conhecido como índice HOMA-IR) foi calculado utilizando a fórmula (insulina em $\mu\text{UI/mL}$ x glicemia em mg/dL) / 405 e o Modelo de Avaliação da Homeostase da função das células β (*Homeostatic Model Assessment - β cell function*, conhecido como índice HOMA- β) foi determinado de acordo com a fórmula $360,36 \times \text{insulina em jejum em } (\mu\text{IU/mL}) / (\text{glicemia plasmática em jejum (mg/dL)} - 63,063$ (Matthews et al., 1985).

Os participantes passaram por consulta com a nutricionista e foram orientados a seguir uma prescrição nutricional individualizada para manutenção do controle metabólico durante a participação na pesquisa.

4.4 Avaliação Antropométrica e de Composição Corporal

Todas as medidas antropométricas foram realizadas por nutricionista treinada. O peso corporal foi mensurado utilizando balança eletrônica digital, com capacidade para 200 kg e sensibilidade de 50 g (marca Ramuza[®], Santana de Parnaíba, Brasil). A estatura foi medida com um estadiômetro (Balmak, Santa Bárbara d'Oeste, Brasil) fixado na parede, medindo com precisão de 0,1 cm. O valor do índice de massa corporal (IMC) foi calculado e classificado de acordo com as recomendações da Organização Mundial de Saúde (World Health Organization, 2003). Com auxílio de uma fita métrica flexível e inelástica, dividida em centímetros e subdividida em milímetros, a circunferência da cintura foi medida determinando o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca e a circunferência do quadril foi obtida pela maior circunferência entre a crista ilíaca ântero-superior e o grande trocânter; ambas foram usadas para determinar a relação cintura-quadril (Zhu et al., 2002). A composição

corporal foi avaliada pelo método de bioimpedância elétrica octopolar (Inbody 570[®], Seul, Coreia do Sul). conforme orientação do fabricante.

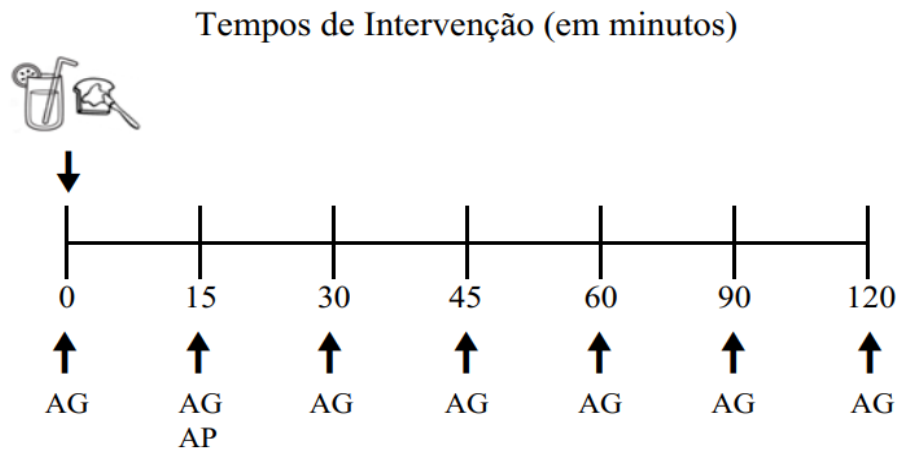
4.5 Intervenção

Após serem orientados a abster-se do consumo de álcool, evitar sobrecargas alimentares e não praticar atividade física nas 24 horas anteriores ao experimento, os voluntários compareceram ao Centro de Saúde do Núcleo Bandeirante ou do Riacho Fundo 1, da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, entre 7 e 8h30 da manhã, em jejum de 8 a 11 horas, para a realização de cada experimento, em 13 momentos diferentes, com intervalo de 3 a 10 dias ("*washout*") entre as visitas.

Os medicamentos hipoglicemiantes que tinham prescrição de uso em jejum ou junto com o café da manhã foram suspensos no dia de cada intervenção e os participantes foram orientados a fazer uso deles, conforme prescrição médica prévia, após o término da curva glicêmica, no mesmo dia.

A avaliação glicêmica durante cada experimento foi realizada pelo método de glicemia capilar, diferente da avaliação clínica realizada na triagem, quando a glicemia foi mensurada pelo método enzimático da hexoquinase. Os sujeitos receberam treinamento para realizar a glicemia capilar de acordo com o procedimento padronizado pelo fabricante. A medição da glicemia foi realizada utilizando o aparelho glicosímetro Accu-Check Active (Roche Diagnostics) que cumpre os requisitos de rigor da Norma ISO 15197 e apresenta correlação muito forte ($r = 0,998$) com o método de referência de hexoquinase (Freckmann et al., 2012). A glicemia capilar é um método preciso para avaliar as respostas glicêmicas pós-prandiais, pois demonstra mais poder experimental para detectar diferenças entre os alimentos (Jenkins et al., 1988; Wolever & Bolognesi, 1996). A glicemia foi aferida por punção digital nos tempos 0 (imediatamente antes do início da refeição), 15, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos após o início do consumo de cada uma das refeições (**Figura 1**).

Figura 1 - Desenho da sessão experimental com o desjejum padrão. Avaliação glicêmica (AG), avaliação da palatabilidade (AP).



Fonte: produzida pela autora.

Com o objetivo de promover a absorção dos substratos de forma semelhante entre os experimentos, e também entre os indivíduos, os voluntários foram orientados a mastigar lentamente e o tempo máximo para deglutir toda a refeição foi monitorado para não exceder 15 minutos. Cada alimento testado foi totalmente consumido antes do início do desjejum padrão. Os voluntários tinham a quantidade fixa de 150 mL de água disponível para auxiliar no processo de deglutição de cada um dos alimentos testados. Após terminarem de consumir cada refeição (no tempo máximo de 15 min), eles preencheram a Escala Analógica Visual (EVA) (Anexo III) para a avaliação subjetiva de palatabilidade (**Figura 1**) considerando aparência, cheiro, textura, sabor e intensidade dos sabores doce, salgado, amargo e azedo (Flint et al., 2000).

4.6 Refeições experimentais

Os participantes testaram 13 modelos de refeições em ordem aleatória (determinada por um programa de computador) (Dallal, 2018):

- Desjejum padrão (DP);
- 3 g de canela em pó + DP;
- 3 g de canela em pó encapsuladas + DP;
- 6 g de canela em pó + DP;
- 6 g de canela em pó encapsuladas + DP;
- 15 g de farelo de trigo + DP;

- 15 g de farinha de semente de chia + DP;
- 15 g de farinha de linhaça dourada + DP;
- 100 g de alface + DP;
- 100 g de tomate + DP;
- 30 mL de azeite de oliva extravirgem (AOE) + DP;
- 115g de salada mista (composta por 50 g de alface, 50 g de tomate e 15 mL de AOE) + DP e
- 100 g de abacate (meia unidade média do fruto) + DP.

O desjejum padronizado (Controle) foi balanceado em macronutrientes de acordo com as recomendações, exceto para fibras alimentares (American Diabetes Association, 2019; U. S. Dietary Guidelines for Americans, 2020), fornecendo um Valor Energético Total (VET) de 337 kcal, composta por 50,0 g de carboidratos complexos (59,38% do VET), 10,0 g de proteínas (11,96% do VET), 10,7 g de lipídios (28,66% do VET), e 2,4g de fibras. A quantidade de 50 g de carboidratos é semelhante à encontrada em outros estudos que investigaram o efeito dos alimentos na resposta glicêmica (Hlebowicz et al., 2007; Markey et al., 2011; Wang et al., 2021). Cabe ressaltar que a refeição padrão adotada neste estudo não refletiu o modelo mais saudável e os alimentos foram escolhido considerando a viabilidade do transporte para o local da pesquisa e o fácil controle microbiológico dos mesmos. As informações nutricionais do desjejum padrão oferecido aos participantes estão na **Tabela 1**.

Tabela 1 - Informações nutricionais do desjejum padrão

Alimento	Quant	CHO (g)	LIP (g)	PTN (g)	Fibras (g)	kcal
Suco de pêssego	200 mL	22,00	0,00	0,00	0,90	88,00
Torradas salgadas	40 g	26,67	3,20	5,47	1,47	157,36
Queijo processado	20 g	0,67	5,13	2,00	0,00	56,85
Queijo processado <i>light</i>	20 g	0,67	2,40	2,60	0,00	34,68
Total		50,01	10,73	10,07	2,37	336,89
Percentual		59,38%	28,66%	11,96%		

Fonte: Rótulo dos alimentos.

Notas: Quant = quantidade; CHO = carboidratos; LIP = lipídios; PTN = proteínas; kcal = calorias.

A escolha dos alimentos avaliados ocorreu de acordo com a aplicabilidade na cultura alimentar do brasileiro. A quantidade da porção testada foi escolhida mediante revisão da literatura sobre alimentos com potencial efeito hipoglicemiante e dose de segurança. Também foi considerada a baixa quantidade de carboidratos e proteínas disponíveis nesses alimentos por se tratar de nutrientes capazes de promover elevação da glicemia, o que poderia

ser um fator confundidor na avaliação da resposta glicêmica. A pesquisadora testou previamente todas as refeições (nas combinações e quantidades oferecidas aos voluntários) para avaliar a ocorrência de distúrbios na deglutição ou sintomas gastrointestinais (diarreia, constipação, desconforto gástrico ou flatulência) e não houve intercorrências. Todos os voluntários foram questionados sobre a presença de intercorrências durante e após o término do estudo e nenhum participante relatou alterações.

Os alimentos testados foram consumidos antes da refeição padrão juntamente com 150 mL de água. A canela em pó, o farelo de trigo, a farinha de chia ou a farinha de linhaça foram misturados com água e consumidos imediatamente após serem dissolvidos, antes do início do desjejum padrão. A canela foi oferecida aos participantes em duas formas de apresentação: canela em pó e canela em pó encapsulada. As cápsulas foram ingeridas com a mesma quantidade de água (150 mL). A alface, o tomate, o azeite de oliva extravirgem, a salada mista ou o abacate foram consumidos puros e a ingestão de 150 mL de água antes do desjejum foi obrigatória. Os alimentos *in natura* (alface, tomate, salada e abacate) foram picados e não houve adição de temperos aos alimentos. As informações nutricionais dos alimentos testados estão na **Tabela 2**.

Tabela 2 - Informações nutricionais dos produtos testados

Alimentos-teste	Quant	Energia (kcal)	CHO (g)	LIP (g)	G. Poli (g)	G. Mono (g)	G. Sat (g)	PTN (g)	Fibra Total (g)	Fibra Solúvel (g)	Fibra Insolúvel (g)
Canela em pó	3 g	10,92	2,39	0,10	0,02	0,01	0,02	0,12	1,63	nd	nd
Canela em pó	6 g	21,84	4,79	0,19	0,03	0,03	0,04	0,24	3,26	nd	nd
Alface	100 g	7,64	1,50	0,11	0,06	tr	0,11	0,41	1,25	0,60	0,65
Tomate	100 g	19,44	3,82	0,17	0,08	0,03	0,03	1,04	1,03	0,25	0,78
Azeite de oliva	30 mL	270	0,00	30,00	2,85	22,65	4,47	0,00	0,00	0,00	0,00
Alface (50g), tomate (50g) e Azeite de oliva extravirgem (15mL)	115 g	149,80	2,66	15,14	1,50	11,34	2,33	0,73	1,14	0,43	0,72
Abacate	100 g	83,89	5,85	6,21	1,04	3,18	1,77	1,15	4,03	1,67	2,36
Farelo de trigo	15 g	53,81	8,20	0,64	0,33	0,10	0,09	2,34	6,29	0,47	5,82
Semente de chia	15 g	84,35	6,30	5,16	4,10	0,56	0,50	3,18	6,18	0,80	5,39
Farinha de linhaça dourada	15 g	76,80	1,50	4,80	3,60	0,80	0,40	2,10	5,00	1,50	3,50

Fonte: Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TBCA). Universidade de São Paulo (USP). Food Research Center (FoRC). Versão 7.0. São Paulo, 2019. [Acesso em: 19/01/2019]. Disponível em: <http://www.fcf.usp.br/tbca>.

Notas: Quant = quantidade; kcal = calorias; CHO = carboidratos; LIP = lipídios; G. Poli. = gorduras poliinsaturadas; G. Mono. = gorduras monoinsaturadas; G. Sat. = gorduras saturadas; PTN = proteínas; g = gramas; nd = não disponível; tr = traços; mL = mililitro.

Foram adotadas as informações nutricionais descritas nos rótulos dos alimentos e os dados complementares foram consultados na Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (Universidade de São Paulo), que está estruturada seguindo os padrões da rede INFOODS (International Network of Food Data Systems) e está centrada na criação de bancos específicos de nutrientes ou alimentos com propriedade funcional (Bistriche Giuntini et al., 2006). O uso dos alimentos *in natura*, frescos ou em pó nos impediu de cegar o experimento, permitindo que os voluntários soubessem que o estavam consumindo.

4.7 Análise Estatística

Os dados foram avaliados quanto às suposições de normalidade e homogeneidade de variância pelos testes de Shapiro-Wilk e Levene, respectivamente, antes de aplicar testes paramétricos ou não paramétricos.

Para examinar os efeitos das refeições testadas e do tempo sobre a glicemia foi realizada análise de variância de duas vias com medidas repetidas (Two-Way RM ANOVA), seguida pelo teste de comparação *post hoc* de Bonferroni.

A área abaixo da curva glicêmica (*Area Under Curve*, AUC) foi calculada pelo método trapezoidal, conforme protocolo proposto pela Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO) (Tosh, 2013). O efeito das refeições testadas sobre a AUC glicêmica foi avaliado utilizando ANOVA de uma via e, em seguida, pelo teste de comparação *post hoc* de Bonferroni.

Os dados de caracterização da amostra foram apresentados como média \pm desvio padrão e os demais como média \pm erro padrão.

As médias dos escores de palatabilidade não mostraram distribuição normal e foram analisadas pelo teste de Kruskal-Wallis. Os dados de palatabilidade foram expressos em medianas e intervalo interquartil.

Os testes foram realizados com auxílio do software SPSS Statistics versão 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, Inc., San Diego, California, USA) e Excel versão 16.0. Para todas as análises, valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

4.8 Retorno aos voluntários

Durante os experimentos, os voluntários passaram a realizar (eles próprios) a medição da glicemia capilar com bastante segurança e agilidade. Antes desta pesquisa, eles não apresentavam esta habilidade. Foi notória a evolução no domínio da técnica de medição da glicemia capilar por parte dos sujeitos com diabetes e, principalmente, no entendimento de como a glicemia varia no período pós-prandial. Muitos não faziam ideia de que as oscilações glicêmicas pudessem ocorrer em tão pouco tempo.

Todos os participantes foram avaliados individualmente em consulta com profissional nutricionista e tiveram prescrição dietética e acompanhamento por três meses após o término da participação na pesquisa. O aconselhamento nutricional visou à ingestão de dieta nutricionalmente equilibrada para controle glicêmico, pressórico e ponderal, quando necessário.

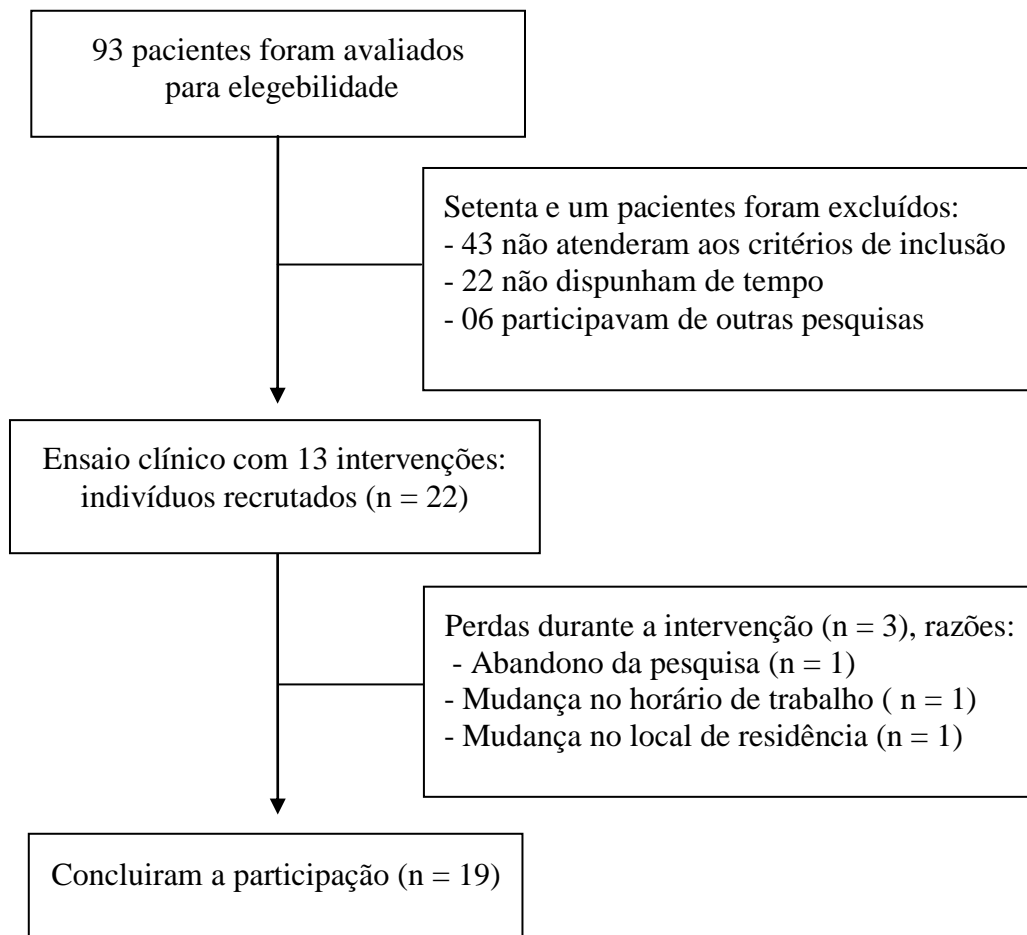
Cada sujeito recebeu o resultado individual de seus experimentos, expostos em uma tabela didática. Após análise final dos dados, todos os voluntários e seus familiares foram convidados para participar de uma aula expositiva sobre o efeito das refeições testadas na glicemia e na palatabilidade. Cada participante recebeu um certificado de menção honrosa em reconhecimento à participação voluntária na pesquisa.

5. RESULTADOS

5.1 Caracterização da amostra

Dos 22 participantes, 19 homens com DM2 completaram o protocolo experimental. A **Figura 2** mostra o fluxograma de inclusão dos sujeitos.

Figura 2 - Fluxograma de inclusão dos voluntários com DM2 no estudo



Fonte: produzida pela autora.

Todos os participantes faziam uso de agentes anti-hiperglicemiantes orais durante o estudo; nove (47,4%) utilizavam apenas um medicamento (metformina = 8 ou gliclazida = 1), cinco (26,3%) combinavam metformina e glibenclamida, dois (10,5%) associavam metformina com vildagliptina, dois (10,5%) conjugavam metformina, glibenclamida e dapagliflozina e um sujeito (5,3%) fazia uso de metformina, glibenclamida e pioglitazona. Dez (56,6%) sujeitos usavam drogas anti-hipertensivas e seis (31,6%) usavam agentes hipolipidêmicos. Não houve mudança na terapia medicamentosa dos participantes durante o período de participação na pesquisa; porém, em cada experimento, ocorreu um atraso de 3 horas no uso dos medicamentos. As características clínicas, laboratoriais e antropométricas iniciais estão descritas na **Tabela 3**.

Tabela 3 - Características iniciais dos participantes do estudo

Variável	Média ± Desvio Padrão	Valores mín e máx
Idade (anos)	52,11 ± 6,75	38 - 39
Peso (kg)	94,04 ± 17,51	67,60 - 128,40
Altura (cm)	172,50 ± 7,87	165,50 - 192,00
IMC (kg/m ²)	31,60 ± 5,46	23,10 - 41,00
Circunferência da cintura (cm)	109,08 ± 12,74	85,00 - 129,00
Relação Cintura-Quadril	1,00 ± 0,09	0,80 - 1,21
Gordura corporal (%)	31,33 ± 9,06	15,60 - 46,60
Massa Muscular Esquelética (%)	39,03 ± 5,50	30,24 - 47,78
Tempo de diabetes (meses)	76,53 ± 72,58	6 - 300
Glicemia de jejum (mg/dL)	124,74 ± 26,04	81 - 162
Insulina basal (mg/dL)	15,59 ± 8,11	4,00 - 33,68
Hemoglobina glicada (%)	6,93 ± 0,79	5,60 - 8,30
Homa IR	4,77 ± 2,50	1,20 - 8,00
Homa β	120,81 ± 141,58	23,70 - 676,64

Fonte: produzida pela autora.

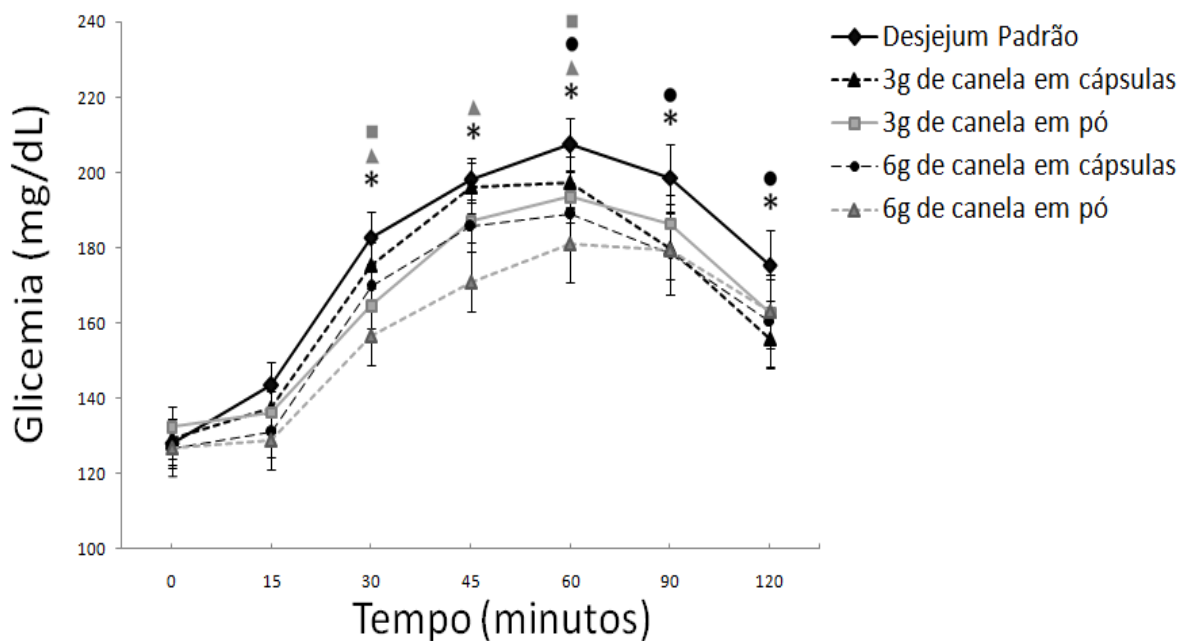
Para facilitar a apresentação dos dados, os resultados foram analisados por blocos relacionados às características nutricionais dos alimentos testados. No bloco 1 (especiaria alimentar), estão os desjejuns adicionados de canela em pó ou em cápsulas; no bloco 2 (alimentos com $\geq 26\%$ fibras e com $\geq 30\%$ de carboidratos), estão expostas as respostas após a adição das farinhas ou farelo ricos em fibras dietéticas; no bloco 3 (saladas) foram incluídas as refeições com alface, tomate, azeite de oliva ou salada mista (composta por esses alimentos juntos); e, no bloco 4 (alimentos com $> 6\%$ de lipídios e $< 5\%$ de fibras), foi avaliada a adição de azeite de oliva ou de abacate.

5.2 Efeito glicêmico agudo após adição de 3 g de canela em cápsulas, 3 g de canela em pó, 6 g de canela em cápsulas ou 6 g de canela em pó ao desjejum de homens com DM2

A ANOVA de 2 vias com medidas repetidas mostrou que existe efeito da refeição [F(3,610, 454,8) = 21,26; p < 0,001], do tempo [F(6, 126) = 18,30; p < 0,001] e da interação entre tempo e refeição [F(24, 504) = 1,890; p < 0,01] na glicemia. O *post hoc* de Bonferroni indicou que a adição de 3g de canela em pó ao desjejum reduziu a glicemia 30 (p < 0,05) e 60

minutos ($p < 0,05$) após o consumo. A adição de 6g de canela em cápsulas diminuiu a glicemia 60 ($p < 0,05$), 90 ($p < 0,01$) e 120 minutos ($p < 0,05$) após o consumo. A adição de 6g de canela em pó abaixou a glicemia 30 ($p < 0,01$), 45 ($p < 0,001$) e 60 minutos ($p < 0,01$) após a ingestão, ambos em relação ao desjejum padrão. Após adição de 3g de canela em cápsulas não houve diferença glicêmica em nenhum dos tempos monitorados, em relação ao desjejum padrão (**Figura 3**).

Figura 3 - Glicemias ao longo do tempo após adição de 3 g de canela em cápsulas, 3 g de canela em pó, 6 g de canela em cápsulas ou 6 g de canela em pó ao desjejum de homens com DM2

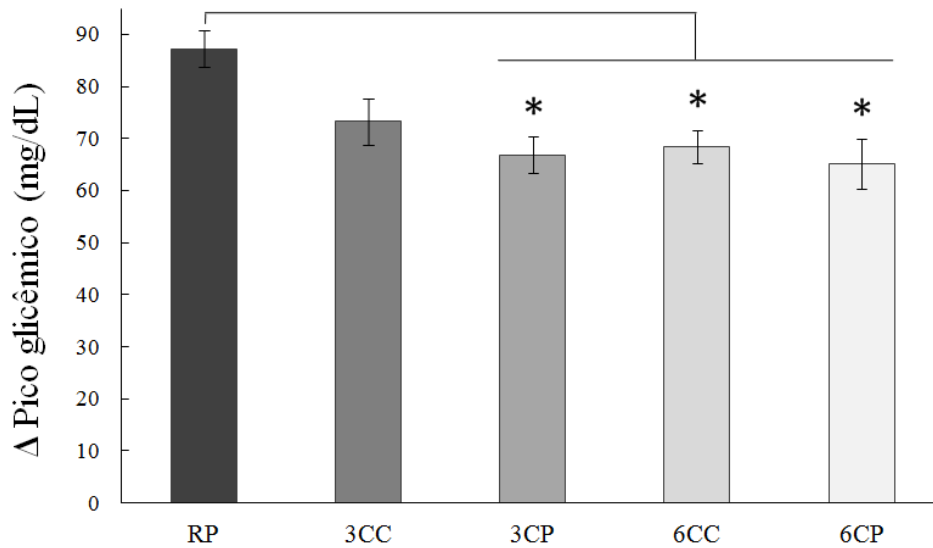


Fonte: produzida pela autora.

Notas: ■ = 3g de canela em pó; ● = 6g de canela em cápsulas; ▲ = 6g de canela em pó; * = houve diferença significativa entre os alimentos representados pelos símbolos acima e o desjejum padrão.

A ANOVA de uma via mostrou que existe efeito das refeições testadas sobre o pico glicêmico [$F(4,90) = 5,236$; $p < 0,05$]. O *post hoc* de Bonferroni indicou que a adição de 3 g de canela em pó ($p < 0,005$), 6 g de canela em cápsulas ($p < 0,05$) ou 6 g de canela em pó ($p < 0,005$) ao desjejum dos homens com DM2 reduziu o pico glicêmico em relação ao desjejum padrão e não houve diferença entre as doses ou formas de canela testadas (**Figura 4**).

Figura 4 - Delta pico glicêmico (mg/dL) após o consumo de refeição padrão, refeição com 3 g de canela em cápsulas, 3 g de canela em pó, 6 g de canela em cápsulas ou 6 g de canela em pó em homens com DM2



Fonte: produzida pela autora.

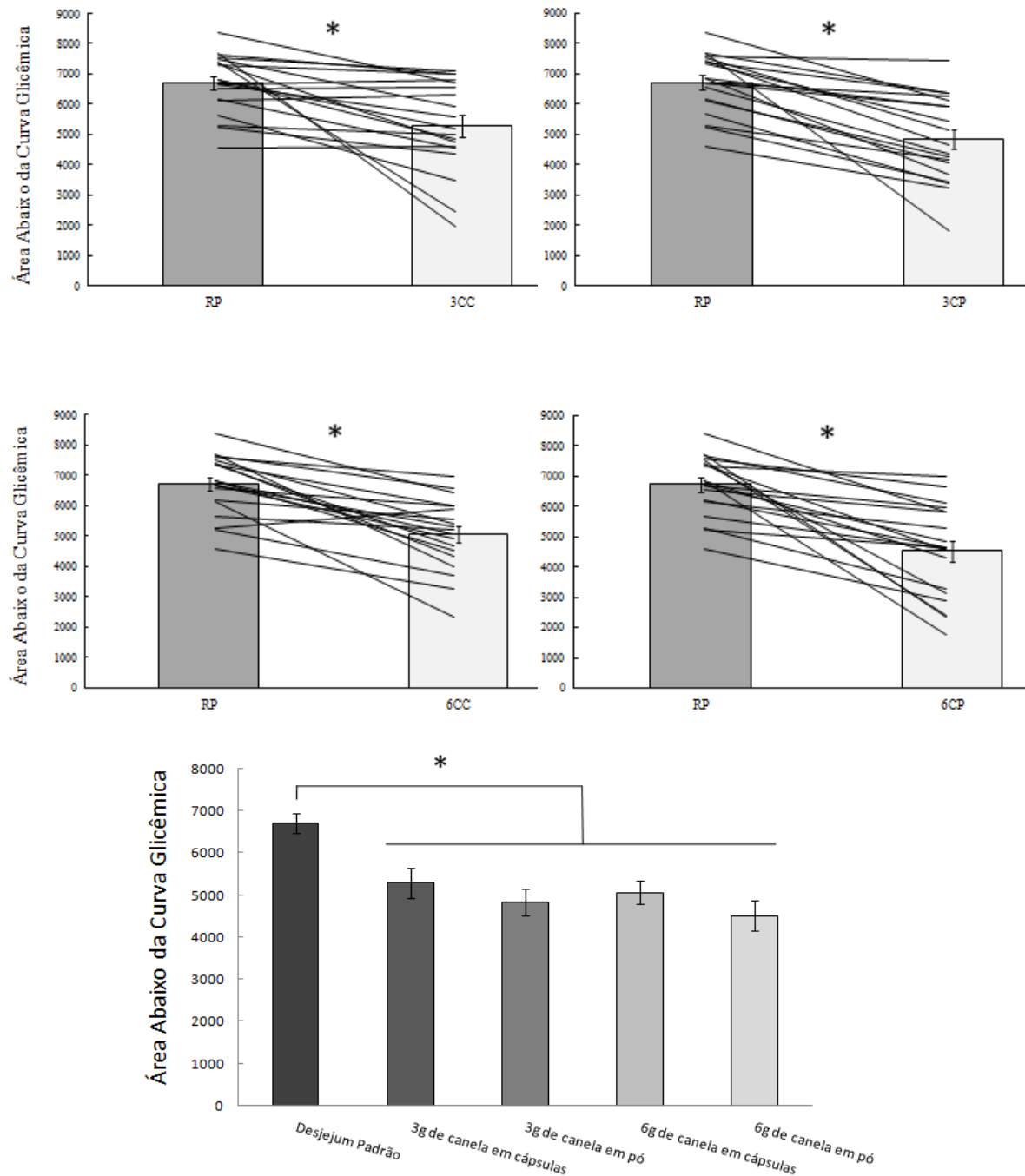
Notas: RP = refeição padrão; 3CC = 3 g de canela em cápsulas; 3CP = 3 g de canela em pó; 6CC = 6 g de canela em cápsulas; 6CP = 6 g de canela em pó; * = houve diferença significativa.

A adição de 3 g de canela em cápsulas ao desjejum de homens com DM2 reduziu o pico glicêmico em 16%, 3 g de canela em pó diminuiu em 23,3%; 6 g de canela em cápsulas reduziu em 21,5% e 6 g de canela em pó diminuiu em 25,3%.

O tempo do pico glicêmico foi avaliado e o teste de Kruskal Wallis indicou que existe efeito da refeição sobre o tempo do pico glicêmico [$X^2(4) = 10,808$; $p < 0,05$], mas as comparações em pares apenas mostraram que a adição de 6g de canela em pó ($p < 0,05$) ao desjejum atrasou o pico glicêmico, em relação ao desjejum adicionado de 3 g de canela em cápsulas. Nenhum dos alimentos testados foi capaz de atrasar o pico glicêmico em relação à refeição padrão.

A ANOVA de uma via mostrou que existe efeito da canela sobre a área abaixo da curva glicêmica de 120 minutos [$F(4,90) = 7,585$; $p < 0,001$]. O *post hoc* de Bonferroni indicou que a adição de 3g de canela em cápsulas ($p < 0,015$), 3g de canela em pó ($p < 0,001$), 6g de canela em cápsulas ($p < 0,003$) ou 6g de canela em pó ($p < 0,001$) ao desjejum de sujeitos com DM2 reduziu a área abaixo da curva glicêmica em relação ao desjejum padrão e não houve diferença entre os produtos testados (**Figura 5**).

Figura 5 - Área abaixo da curva glicêmica (mg/dL.min) após adição de 3 g de canela em cápsulas, 3 g de canela em pó, 6 g de canela em cápsulas ou 6 g de canela em pó ao desjejum de homens com DM2



Fonte: produzida pela autora.

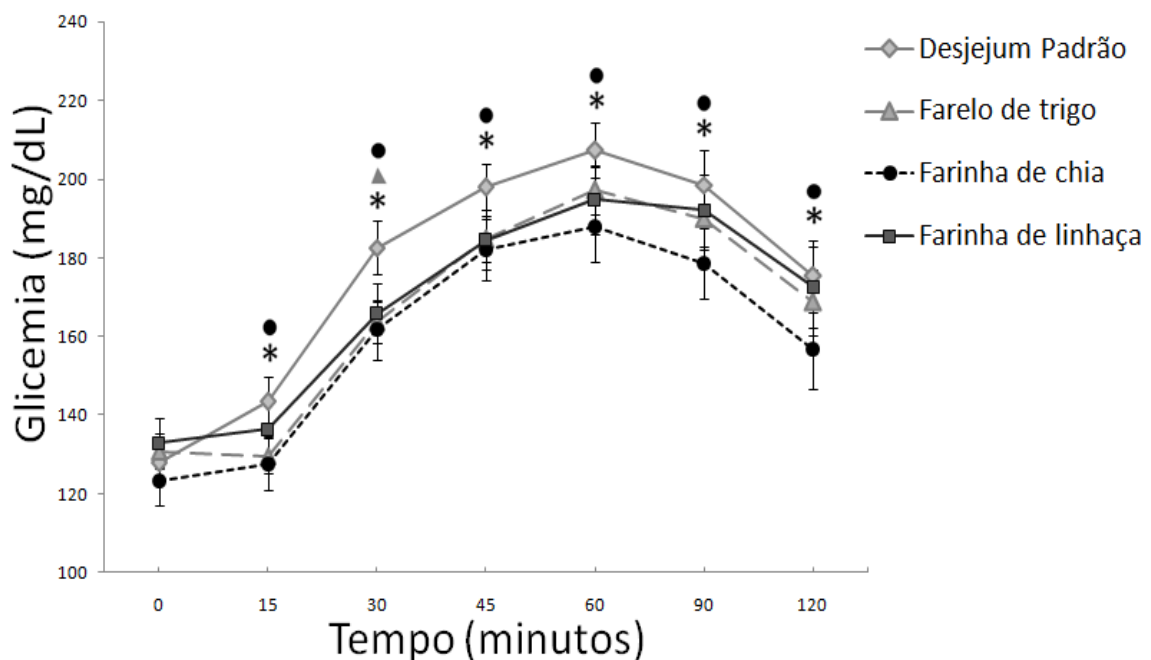
Notas: RP = refeição padrão; 3CC = 3 g de canela em cápsulas; 3CP = 3 g de canela em pó; 6CC = 6 g de canela em cápsulas; 6CP = 6 g de canela em pó; * = houve diferença significativa.

A redução na AUC após a adição de 3 g de canela em cápsulas, 3 g de canela em pó, 6 g de canela em cápsulas ou 6 g de canela em pó ao café da manhã foi de 21,3%, 28,0%, 24,6% e 32,8%, respectivamente.

5.3 Efeito glicêmico agudo após adição de 15 g farelo de trigo, 15 g farinha de chia ou 15 g de farinha de linhaça dourada ao desjejum de homens com DM2

A ANOVA de 2 vias com medidas repetidas indicou que há efeito da refeição [$F(2,024, 36,43) = 4,802$; $p < 0,05$], do tempo [$F(1,621, 29,17) = 79,80$; $p < 0,0001$] e da interação entre tempo e refeição [$F(6,036, 108,7) = 2,664$; $p < 0,02$] na glicemia. O *post hoc* de Bonferroni mostrou que a adição de 15g de farelo de trigo ao desjejum reduziu a glicemia 30 minutos ($p < 0,05$) após o consumo. A adição de 15g de farinha de chia diminuiu a glicemia 15 ($p < 0,05$), 30 ($p < 0,01$), 45 ($p < 0,01$), 60 ($p < 0,001$), 90 ($p < 0,01$) e 120 minutos ($p < 0,05$) após a ingestão, ambos em relação ao desjejum padrão. Após a adição de 15g de farinha de linhaça dourada não houve diferença na glicemia em nenhum dos tempos em relação ao desjejum padrão (**Figura 6**).

Figura 6 - Glicemias ao longo do tempo após adição de farelo de trigo, farinha de chia ou farinha de linhaça dourada ao desjejum de homens com DM2

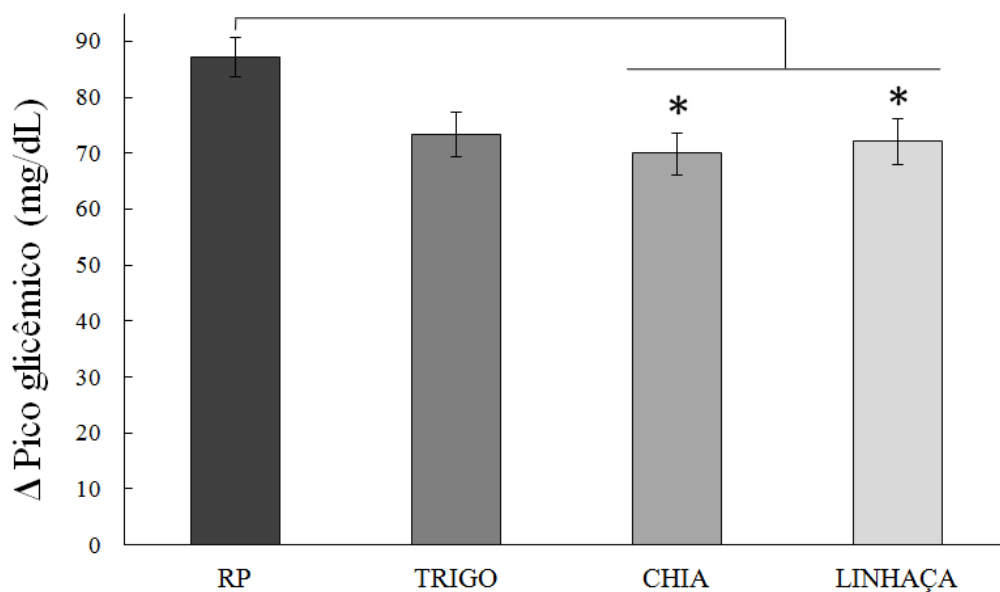


Fonte: produzida pela autora.

Notas: ● = 15g de farinha de chia; ▲ = 15g de farelo de trigo; * = houve diferença significativa entre os alimentos representados pelos símbolos acima e o desjejum padrão.

A ANOVA de uma via mostrou que existe efeito das refeições testadas sobre o pico glicêmico [$F(3,72) = 4,181$; $p < 0,05$]. O *post hoc* de Bonferroni indicou que a adição de 15 g de farinha de chia ($p = 0,013$) ou 15 g de farinha de linhaça ($p = 0,041$) ao desjejum de homens com DM2 reduziu o pico glicêmico em relação ao desjejum padrão e não houve diferença entre as refeições testadas (**Figura 7**).

Figura 7 - Delta pico glicêmico (mg/dL) após o consumo de refeição padrão, refeição com 15 g de farelo de trigo, 15 g de farinha de chia ou 15 g de farinha de linhaça dourada em homens com DM2



Fonte: produzida pela autora.

Nota: RP = refeição padrão; * = houve diferença significativa.

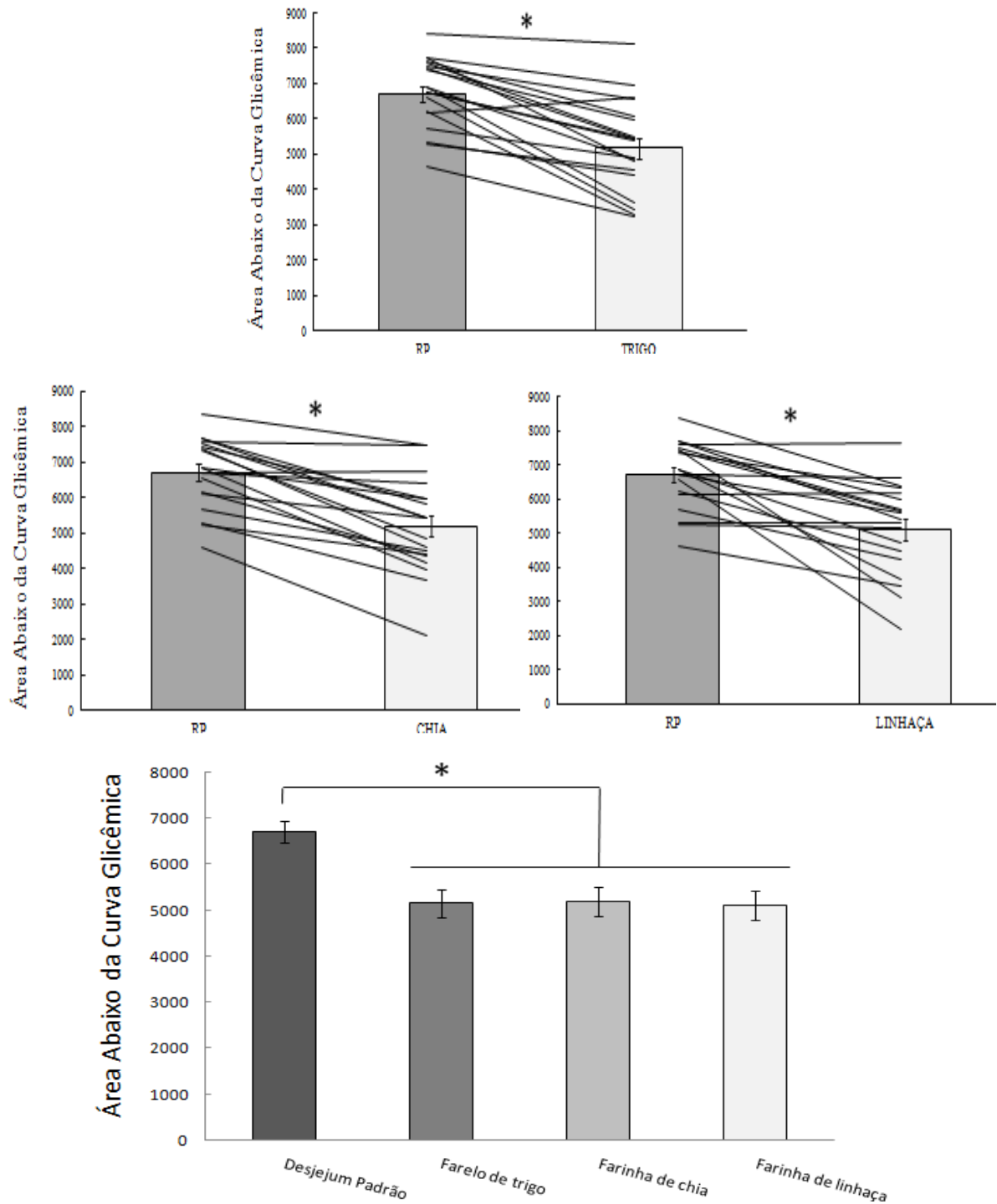
A adição de 15 g de farelo de trigo ao desjejum dos sujeitos com DM2 reduziu o pico glicêmico em 15,8%, 15 g de farinha de semente de chia diminuiu em 19,8% e 15 g de farinha de linhaça dourada reduziu em 17,2%.

O teste de Kruskal Wallis indicou que os alimentos testados não alteraram o tempo do pico glicêmico [$X^2(3) = 5,087$; $p = 0,166$].

A ANOVA de uma via mostrou que existe efeito da fibra sobre a área abaixo da curva glicêmica de 120 minutos [$F(3,72) = 7,166$; $p < 0,001$]. O *post hoc* de Bonferroni indicou que a adição de 15g de farelo de trigo ($p < 0,003$), 15g de farinha de chia ($p < 0,004$) ou 15g de farinha de linhaça dourada ($p < 0,002$) ao desjejum reduziu a área abaixo da curva

glicêmica em relação ao desjejum padrão em homens com DM2 e não houve diferença entre os tipos de fibras testados (**Figura 8**).

Figura 8 - Área abaixo da curva glicêmica (mg/dL.min) após adição de farelo de trigo, farinha de chia ou farinha de linhaça dourada ao desjejum de homens com DM2



Fonte: produzida pela autora.

Nota: * = houve diferença significativa.

A redução na AUC após a adição 15 g de farelo de trigo, 15 g farinha de chia ou 15 g de farinha de linhaça dourada ao desjejum foi de 23,1%, 22,6% e 24,0%, respectivamente.

5.4 Efeito glicêmico agudo após adição de 100 g de alface, 100 g de tomate, 30 mL de azeite de oliva extravirgem ou 115 g de salada mista (composta por 50 g de alface, 50 g de tomate e 15 mL de azeite de oliva extravirgem) ao desjejum de homens com DM2

A ANOVA de 2 vias com medidas repetidas demonstrou que há efeito da refeição [$F(3,108, 391,6) = 22,77$; $p < 0,001$], do tempo [$F(6, 126) = 18,01$; $p < 0,001$] e da interação entre tempo e refeição [$F(24, 504) = 2,311$; $p < 0,01$] na glicemia. O *post hoc* de Bonferroni indicou que a adição de 100g de alface ao desjejum reduziu a glicemia 30 ($p < 0,05$) e 45 minutos ($p < 0,05$) após o consumo; a adição de 100g de tomate diminuiu a glicemia 30 ($p < 0,05$) e 90 minutos ($p < 0,05$) após o consumo; a adição de 30mL de azeite de oliva extravirgem reduziu a glicemia 30 ($p < 0,01$), 45 ($p < 0,01$) e 60 minutos ($p < 0,01$) após a ingestão e a adição de 115 g de saladamista contendo 50g de alface, 50g de tomate e 15mL de azeite de oliva extravirgem diminuiu a glicemia 60 minutos ($p < 0,05$) após o consumo, todos em relação à refeição padrão (**Figura 9**).

Figura 9 - Glicemias ao longo do tempo após adição de 100 g de alface, 100 g de tomate, 30 mL de azeite de oliva extravirgem ou salada mista (contendo 50 g de alface, 50 g de tomate e 15 mL de azeite de oliva extravirgem) ao desjejum de homens com DM2

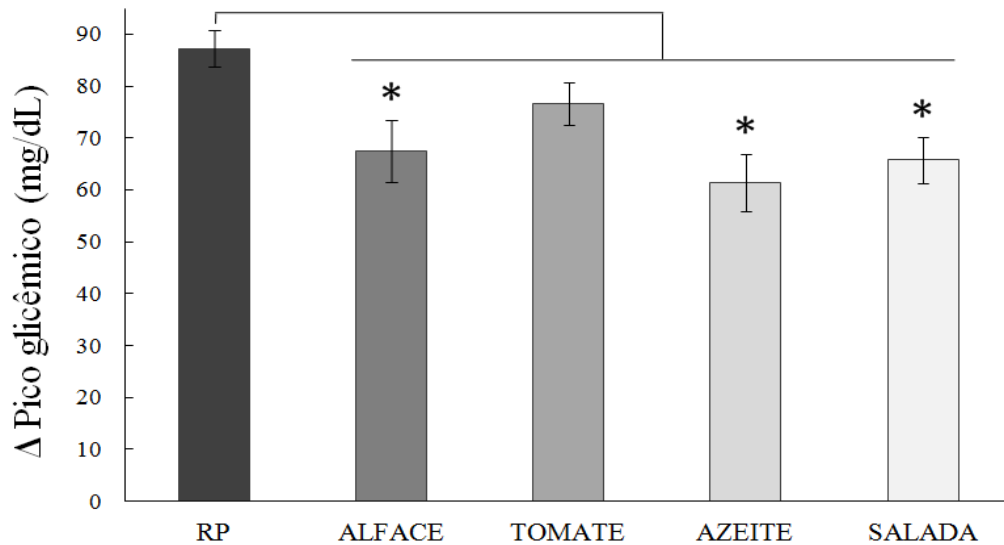


Fonte: produzida pela autora.

Notas: ■ = 100g de alface; ● = 100g de tomate; ▲ = 30mL de azeite de oliva extravirgem; ● = salada composta de 50g de alface, 50g de tomate e 15mL de azeite de oliva extravirgem; * = houve diferença significativa entre os alimentos representados pelos símbolos acima e o desjejum padrão.

O teste de Kruskal Wallis mostrou que existe efeito da refeição sobre o pico glicêmico [$X^2(4) = 17,458$; $p < 0,05$]. As comparações em pares mostrou que a adição de 100 g de alface ($p = 0,038$), 30 mL de azeite de oliva extravirgem ($p = 0,002$) ou 115 g de salada mista ($p = 0,011$) ou ao desjejum reduziu o pico glicêmico em relação à refeição padrão. A adição de 100 g de tomate ao desjejum não reduziu o pico glicêmico em relação à refeição padrão e não houve diferença entre os alimentos testados (**Figura 10**).

Figura 10 - Delta pico glicêmico (mg/dL) após o consumo de refeição padrão, refeição com 100 g de alface, 100 g de tomate, 30 mL de azeite de oliva extravirgem ou 115 g de salada mista em homens com DM2



Fonte: produzida pela autora.

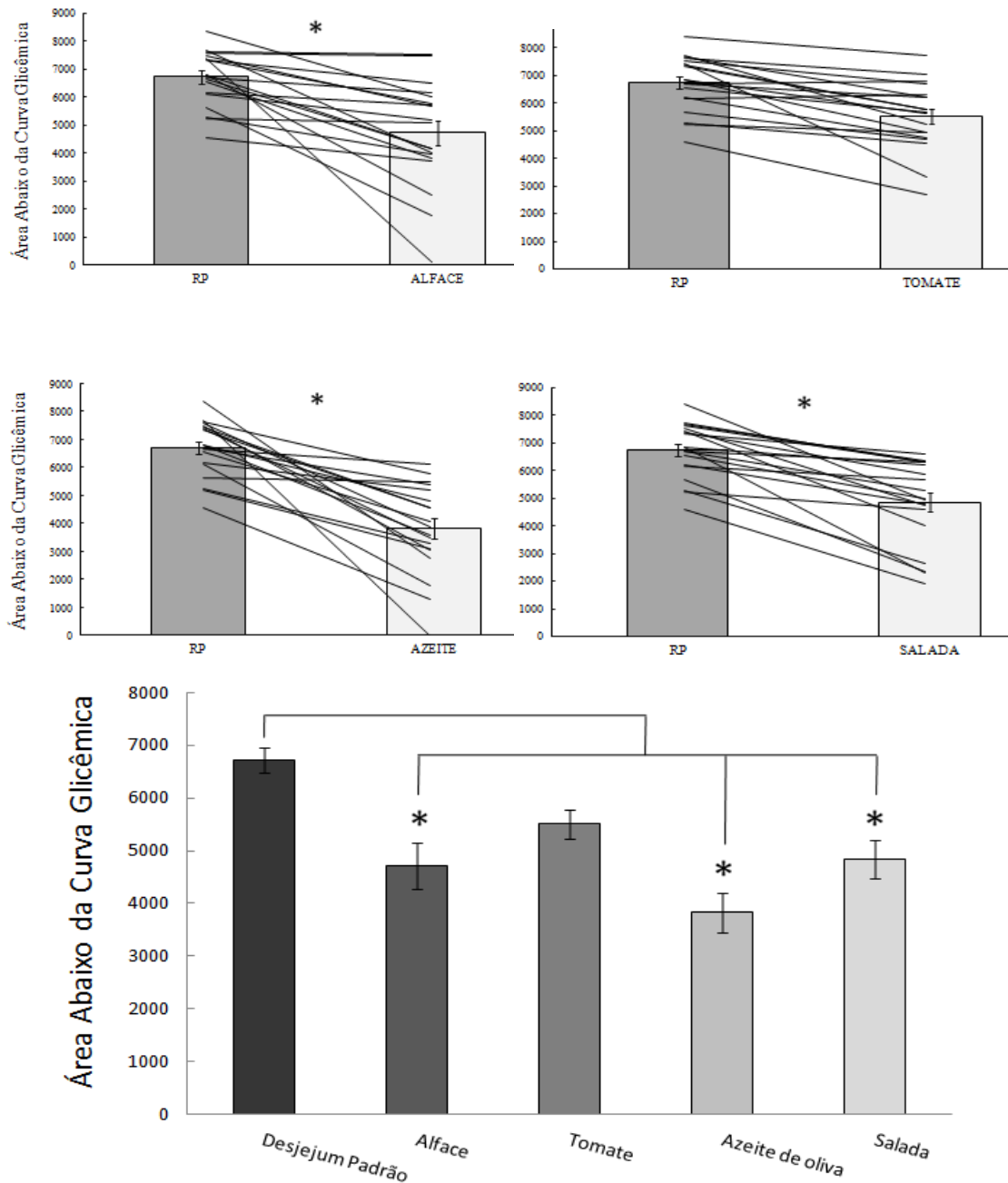
Nota: RP = refeição padrão; * = houve diferença significativa.

A adição de 100 g de alface ao desjejum de homens com DM2 reduziu o pico glicêmico em 22,7%, 100 g de tomate diminuiu o pico em 12,1%, 30 mL de azeite de oliva extravirgem reduziu 29,5 % do pico glicêmico e 115 g de salada de alface, tomate e azeite de oliva extravirgem diminuiu em 24,5% o pico glicêmico.

O teste de Kruskal Wallis mostrou que os alimentos testados não alteraram o tempo do pico glicêmico [$X^2(4) = 7,969$; $p = 0,093$].

A ANOVA de uma via indicou que existe efeito do grupo sobre a AUC glicêmica de 120 minutos [$F(4,90) = 9,940$; $p < 0,001$]. O *post hoc* de Bonferroni demonstrou que a adição de 100g de alface ($p < 0,002$), 30mL de azeite de oliva extravirgem ($p < 0,001$) ou salada mista contendo 50g de alface, 50g de tomate e 15mL de azeite de oliva extravirgem ($p < 0,03$) ao desjejum reduziu a AUC glicêmica, em relação ao desjejum padrão (**Figura 11**). Não houve diferença na AUC após adição de 100g de tomate ($p = 1,34$) ao desjejum.

Figura 11 - Área abaixo da curva glicêmica (mg/dL.min) após adição de 100 g de alface, 100 g de tomate, 30 mL de azeite de oliva extravirgem ou salada mista (contendo 50 g de alface, 50 g de tomate ou 15 mL de azeite de oliva extravirgem) ao desjejum de homens com DM2



Fonte: produzida pela autora.

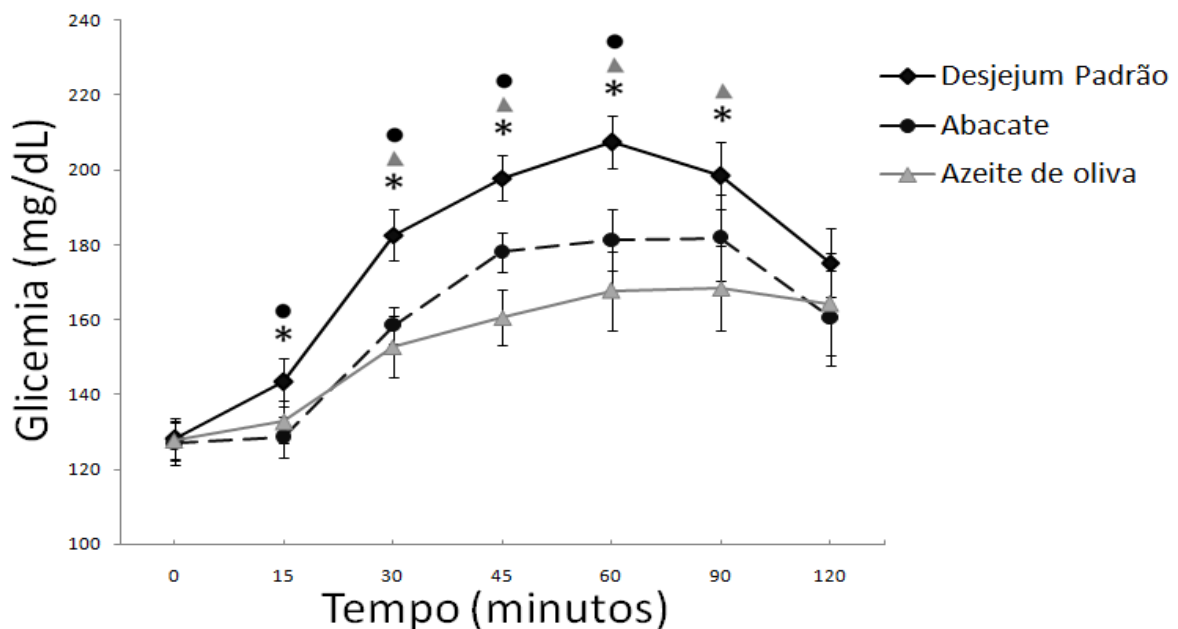
Nota: * = houve diferença significativa.

A redução na AUC após a adição 100 g de alface, 100 g de tomate, 30 mL de azeite de oliva extravirgem ou 115 g de salada mista ao desjejum foi de 29,8%, 18,1%, 43,1% e 28,0%, respectivamente.

5.5 Efeito glicêmico agudo após adição de 30 mL de azeite de oliva extravirgem ou 100 g de abacate ao desjejum de homens com DM2

A ANOVA de 2 vias com medidas repetidas mostrou que existe efeito da refeição [F(1,631, 205,5) = 39,85; $p < 0,0001$], do tempo [F(6, 126) = 15,38; $p < 0,0001$] e da interação entre tempo e refeição [F(12, 252) = 2,604; $p < 0,005$] na glicemia. O *post hoc* de Bonferroni indicou que a adição de 30mL de azeite de oliva extravirgem ao desjejum diminuiu a glicemia 30 ($p < 0,005$), 45 ($p < 0,001$), 60 ($p < 0,01$) e 90 minutos ($p < 0,05$) após a ingestão e a adição de 100g de abacate reduziu a glicemia 15 ($p < 0,05$), 30 ($p < 0,001$), 45 ($p < 0,005$) e 60 minutos ($p < 0,01$) após o consumo, ambos em relação ao desjejum padrão (Figura 12).

Figura 12 - Glicemias ao longo do tempo após adição de 30 mL de azeite de oliva extravirgem ou 100 g de abacate ao desjejum de homens com DM2



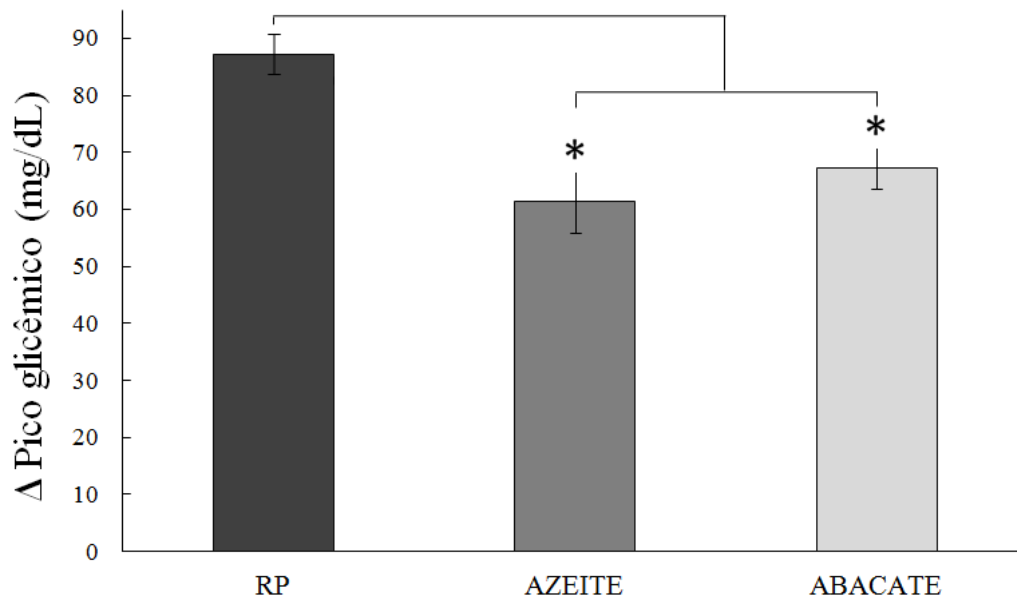
Fonte: produzida pela autora.

Notas: ● = 100g de abacate; ▲ = 30mL de azeite de oliva extravirgem; * = houve diferença significativa entre os alimentos representados pelos símbolos acima e o desjejum padrão.

A ANOVA de uma via mostrou que existe efeito da refeição sobre o pico glicêmico [F(2,54) = 9,923; $p < 0,001$]. O *post hoc* de Bonferroni mostrou que tanto a adição de 30 mL de azeite de oliva extravirgem ($p < 0,001$) quando de 100 g de abacate ($p = 0,005$)

ao desjejum de homens com DM2 reduziu o pico glicêmico em relação à refeição padrão e não houve diferença entre eles (**Figura 13**).

Figura 13 - Delta pico glicêmico (mg/dL) após o consumo de refeição padrão, refeição com 30 mL de azeite de oliva extravirgem ou 100 g de abacate em homens com DM2



Fonte: produzida pela autora.

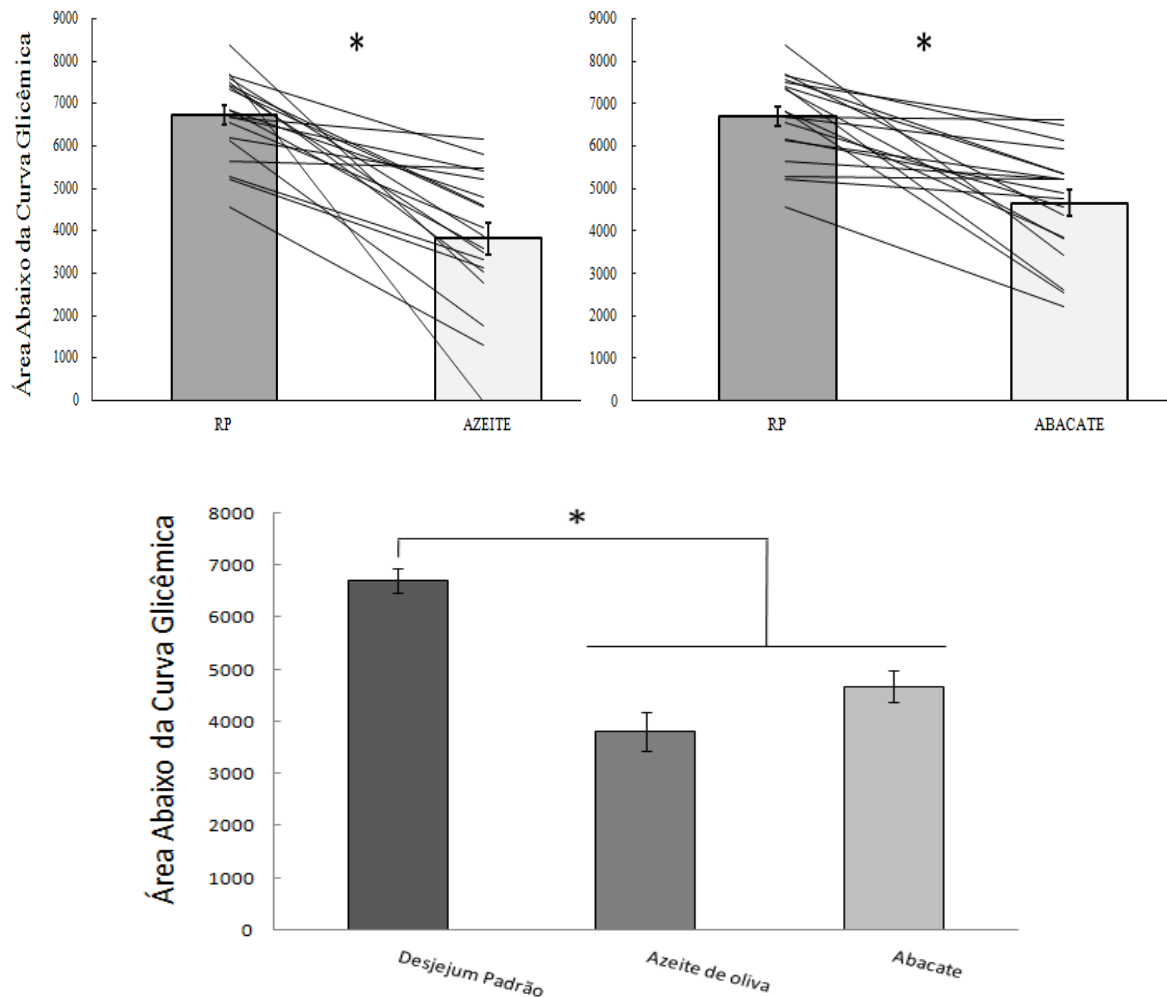
Nota: RP = refeição padrão; * = houve diferença significativa.

A adição de 30 mL de azeite de oliva extravirgem ao desjejum de homens com DM2 reduziu o pico glicêmico em 29,5% e 100 g de abacate diminuiu em 22,9%.

O teste de Kruskal Wallis mostrou que os alimentos testados não alteraram o tempo do pico glicêmico [$X^2(2) = 0,238$; $p = 0,888$].

A ANOVA de uma via mostrou que há efeito do grupo sobre a área abaixo da curva glicêmica de 120 minutos [$F(2,54) = 23,964$; $p < 0,001$]. O *post hoc* de Bonferroni mostrou que tanto a adição de 30mL de azeite de oliva extravirgem ($p < 0,001$) quanto de 100g de abacate ($p < 0,001$) ao desjejum reduziu a área abaixo da curva glicêmica em homens com DM2, em relação ao desjejum padrão (**Figura 14**) e não houve diferença entre os dois alimentos testados.

Figura 14 - Área abaixo da curva glicêmica (mg / dL.min) após adição de 30 mL de azeite de oliva extravirgem ou 100 g de abacate ao desjejum de homens com DM2



Fonte: produzida pela autora.

Nota: * = houve diferença significativa.

A redução na área abaixo da curva glicêmica após a adição de 30 mL de azeite de oliva extravirgem ou de 100 g de abacate foi de 43,1% e 30,4%, respectivamente.

5.6 Palatabilidade

Na avaliação da palatabilidade das refeições testadas, o teste de Kruskal-Wallis mostrou que não há diferença em relação à aparência [$X^2(12) = 5,547$; $p = 0,937$], ao cheiro [$X^2(12) = 5,356$; $p = 0,945$], à textura [$X^2(12) = 6,267$; $p = 0,902$] e ao sabor geral [$X^2(12) = 12,268$; $p = 0,424$], assim como em relação aos sabores doce [$X^2(12) = 2,479$; $p = 0,998$], azedo [$X^2(12) = 5,269$; $p = 0,948$], salgado [$X^2(12) = 1,669$; $p = 1,000$] e amargo [$X^2(12) = 7,001$; $p = 0,858$] (Tabelas 4, 5, 6 e 7).

Tabela 4 - Escores das características sensoriais do desjejum padrão, do desjejum com 3 g de canela em cápsulas, 3 g de canela em pó, 6 g de canela em cápsulas ou 6 g de canela em pó

Palatabilidade	Desjejum padrão	3g de Canela em cápsulas	3g de Canela em pó	6g de Canela em cápsulas	6g de Canela em pó
Aparência	8 (6,65 - 9,45)	7,8 (7,05 - 8,9)	7,8 (6,75 - 9,25)	7,4 (6,6 - 9,45)	7,3 (6,85 - 9,35)
Cheiro	7,8 (6,65 - 9,1)	7,3 (6,5 - 8,85)	7,3 (6,65 - 8,9)	7,9 (6,2 - 9,45)	6,9 (5,6 - 8,7)
Textura	7,8 (6,25 - 9,3)	7,3 (6,35 - 8,95)	7,4 (6,55 - 8,85)	7,7 (5,9 - 9,1)	7,1 (6,4 - 8,5)
Sabor geral	7,5 (6,85 - 8,85)	8 (6,75 - 9,2)	7,5 (6,4 - 9)	7 (6,4 - 8,55)	7,5 (5,8 - 9,25)
Doce	5,3 (3,85 - 6,95)	5,2 (2,95 - 6,1)	5,3 (2,7 - 6,9)	5 (3,15 - 6,7)	5,4 (2,45 - 7,15)
Azedo	1,8 (0,75 - 3,15)	2,2 (1,2 - 4,3)	2,4 (0,9 - 4,5)	2,7 (1,55 - 3,9)	2,4 (1,75 - 4,7)
Salgado	2,1 (1,35 - 5,2)	4 (1,75 - 5,25)	2,3 (1,55 - 5,2)	3,3 (1,6 - 4,85)	4,2 (1,75 - 5,25)
Amargo	1,8 (0,5 - 3,2)	1,9 (0,65 - 4,55)	2,3 (0,35 - 7,8)	2,1 (0,95 - 3,55)	2,2 (1,5 - 6,7)

Fonte: produzida pela autora.

Nota: Dados expressos em medianas e intervalo interquartil (25-75).

Tabela 5 - Escores das características sensoriais do desjejum padrão, do desjejum acrescido de 15 g de farelo de trigo, 15g de farinha de chia ou 15 g de farinha de linhaça dourada

Palatabilidade	Desjejum padrão	Farelo de Trigo	Farinha de Chia	Farinha de Linhaça
Aparência	8 (6,65 - 9,45)	7,2 (6,1 - 8,8)	7,2 (6,75 - 9,15)	7,3 (6,9 - 9)
Cheiro	7,8 (6,65 - 9,1)	6,8 (5,45 - 8,6)	6,9 (5,5 - 8,85)	6,9 (6,35 - 9,1)
Textura	7,8 (6,25 - 9,3)	6 (5 - 8)	6,6 (5,65 - 9,05)	7 (6,25 - 9,25)
Sabor geral	7,5 (6,85 - 8,85)	6,4 (5,2 - 8)	6,7 (5,65 - 7,85)	6,7 (5,65 - 8,95)
Doce	5,3 (3,85 - 6,95)	5,2 (2,65 - 6,35)	5,1 (3 - 6,95)	4,1 (2,8 - 7,05)
Azedo	1,8 (0,75 - 3,15)	2,6 (1,1 - 4,5)	2,8 (1,3 - 4,3)	2,6 (0,65 - 3,45)
Salgado	2,1 (1,35 - 5,2)	3,1 (1,45 - 5,05)	2,7 (1,45 - 5)	3 (1,25 - 4,4)
Amargo	1,8 (0,5 - 3,2)	2,7 (1,1 - 4,75)	2,1 (0,25 - 3,7)	2,6 (0,75 - 3,15)

Fonte: produzida pela autora.

Nota: Dados expressos em medianas e intervalo interquartil (25-75).

Tabela 6 - Escores das características sensoriais do desjejum padrão, do desjejum com 100 g de alface, com 100 g de tomate, com 30 mL de azeite de oliva extravirgem ou com 115 g de salada mista (composta de 50 g de alface, 50 g de tomate e 15 mL de azeite de oliva extravirgem)

Palatabilidade	Desjejum padrão	Alface 100g	Tomate 100g	Azeite de oliva extravirgem 30mL	Salada mista
Aparência	8 (6,65 - 9,45)	7,4 (6,65 - 8,95)	7,7 (6,8 - 9,3)	7,3 (6,05 - 8,9)	7,6 (6,75 - 9,5)
Cheiro	7,8 (6,65 - 9,1)	7,2 (5,9 - 9,2)	7,1 (6,3 - 9,05)	7 (5,3 - 8,85)	7,3 (6,4 - 8,5)
Textura	7,8 (6,25 - 9,3)	7 (5,55 - 8,65)	7,8 (6,5 - 9,3)	6,9 (6,15 - 8,85)	7 (6,65 - 9,15)
Sabor geral	7,5 (6,85 - 8,85)	7 (5,45 - 8,55)	7,8 (6,55 - 9)	7,1 (4,55 - 8,45)	7,1 (5,8 - 9,05)
Doce	5,3 (3,85 - 6,95)	4,7 (2,35 - 6,35)	5,2 (3,1 - 6,75)	4,9 (2,7 - 6,6)	4 (1,8 - 6,55)
Azedo	1,8 (0,75 - 3,15)	3,3 (0,75 - 4,6)	3,1 (0,65 - 4,3)	3,1 (1,9 - 5,25)	3,3 (0,75 - 5,2)
Salgado	2,1 (1,35 - 5,2)	2,9 (1,2 - 4,7)	3,7 (1,1 - 4,9)	3,5 (1,75 - 5,15)	3,3 (1,35 - 5,4)
Amargo	1,8 (0,5 - 3,2)	2,7 (0,3 - 4,2)	1,9 (0,35 - 3,7)	2,8 (1,5 - 6,4)	3,3 (0,8 - 5,25)

Fonte: produzida pela autora.

Nota: Dados expressos em medianas e intervalo interquartil (25-75).

Tabela 7 - Escores das características sensoriais do desjejum padrão, do desjejum acrescido de 30 mL de azeite de oliva extravirgem ou 100 g de abacate

Palatabilidade	Desjejum padrão	Azeite de oliva extravirgem 30mL	Abacate 100g
Aparência	8 (6,65 - 9,45)	7,3 (6,05 - 8,9)	8,4 (7 - 9,55)
Cheiro	7,8 (6,65 - 9,1)	7 (5,3 - 8,85)	8,4 (6,45 - 9,35)
Textura	7,8 (6,25 - 9,3)	6,9 (6,15 - 8,85)	8 (6,55 - 8,95)
Sabor geral	7,5 (6,85 - 8,85)	7,1 (4,55 - 8,45)	8 (6,6 - 9,3)
Doce	5,3 (3,85 - 6,95)	4,9 (2,7 - 6,6)	4,6 (2,85 - 6,9)
Azedo	1,8 (0,75 - 3,15)	3,1 (1,9 - 5,25)	2 (0,55 - 3,85)
Salgado	2,1 (1,35 - 5,2)	3,5 (1,75 - 5,15)	3,1 (1,4 - 5,25)
Amargo	1,8 (0,5 - 3,2)	2,8 (1,5 - 6,4)	2,3 (0,55 - 4,15)

Fonte: produzida pela autora.

Nota: Dados expressos em medianas e intervalo interquartil (25-75).

6. DISCUSSÃO

A diabetes é considerada um dos principais problemas de saúde pública do mundo (American Diabetes Association, 2019; International Diabetes Federation, 2021) e, no Brasil, mais da metade dos portadores de DM2 apresentam controle glicêmico inadequado (Lima et al., 2016; Moreira, 2016), o que está associado ao aparecimento de complicações da doença. A glicemia pós-prandial (até 120 minutos após as refeições) tem sido considerada responsável por até 70% do valor da hemoglobina glicada e merece especial atenção, principalmente quando o paciente apresenta descompensação glicêmica (Riddle et al., 2011). A correção imediata da hiperglicemia é um objetivo que precisa ser alcançado de forma urgente no momento em que o paciente perceber o quadro de elevação da glicemia (Association Diabetes American, 2019) e as estratégias nutricionais são consideradas valiosas para esta finalidade.

Neste sentido, o nosso estudo avaliou a resposta aguda de uma única porção de cada um dos alimentos testados sobre a glicemia pós-prandial para proporcionar "saberes" que sejam eficazes para auxiliar os indivíduos com DM2 na busca por um controle glicêmico rápido e sem efeitos colaterais.

O presente trabalho mostrou que o consumo de canela (em pó ou em cápsulas), farinha de chia, farinha de linhaça, farelo de trigo, alface, azeite de oliva extravirgem, salada mista (com alface, tomate e azeite de oliva extravirgem) ou abacate, imediatamente antes de uma refeição nutricionalmente balanceada, reduziu a resposta glicêmica pós-prandial em homens com DM2. A seguir, discutiremos separadamente cada grupo de alimentos, da mesma forma como foram expostos os resultados.

6.1 Efeito glicêmico agudo após adição de 3 g de canela em cápsulas, 3 g de canela em pó, 6 g de canela em cápsulas ou 6 g de canela em pó ao desjejum de homens com DM2

Este foi o primeiro estudo que investigou o efeito agudo da ingestão de canela cássia na curva glicêmica de homens com DM2 após consumir uma refeição nutricionalmente balanceada. Nossos resultados mostraram que a ingestão de 3 ou 6 g de canela em pó ou cápsulas, imediatamente antes de um café da manhã fornecendo 50 g de carboidratos complexos, diminuiu acentuadamente a hiperglicemia e a excursão glicêmica pós-prandial em homens com DM2, reduzindo em até 32,8% a 2h – AUC da glicose. Cabe ressaltar que uma redução de mais de 16% na AUC já é considerada clinicamente relevante (Tosh, 2013). Até então, não se sabia que a ingestão de canela em pó apresenta um efeito anti-hiperglicêmico mais pronunciado do que na forma de cápsulas.

Nossos resultados corroboram os achados em outros estudos com populações não diabéticas que investigaram o efeito da canela cássia na hiperglicemia pós-prandial em uma situação da vida real, provocada por carboidratos complexos (Hlebowicz et al., 2007; Magistrelli & Chezem, 2012). Em adultos jovens saudáveis, o aumento da glicose no sangue de 62 mg/dL em resposta a uma refeição instantânea de cereais fornecendo 50 g de carboidratos diminuiu 45% com a ingestão prévia de 6 g de canela cássia (Magistrelli & Chezem, 2012). Em outro estudo, a adição de 6 g de canela cássia a uma refeição de pudim de arroz fornecendo 48 g de carboidratos levou a uma redução de 46% na AUC de 120 minutos em indivíduos saudáveis (Hlebowicz et al., 2007). Nesses estudos, o aumento da glicemia após o café da manhã de mais de 40 mg/dL foi típico de uma situação da vida real (Souptik et al., 2022; Zhao et al., 2021) promovida pela ingestão de refeições com índice glicêmico de médio a alto (Hlebowicz et al., 2007; Magistrelli & Chezem, 2012). Em contraste, em dois outros estudos, o consumo agudo de canela cássia não alterou o nível de glicose pós-refeição em indivíduos que ingeriram alimentos incomuns que não promoveram hiperglicemia pós-prandial (Hlebowicz et al., 2009; Wang et al., 2021). Portanto, esses dados demonstram que a ingestão aguda de canela cássia suprime o esperado aumento pós-prandial na glicemia (efeito anti-hiperglicêmico) em indivíduos saudáveis, mas não diminui as concentrações estáveis de glicose (sem efeito hipoglicêmico). Essa mesma característica é exercida por medicamentos inibidores da atividade da glicosidase e da amilase, como a acarbose (Hayward et al., 2019; Daou et al., 2022).

Apesar disso, não se sabia se esses resultados seriam reproduzidos em uma situação de hiperglicemia pós-prandial observada em indivíduos com DM2. Como esperado, no presente estudo, os participantes com DM2 apresentaram uma resposta glicêmica superior à de indivíduos saudáveis, superando os níveis normais de glicemia pós-prandial e classificando-a como hiperglicemia pós-prandial (Hiyoshi et al., 2019). Os níveis das curvas glicêmicas pós-prandiais também foram semelhantes aos de outros estudos com voluntários com DM2 (Yang et al., 2022). Nossos resultados confirmam que a ingestão de canela cássia antes dos carboidratos complexos exerce um efeito anti-hiperglicêmico agudo não apenas em pessoas saudáveis, mas também em sujeitos com DM2 (Ríos et al., 2015).

Diferentes mecanismos têm sido propostos para explicar o efeito hipoglicemiante da canela sp., como (i) redução da velocidade de esvaziamento gástrico (Hlebowicz et al., 2007; Kang et al., 2014); (ii) inibição da absorção intestinal de glicose (Kreydiyyeh et al., 2000); (iii) inibição de enzimas digestivas de carboidratos (Kim et al., 2006; Adisakwattana et al., 2011; Kang et al., 2014; Vijayakumar et al., 2022; Ercan & El, 2021); e (iv) aumento da captação e utilização periférica de glicose através do aumento da sensibilidade e/ou ação da insulina (Wang et al. 2007; Solomon & Blannin, 2009; Anderson et al., 2016).

Em nosso estudo, o tempo até o pico de glicose permaneceu inalterado com a ingestão de canela cássia (tanto em pó, quanto em cápsulas) em comparação ao controle, corroborando os achados de que a velocidade de digestão (taxa de esvaziamento gástrico e/ou tempo de trânsito intestinal) em humanos não é alterada pela canela cássia (Hlebowicz et al., 2009) ou é apenas ligeiramente reduzido (-7%) (Hlebowicz et al., 2007). A alteração derivada da canela no padrão da curva glicêmica pós-prandial foi a mesma causada pelo medicamento acarbose. Por meio da inibição das enzimas amilase e glicosidase, a acarbose causa uma supressão acentuada nos primeiros minutos da fase ascendente do aumento da glicose, mas também uma antecipação do retorno da glicose sanguínea à linha de base (Fig. 3) (Wachters-Hagedoorn et al., 2007). Esses dados indicam que a canela cássia diminui a hiperglicemia pós-prandial por meio de mecanismos que não envolvem uma lentificação do tempo de trânsito gastrointestinal. O postulado de que a canela alteraria a velocidade de esvaziamento gástrico é baseado em estudos com animais que receberam cinamaldeído; entretanto, a dose utilizada (250 mg/kg) (Camacho et al., 2015) é uma quantidade impossível de ser obtida pela ingestão de canela natural (He et al., 2005) ou de outras plantas ricas nessa molécula, como pimenta (Hao et al., 2018) e orégano (Friedman et al., 2000). A concentração de cinamaldeído

em amostras de canelacassia em pó foi estimada entre 1,8 mg/g (Van Hul et al., 2018) e 57 mg/g de pó (He et al., 2005).

Vários estudos com humanos investigaram o efeito agudo da canela na resposta glicêmica pós-prandial provocada pela ingestão de solução de glicose, um procedimento experimental que pula a etapa crucial da digestão de carboidratos complexos em uma condição de dieta da vida real (Hall et al., 1980; Hamberg et al., 1989; Cherbut et al., 1994). Essa ingestão de glicose anidra ou dextrose (glicose-monohidrato) é adequada para avaliar o metabolismo da glicose através do Teste de Tolerância Oral à Glicose (TTGO), mas sem refletir a forte influência da digestão na hiperglicemia pós-prandial (Wang et al., 2017; Honma et al., 2021; Kaur et al., 2021). Assim, alguns estudos mostraram que o aumento na AUC provocada pela ingestão de solução de glicose não foi alterada com o consumo agudo de canela (Mettler et al., 2009; Gutierrez et al., 2010; 2016) e apenas um grupo de pesquisa observou uma pequena atenuação (-13%) na AUC (Solomon & Blannin, 2007; 2009), ao contrário das reduções robustas observadas na AUC induzida por carboidratos complexos. Essa grande diferença entre o efeito da canela na hiperglicemia provocada pelas refeições (contendo amido mais sacarose e maltose) e pela solução de glicose também é observada com a acarbose. Embora a acarbose iniba marcadamente a hiperglicemia derivada da refeição, ela não causa qualquer alteração na resposta glicêmica promovida pela solução de glicose (Joubert et al., 1990). A acarbose é frequentemente incluída em estudos que realizam testes de tolerância oral ao amido, em vez do TTGO, com o objetivo de avaliar o metabolismo da glicose, incluindo a etapa natural da digestão de carboidratos (Behall & Howe, 1995; Beejmohun et al., 2014; Guerrero-Romero et al., 2021). Os resultados dos estudos que investigaram o efeito da canela no TTGO indicam nenhum ou baixo efeito na absorção ou metabolismo da glicose (sensibilidade à insulina), sugerindo o mecanismo através da inibição da atividade da amilase e/ou glicosidase. Além disso, diferentemente de outros agentes antidiabéticos, não há relatos de hipoglicemia com o uso de qualquer tipo de canela (Lira Neto et al., 2021). Esses resultados corroboram os estudos discutidos acima que mostraram que a canela não diminui as concentrações estáveis de glicose no sangue (Wang et al., 2021; Hlebowicz et al., 2009). Apenas um estudo com animais demonstrou alguma inibição da atividade Na⁺/K⁺ATPase por inibidores de canela em altas concentrações, o que teoricamente poderia diminuir a absorção intestinal de glicose (Kreydiyyeh et al., 2000). Ao todo, os estudos de curto prazo com humanos sob condições laboratoriais bem controladas mostraram

que a canela cássia causa uma notória inibição aguda do aumento da glicose no sangue provocada apenas por refeições contendo carboidratos complexos.

Em consonância com isso, existem vários trabalhos apoiando que a canela cassia inibe a digestão de carboidratos em humanos. Estudos *in vitro* e em animais mostraram que a canela cássia inibe a atividade da amilase pancreática (Adisakwattana et al., 2011; Hayward et al., 2019;) e da glicosidase intestinal (Hayward et al., 2019; Vijayakumar et al., 2020; Ercan & El, 2021), mais especificamente das dissacaridases sacarase e maltase (Kim et al., 2006; Adisakwattana et al., 2011; Kang et al., 2014). Os efeitos anti-digestão e, conseqüentemente, a diminuição da hiperglicemia pós-prandial associada à canela são dose-dependentes (Kang et al., 2014; Vijayakumar et al., 2020). Isso está de acordo com nosso achado de que o aumento do pico de glicose foi reduzido pela dose de 6 g de canela em cápsulas, mas não pela dose de 3 g. Essas doses são classificadas como alta (≥ 6 g/dia) e média (~ 3 g/dia), respectivamente (Kutbi et al., 2021). Além disso, a canela cassia e a variedade burmanii (indonésia) são inibidores mais potentes da atividade da glicosidase do que a acarbose (Hayward et al., 2019), o que causa uma grande redução na hiperglicemia pós-prandial (Rosak et al., 1995; Asakura et al., 1999). Assim, mesmo a variedade de canela zeylanicum, que tem menor capacidade de inibir enzimas digestivas do que a variedade de cássia (Hayward et al., 2019), também inibe a digestão de carboidratos complexos em humanos (Beejmohun et al., 2014). Esses dados estão de acordo com o fato de que muitas moléculas presentes na canela cássia inibem as enzimas digestivas, como por exemplo: ácido cinâmico (Tolmie et al., 2021; Wu et al., 2021), cinamaldeído (Okutan et al., 2014; Van Hul et al., 2018), procianidinas (Ercan & El, 2021), eugenol (Singh et al., 2016; Carvalho et al., 2021), cumarina (Sumudu Chandana & Morlock, 2021), benzoato de benzila (Sriramavaratharajan & Murugan, 2018), cadineno (Thantsin et al., 2008), kaempferol (Prasad et al., 2009; Peng et al., 2016; Sheng et al., 2018), quercetina (Helal et al., 2014; Meng et al., 2016; Su & Tang, 2019), quercetrina (Kim et al., 2000; Prasad et al., 2009), ácido gálico (Klejdus & Kováčik, 2016; Lu et al., 2016; Xue et al., 2020) e benzaldeído (Yu et al., 2020).

Nossos achados confirmam o efeito anti-hiperglicêmico da canela cássia e reforçam seu potencial uso como estratégia de tratamento do diabetes, inibindo a digestão de carboidratos, os picos de hiperglicemia e as várias complicações decorrentes dessa condição (Zare et al., 2019; Kamruzzaman et al., 2021). A refeição que utilizamos tem uma proporção de macronutrientes considerada a mais saudável para indivíduos com diabetes (American Diabetes Association, 2019; U. S. Dietary Guidelines for Americans, 2020), ao contrário de

outros estudos que testaram refeições desequilibradas ou incomuns. Tais condições metodológicas imitam um contexto da vida real; portanto, o efeito anti-hiperglicêmico observado no presente estudo poderia ser facilmente aplicado na prática clínica. Além disso, também mostramos que 3 g de canela em pó é mais eficaz para diminuir o aumento do pico de glicose do que a mesma dose em cápsulas, corroborando os achados de que as cápsulas diminuem a biodisponibilidade de algumas moléculas (Bende et al., 2016). Portanto, o encapsulamento da canela não é necessário, o que aumenta a acessibilidade aos benefícios dessa especiaria. Outro aspecto a ser considerado é que os medicamentos anti-hiperglicêmicos apresentam diversos efeitos adversos. Por outro lado, alguns produtos naturais de origem vegetal apresentam propriedades hipoglicemiantes sem causar efeitos colaterais (Shapiro & Gong, 2002; Medagama & Bandara, 2014). Isso está de acordo com dados de outros trabalhos que mostraram que a canela cassia não causa flatulência (Hajimonfarednejad et al., 2019), diarreia (Chen et al., 2019) ou dispepsia (Zobeiri et al., 2021). Ela é considerada um dos compostos naturais mais seguros, sendo amplamente disponível e consumida em todo o mundo (Muhammad & Dewettinck, 2017; Alqathama et al., 2020). Portanto, esses dados sustentam que a adição de uma dose média de canela cássia antes das principais refeições diárias é uma estratégia de fácil implementação para pessoas com DM2 melhorarem seu controle glicêmico, sem modificar sua dieta ou a palatabilidade dos alimentos.

6.2 Efeito glicêmico agudo após adição de 15 g farelo de trigo, 15 g farinha de chia ou 15 g de farinha de linhaça dourada ao desjejum de homens com DM2

O presente trabalho mostrou que o consumo de uma porção de 15 g de farelo de trigo, 15 g de farinha de chia ou 15 g de farinha de linhaça, adicionada a uma refeição nutricionalmente balanceada com carboidratos complexos, reduziu a resposta glicêmica pós-prandial (redução na AUC em 23,1%, 22,6% e 24%, respectivamente) em homens com DM2. Esse efeito antihiperglicemiante na 2h-AUC, observado após consumo desses alimentos com diferentes proporções de fibras solúveis e insolúveis, sugere que o tipo de fibra talvez seja menos relevante que a quantidade total de fibras para a redução da resposta glicêmica aguda (Bingham et al., 2003).

Sabe-se que o papel das fibras solúveis na redução glicêmica e no aumento da sensibilidade à insulina em indivíduos com DM2 é bastante relatado na literatura (Lombardo et al., 2019; Parikh et al., 2019). Os principais mecanismos fisiológicos associados à redução

glicêmica envolvem o esvaziamento gástrico mais lento (Yu et al., 2014; McRorie & McKeown et al., 2017) e o aumento do volume e da viscosidade do bolo alimentar (McRorie JW Jr, 2015). O consumo de fibras solúveis torna o processo digestivo mais lento e a absorção dos carboidratos se dá no decorrer de todo o intestino delgado, proporcionando uma curva glicêmica com menor pico (Jenkins et al., 2002; Silva et al., 2013; Tosh & Bordenave, 2020; Xie et al., 2021). Nossos resultados mostraram que a chia ou a linhaça reduziram o pico glicêmico (chia = 19,8% e linhaça = 17,2%, respectivamente). Porém, a quantidade de fibras solúveis em 15 g de farinha de chia ou 15 g de farinha de linhaça é relativamente pequena (0,8 g e 1,2 g, respectivamente) quando comparada à quantidade de fibras insolúveis (5,4 g e 2,7 g, na devida ordem). Todavia, o efeito das fibras insolúveis para reduzir a resposta glicêmica é descrito na literatura como praticamente nulo (Dall'Alba & Azevedo, 2010).

Cabe destacar que existem vários estudos observacionais mostrando que um menor risco de DM2 está associado a dietas contendo mais grãos integrais, fibras de cereais, farelo de trigo e fibras insolúveis (Partula, 2020; Wang et al., 2022), sendo que este tipo de fibra representa até 3/4 das fibras alimentares da dieta (Meira et al., 2021). Essa relação é considerada paradoxal (Davison e Temple, 2018; Jovanovski et al., 2019), pois contrasta com estudos de intervenção que mostram que o controle glicêmico é promovido exclusivamente por fibras solúveis formadoras de gel viscoso (por exemplo, β -glucanas de aveia, goma de guar e psyllium) e não por fibras insolúveis (Jovanovski et al., 2019; Prasadi & Joye, 2020; McRorie et al., 2021), como farelo de trigo (McRorie & McKeown, 2017; Lambeau & McRorie; 2017), cujas fibras são 95% insolúveis (Arun et al., 2020).

As reduções nas respostas glicêmicas observadas em nosso estudo após o consumo de alimentos ricos em fibras insolúveis, como o farelo de trigo e a chia, eram esperadas, pois essas fibras inibem as enzimas (alfa-glicosidase/alfa-amilase) responsáveis pela digestão/hidrólise de carboidratos (Arun et al., 2020; Chen et al., 2021), o mesmo mecanismo pelo qual inibidores como a acarbose diminuem a hiperglicemia pós-prandial (Kaur et al., 2021; Honma et al., 2021). As fibras mais abundantes no farelo de trigo são as arabinoxilanos insolúveis (hemiceluloses) (Roye et al., 2020; Wang et al., 2020). Sua atividade inibitória na α -glicosidase/ α -amilase aumenta quando ligada ao ácido ferúlico (Malunga et al., 2016), que é o principal composto fenólico do farelo de trigo. Portanto, o efeito antihiperglicêmico do farelo de trigo poderia ser exercido não pela fibra insolúvel, mas pelos polifenóis. No entanto, estudos que avaliaram a fibra insolúvel purificada e outras fontes de fibra insolúvel mostraram que elas inibem as enzimas responsáveis pela digestão de

carboidratos (Dhital et al., 2015; Nsor-Atindana et al., 2019). Em relação aos demais componentes fornecidos pela dose de 15 g de farelo de trigo, com exceção dos carboidratos, a quantidade de proteínas (2,34 g), gorduras (0,64 g) (Lan-Pidhainy & Wolever, 2010; Augustin et al., 2015) e fibras solúveis (0,47 g) parecem estar muito abaixo do mínimo necessário para influenciar a resposta glicêmica pós-prandial (Tubili et al., 2010).

Escolhemos a forma crua dos alimentos ricos em fibras porque o aquecimento da fibra insolúvel reduz sua atividade inibitória nas enzimas digestivas (Adefegha et al., 2018; Gélinas et al., 2018), aumenta seu índice glicêmico (Afaghi et al., 2011), diminui o conteúdo de arabinoxilanos (Roye et al., 2020) e decompõe o ácido ferúlico (Pazo-Cepeda et al., 2021). Esses dados estão de acordo com a falta de efeito antihiper-glicêmico da adição de fibras de grãos de trigo em receitas que são assadas, cozidas ou torradas (como pão, macarrão e pudim) (Freeland et al., 2010; Musa-Veloso et al., 2018; Costabile et al., 2022). Por exemplo, a AUC glicêmica induzida por um café da manhã contendo 150 g de pão branco e 54 g de biscoito de trigo refinado não diferiu em relação ao pão e biscoitos enriquecidos com fibra de aleurona (Costabile et al., 2022), cujas fibras são ~93% insolúveis (Deng et al., 2021). Considerando que esse fenômeno é observado em outros alimentos (que não o trigo) (Hamad et al., 2018; Whisner et al., 2019), é provável que as fibras insolúveis cruas de qualquer alimento percam parte de seu efeito antihiper-glicêmico com o aquecimento. Além disso, os poucos estudos avaliando o efeito da fibra insolúvel crua na curva glicêmica pós-prandial investigaram pessoas não diabéticas (Nilsson et al., 2006; Afaghi et al., 2011), que são menos responsivas a intervenções antidiabéticas (Kabisch et al., 2019), ou situações que pulam a etapa de digestão dos carboidratos complexos bebendo uma solução de glicose (Hall et al., 1980).

Em nosso estudo a chia e a linhaça dourada diminuíram o pico glicêmico pós-prandial. Esses alimentos apresentam uma quantidade maior de fibras solúveis na porção de 15 g em comparação com o farelo de trigo (1,2 g e 0,8 g vs. 0,47 g; respectivamente), o que pode estar relacionado com a redução do pico glicêmico pós-prandial observada. Nosso resultado está de acordo com o que foi encontrado em um ensaio clínico com 15 adultos saudáveis (idade: $23,9 \pm 3$ anos; IMC: $22,2 \pm 0,8$ kg/m²) que comparou o efeito de 200 mL de uma bebida contendo 50 g de glicose pura ou acrescida de 25 g de chia. A chia foi capaz de reduzir e atrasar o pico glicêmico em relação à bebida controle (Vuksan et al., 2017). Em outro estudo foi demonstrado que a adição de 30 g de sementes de linhaça à dieta reduziu o perfil glicêmico de 24 horas em adultos saudáveis; porém, esse efeito foi associado não apenas a quantidade de fibras solúveis, mas também à presença de diglicosídeo

secoisolariciresinol (SDG), ácido α -linolênico e proteínas na semente de linhaça (Shayan et al., 2020; Almehmadi et al., 2021). Outros compostos funcionais da linhaça incluem as fibras insolúveis e os compostos fenólicos (ácidos fenólicos, lignanas, flavonóides e tocoferóis), que estão relacionados a diversos benefícios à saúde relacionados à melhora da síndrome metabólica (Parikh et al., 2019; Shayan et al., 2020; Hutchins et al., 2013; Yari et al., 2020). Além disso, a maioria dos ensaios clínicos que mostraram que a linhaça reduz a resposta glicêmica aguda em pessoas saudáveis usou aproximadamente uma porção de 30 g (Dahl et al., 2005; Vuksan et al., 2017; Almehmadi et al., 2020). Nosso trabalho mostrou que apenas 15 g de linhaça dourada crua moída, consumida imediatamente antes de uma refeição (não precisa ser adicionada a preparações culinárias), é suficiente para reduzir a resposta glicêmica pós-prandial.

Vários trabalhos demonstraram redução na curva glicêmica em sujeitos com DM2 após o consumo de linhaça (Mani et al., 2011; Rhee & Brunt, 2011; Soltanian & Janghorbani, 2018; Soltanian & Janghorbani, 2019) e suplementos de goma ou lignana derivados da linhaça também diminuíram a glicemia pós-prandial nestes sujeitos (Pan et al., 2007; Thakur et al., 2009). Porém, nós observamos uma redução aguda na glicemia pós-prandial em pessoas com DM2 após o consumo de uma única porção de linhaça, enquanto nos estudos mencionados houve um consumo crônico da linhaça por pelo menos 4 a 12 semanas.

Outro aspecto relevante é que a resposta fisiológica da fibra é alterada pelo fluxo de trânsito intestinal habitual do sujeito (Müller et al., 2018) e essa variável não foi controlada em vários estudos que investigaram o efeito hipoglicemiante das fibras (Cugnet-Anceau et al., 2010; Solah et al., 2016; De Carvalho et al., 2017). No presente trabalho, durante o processo de triagem dos voluntários e em cada intervenção, foi realizada investigação da função intestinal e, aqueles que relataram frequência intestinal irregular, como presença de diarreia ou constipação, foram excluídos do estudo.

A recomendação diária de ingestão de fibras para portadores de diabetes é de 20 - 35 g (American Diabetes Association, 2019; U. S. Dietary Guidelines for Americans, 2020) e, considerando uma dieta fracionada em 6 refeições por dia, onde as 3 principais refeições são o desjejum, o almoço e o jantar, podemos dizer que o nosso trabalho assumiu uma porção de fibras que pode ser considerada fisiológica para uma única refeição sem promover desconforto gastrointestinais aos participantes (fibras totais: 8,7 g no desjejum com farelo de trigo, 8,6 g com farinha de chia e 6,3 g com farinha de linhaça).

Muitos trabalhos investigaram a adição de elevadas quantidades de fibras (50 - 100 g / dia) à dieta (Chandalia et al., 2000; Li et al., 2016), mas, de acordo com Mello & Laaksonen (2009) e Bernaud & Rodrigues (2013), para que os efeitos fisiológicos das fibras possam ser avaliados, cuidados como a introdução gradual, como por exemplo o acréscimo de 5 g a cada 10 dias, devem ser adotados para não causar efeitos colaterais associados ao consumo de altas doses de fibras intempestivamente (como quebração de micronutrientes, flatulência, sensação de empachamento, desconforto abdominal e má absorção de medicamentos). Nesse trabalho, nós tomamos esse cuidado e os participantes não relataram nenhum efeito colateral durante e após cada um dos experimentos.

6.3 Efeito glicêmico agudo após adição de 100 g de alface, 100 g de tomate, 30 mL de azeite de oliva extravirgem ou 115 g de salada mista (composta por 50 g de alface, 50 g de tomate e 15 mL de azeite de oliva extravirgem) ao desjejum de homens com DM2

Nesse estudo também investigamos o efeito glicêmico agudo promovido por alimentos que são bastantes populares no Brasil e no mundo. Avaliamos a adição de alface, tomate e/ou azeite de oliva extravirgem (puros ou misturados) à uma refeição balanceada em macronutrientes em pessoas com DM2. Nossos resultados mostraram que o consumo prévio de 100 g de alface, 100 g de tomate, 30 mL de AOE ou 115g de salada mista (contendo 50 g de alface, 50 g tomate e 15 mL de AOE) reduziu a curva glicêmica em homens com DM2. A redução na AUC após a adição 100 g de alface, 100 g de tomate, 30 mL de azeite de oliva extravirgem ou 115 g de salada mista ao desjejum foi de 29,8%, 18,1%, 43,1% e 28,0%, respectivamente. Apesar de a redução na AUC causada pela adição de tomate à refeição padrão não ser estatisticamente significativa, um estudo mostrou uma redução de mais de 16% na AUC já é considerada clinicamente relevante (Tosh, 2013). Em relação ao pico glicêmico, a alface, o tomate, o AOE e a salada mista reduziram 22,7%, 12,1%, 29,5% e 24,5%, nesta ordem.

Devido à alta capacidade antioxidante entre os vegetais, a alface tem ganhado destaque por suas propriedades antidiabéticas. As folhas de alface são um depósito de fitonutrientes, principalmente de carotenóides, como o β -caroteno e a lactucaxantina. A lactucaxantina mostrou capacidade de inibir a atividade da α -amilase e da α -glicosidase, com consequente redução na hidrólise do amido e supressão no aumento da glicemia pós-prandial em ratos com diabetes (Gopal et al., 2017). Porém, este é o primeiro estudo que investigou o efeito glicêmico da alface em humanos. Nossos resultados confirmam que a quantidade de

fitonutrientes antioxidantes presentes na alface são suficientes para promover um efeito antihiper-glicêmico significativo no pico e na AUC glicêmica de 120 minutos em sujeitos com DM2.

Apesar do efeito hipoglicemiante discreto em nosso trabalho, o tomate foi fortemente associado à redução no risco de doenças crônicas degenerativas (Agarwal et al., 2000; Ray et al., 2011) devido à sua grande quantidade de licopeno e compostos fenólicos (Chaudhary et al., 2018; Sharma et al., 2018). Há diversas evidências científicas que apóiam o papel benéfico do licopeno contra a diabetes. Alguns estudos em animais e pesquisas epidemiológicas mostraram que o tomate pode ser usado tanto para a prevenção quanto para o tratamento da doença (Reddy et al., 2015; Sandikci et al., 2017; Zhu et al., 2020). O licopeno foi associado à diminuição da lesão pancreática causada pela diabetes, à redução os níveis de glicose no sangue e na urina e ao aumento nos níveis séricos de insulina em estudos com ratos com diabetes (Ozmen et al., 2016; Zeng Y-C et al., 2017). Apenas um estudo com humanos foi encontrado e mostrou que, em mulheres jovens, o consumo de tomate cru (90 g/dia) durante 4 semanas reduziu o peso corporal, a glicemia de jejum, os triglicerídeos, o colesterol e o ácido úrico (Vinha et al., 2014). Em nosso estudo, uma única porção de 100 g de tomate cru reduziu a glicemia nos tempos 30 e 90 minutos após o consumo, em relação à refeição padrão, em homens com DM2; porém, a diminuição na AUC e no pico glicêmico não foi significativa.

Os compostos fenólicos contidos naturalmente no azeite de oliva extravirgem demonstraram propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes com potencial para reduzir a resposta glicêmica. O alto teor de ácidos graxos monoinsaturados e compostos bioativos presentes no AOE podem inibir parcialmente a digestão e absorção de carboidratos, reduzindo a liberação hepática de glicose e aumentando sua captação periférica. Os resultados do nosso trabalho estão de acordo com os de outro estudo que mostraram que o consumo crônico de azeite por 4 semanas reduz a glicemia de jejum e a HbA1c em voluntários com DM2 e sobrepeso (Santangelo et al., 2016). Não foram encontrados trabalhos que tenham avaliado a resposta glicêmica aguda de uma única dose de AOE, ou ainda, o efeito glicêmico da salada de alface, tomate e azeite de oliva juntos, em indivíduos com DM2 para comparação.

Cabe reforçar que as condições metodológicas adotadas em nosso estudo imitam um contexto da vida real com alimentos usuais e uma refeição nutricionalmente balanceada; portanto, o efeito anti-hiperglicêmico observado aqui consistem em uma estratégia terapêutica que poderia ser facilmente aplicada na prática clínica.

6.4 Efeito glicêmico agudo após adição de 30 mL de azeite de oliva extravirgem ou 100 g de abacate ao jejum de homens com DM2

Nossos resultados mostraram que a ingestão de 30 mL de azeite de oliva extravirgem ou de 100 g de abacate imediatamente antes da refeição promoveu uma notória redução na resposta glicêmica pós-prandial em indivíduos com DM2. A área abaixo da curva glicêmica após a adição de azeite ou abacate foi 43,1% e 30,4% menor, respectivamente. Além disso, houve redução significativa no pico glicêmico pós-prandial após o consumo do AOE (29,5%) ou do abacate (22,9%). Esse foi o primeiro estudo que mostrou que o consumo de uma única porção de abacate ou AOE, imediatamente antes de uma refeição nutricionalmente balanceada com carboidratos complexos, é suficiente para diminuir a resposta glicêmica pós-prandial em portadores de DM2.

Nossos resultados com os sujeitos com DM2 estão de acordo com os de outro estudo que mostrou que o abacate diminui os marcadores glicêmicos pós-prandiais e de risco cardiometabólico em adultos com sobrepeso/obesidade (Park et al., 2018). O abacate é considerado uma fruta diferenciada caracterizada por seu perfil nutricional contendo MUFA, fibras dietéticas, vários micronutrientes essenciais e fitoquímicos bioativos e representa uma boa alternativa para a manutenção do controle glicêmico adequado e o manejo da diabetes (Lerman-Garber et al., 1994). Também foi mostrado que o consumo de abacate aumenta a saciedade e reduz a AUC insulinêmica em adultos com sobrepeso (Wien et al., 2013).

Já o consumo de azeite de oliva extravirgem pela população em geral, em detrimento de seu conteúdo fenólico, foi associado a uma redução de 40% no risco de desenvolver DM2 (Salas-Salvadó et al., 2014). Poucos estudos avaliaram os efeitos do AOE na resistência à insulina e DM2. O uso crônico do azeite de oliva extravirgem favoreceu o controle metabólico em pessoas com DM2, tanto retardando a necessidade de início do tratamento com medicamentos antidiabéticos (Basterra-Gortari et al., 2019), quanto reduzindo a necessidade de insulina exógena (Mangas-Cruz et al., 2004). O consumo diário de azeite de oliva extravirgem por 8 semanas reduziu significativamente a glicemia de jejum e a hemoglobina glicada, bem como algumas adipocinas inflamatórias circulantes, em sujeitos com excesso de peso e DM2 (Santangelo et al., 2016). Além disso, alguns compostos nutracêuticos presentes no AOE também foram investigados isoladamente. Os ensaios clínicos demonstraram que a suplementação de oleuropeína – principal componente

antioxidante do AOE – reduz a resposta glicêmica pós-prandial em indivíduos saudáveis (Carnevale et al., 2018; Kerimi et al., 2019), em pessoas com sobrepeso sem metabolismo de carboidratos prejudicado (De Bock et al., 2013) e naqueles com DM2, devido ao aumento de GLP-1 e insulina e redução do estresse oxidativo (Carnevale et al., 2017). Outro ensaio clínico mostrou que o extrato de folha de oliveira também reduziu a resposta glicêmica pós-prandial em sujeitos com DM2 (Wainstein et al., 2012).

As reduções na AUC e no pico glicêmico observadas em nosso trabalho parecem estar relacionadas ao alto teor de ácidos graxos monoinsaturados e compostos bioativos presentes no azeite de oliva extravirgem e no abacate. Cabe ressaltar que, a gordura, por ter menor velocidade de absorção em relação aos outros macronutrientes, torna o esvaziamento gástrico mais lento. Assim, pequenas variações na taxa inicial de liberação de carboidratos no intestino delgado podem ter grandes efeitos na resposta glicêmica (O'Donovan et al., 2004; Chaikomin et al., 2005). Nossos resultados corroboram os de um estudo com 6 sujeitos com DM2 que mostrou que a ingestão de 30 mL de azeite de oliva extravirgem antes de uma refeição de purê de batatas atrasou o esvaziamento gástrico, atenuou os aumentos pós-prandiais de glicose, insulina e GIP e estimulou a secreção de GLP-1 (Gentilcore et al., 2006).

Sabe-se que o gerenciamento das respostas glicêmicas às refeições para alcançar uma faixa favorável de glicemia tem importantes implicações para a saúde dos portadores de DM2. Do ponto de vista prático, tanto o abacate quanto o AOE são considerados opções dietéticas ricas em nutrientes hipoglicemiantes relativamente acessíveis para ajudar os sujeitos com DM2 a controlar a hiperglicemia pós-prandial.

6.5 Palatabilidade

Além dos efeitos anti-hiperglicêmicos descritos, outra nova descoberta do nosso trabalho foi que a palatabilidade de um desjejum padrão não é afetada por nenhum dos alimentos testados: canela em cápsulas, canela em pó, farelo de trigo, farinha de chia, farinha de linhaça, alface, tomate, azeite de oliva extravirgem, salada mista (com alface, tomate e azeite de oliva extravirgem) ou abacate.

Na escala analógica visual utilizada para avaliar aparência, cheiro, textura e sabor geral, valores próximos de zero significavam avaliação ruim e, valores maiores, significavam avaliação boa (Flint et al., 2000). As características relacionadas à aparência geral, ao cheiro, à textura e ao sabor das refeições oferecidas foram consideradas boas pelos participantes. Sabe-se que a composição química do alimento não é capaz de produzir no homem vontade

para se alimentar, é necessário tornar os alimentos atraentes. Cor, aroma, temperatura, consistência e aparência são fatores que exaltam características sensoriais e influenciam os sentidos, facilitando a aceitação dos alimentos de forma prazerosa (Diez-Garcia & Castro, 2011). Neste contexto, houve um empenho para que as refeições fossem oferecidas em um ambiente agradável e que seu aspecto visual, cheiro, textura e sabor não pudessem provocar qualquer tipo de desconforto aos participantes. Inclusive, todos os experimentos foram previamente testados pela pesquisadora, que também é portadora de DM, para a investigação de possíveis efeitos colaterais e ainda para que o planejamento e os demais detalhes fossem ajustados para possibilitar a realização dessa pesquisa.

Em relação à intensidade dos sabores azedo, salgado e amargo, todos foram considerados “moderadamente-fracos”, enquanto a intensidade do sabor doce foi classificada como “moderada”. Sabores muito intensos podem ser bem aceitos por alguns, porém, costumam ter difícil aceitação para a maioria dos sujeitos, especialmente na refeição de jejum (Diez-Garcia & Castro, 2011). Esses resultados fortalecem nossa percepção de que o consumo de qualquer um dos alimentos testados, mesmo em jejum no início do dia, não deve ser considerado um fator dificultador para a prática dessas condutas dietéticas por portadores de diabetes tipo 2.

Cabe aqui reforçar que o nosso estudo mostrou que a ingestão de azeite de oliva extra virgem puro, ou ainda, de canela em pó, farelo de trigo, farinha de chia ou farinha de linhaça dissolvidos em água, não alterou parâmetros de intensidade gustativa ou palatabilidade de uma refeição balanceada, características que facilitam a aceitação dessa intervenção alimentar e indicam que o consumo destes alimentos com água, ou de azeite puro, é uma estratégia dietética viável para indivíduos com DM2 (Diez-Garcia & De Castro, 2011). Além disso, são estratégias nutricionais acessíveis que também fornecem maior variedade de outros nutrientes naturalmente presentes nos alimentos, como ácidos graxos, vitaminas, minerais e compostos fenólicos (De Carvalho et al., 2017).

6.6 Aspectos gerais

Em nosso estudo os testes com as refeições foram conduzidos em condições padronizadas: os participantes apresentaram um moderado controle glicêmico crônico (média da HbA^{1c} ± 7,0 %), os níveis da glicemia de jejum em cada experimento eram semelhantes e todas as refeições foram consumidas em um período de tempo similar (até 15 minutos).

Diferente de outros trabalhos (Vuksan et al., 2010; Vuksan et al., 2017), nosso estudo avaliou a resposta glicêmica aguda após a adição dos alimentos-teste a uma refeição balanceada em macronutrientes (59,38 % de carboidratos, 11,96 % de proteínas e 28,66 % de lipídios), sendo este o modelo de refeição mais recomendado para portadores de diabetes (American Diabetes Association, 2019; U. S. Dietary Guidelines for Americans, 2020). A avaliação da resposta glicêmica pós-prandial em um contexto da vida real e adequado para indivíduos com DM2 confere aplicabilidade clínica adicional aos nossos resultados.

Além disso, o efeito anti-hiperglicêmico dos alimentos foi avaliado em sujeitos com DM2, que correspondem à maior parcela de portadores de DM2 com diabetes no mundo e são os principais interessados em confirmar os benefícios hipoglicemiantes a partir dos alimentos, visto que eles têm geralmente a necessidade de corrigir a hiperglicemia pós-prandial (American Diabetes Association, 2019).

Os resultados aqui apresentados direcionam para a possibilidade da indicação dos alimentos estudados para os portadores de DM2 fazerem correção de uma hiperglicemia leve e eventual em ambiente domiciliar, visto que a glicemia pós-prandial é o principal determinante da glicemia global.

6.7 Limitações

A definição da amostra desse estudo pode ser considerada uma limitação, tendo em vista o fato de não ter sido aleatória. Os sujeitos foram selecionados para que tivessem fácil acesso ao local onde aconteceriam os experimentos. Essa conveniência representou uma maior facilidade operacional e baixo custo de amostragem, porém, como consequência, não podemos fazer afirmações gerais sobre a população de sujeitos com DT2. Além disso, selecionamos voluntários com DM2 com glicemia de jejum moderadamente elevada (média 125 mg/dL = 6,9 mmol/L); portanto, esses resultados podem não ser replicados em indivíduos com melhor controle glicêmico, pois o efeito hipoglicêmico de alguns dos alimentos testados é menor em indivíduos que apresentam glicemia de jejum inicial mais baixa (Mang et al., 2006). No mais, a exclusão de sujeitos com diabetes em uso de insulina exógena ou com complicações micro ou macrovasculares torna os resultados deste estudo limitados às características desta amostra e devem ser extrapolados com cautela.

Esse estudo não incluiu as mulheres devido à necessidade de monitorar suas taxas hormonais, especialmente durante a menopausa, já que estão relacionadas à modificação na sensibilidade à insulina e à deterioração no metabolismo dos carboidratos (Ginzburg et al,

2001; Mauvais-Jarvis, 2018). O controle dessas variáveis, por meio da realização de outros exames, exigiria valores extras que não estavam disponíveis em nosso orçamento. Isso impossibilita afirmar que os efeitos observados neste estudo podem ser reproduzidos na população feminina.

7. CONCLUSÕES

O presente trabalho permitiu verificar que o consumo de canela, farinha de chia, farinha de linhaça, farelo de trigo, alface, azeite de oliva extravirgem, salada mista (com alface, tomate e azeite de oliva extravirgem) ou abacate, imediatamente antes de uma refeição balanceada em macronutrientes, reduz a resposta glicêmica pós-prandial em homens com diabetes tipo 2.

Nossos resultados apresentam estratégias terapêuticas acessíveis que podem ajudar o paciente com diabetes na busca constante por valores glicêmicos adequados. Mais trabalhos são necessários para avaliar outras porções dos alimentos testados, assim como, outros alimentos capazes de promover redução na hiperglicemia pós-prandial em sujeitos com DM2.

REFERÊNCIAS

- Adefegha SA, Olasehinde TA, Oboh G. Pasting alters glycemic index, antioxidant activities, and starch-hydrolyzing enzyme inhibitory properties of whole wheat flour. *Food Sci Nutr* 2018;6:1591–600.
- Adisakwattana S, Lerdsuwankij O, Poputtachai U, Minipun A, Suparpprom C. Inhibitory activity of cinnamon bark species and their combination effect with acarbose against intestinal α -glucosidase and pancreatic α -amylase. *Plant Foods Hum Nutr*. 2011;66:143–148.
- Afaghi A, Omidi R, Sarreshtehdari M, Ghanei L, Alipour M, Azadmehr A, et al. Effect of wheat bran on postprandial glucose response in subjects with impaired fasting glucose. *Curr Top Nutraceutical Res* 2011;9:35–40.
- Agarwal S, Rao AV. Tomato lycopene and its role in human health and chronic diseases. *CMAJ*. 2000;163(6):739–744.
- Akilen R, et al. Cinnamon in glycaemic control: Systematic review and meta analysis. *Clin Nutr*. 2012;31(5):609-15.
- Alhassane T, Xu XM. Flaxseed lignans: source, biosynthesis, metabolism, antioxidant activity, bio-active components and health benefits. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2010;9:261–269.
- Allen WR, et al. Cinnamon use in Type 2 diabetes: an updated systematic review and meta analysis. *Ann Fam Med*. 2013;11(5):452-9.
- Almehmadi A, Lightowler H, Chohan M, Clegg ME. The effect of a split portion of flaxseed on 24-h blood glucose response. *Eur J Nutr*. 2021 Apr;60(3):1363-1373.
- Alqathama A, Alluhiabi G, Baghdadi H, Aljahani L, Khan O, Jabal S, et al. Herbal medicine from the perspective of type II diabetic patients and physicians: What is the relationship? *BMC Complement Med Ther*. 2020;20: 65.
- American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. *Diabetes Care*. 2019;42(1):S13–S28.
- Anderson RA, Zhan Z, Luo R, Guo X, Guo Q, Zhou J, et al. Cinnamon extract lowers glucose, insulin and cholesterol in people with elevated serum glucose. *J Tradit Complement Med*. 2016;6(4):332-6.
- Arun KB, Dhanya R, Chandran J, Abraham B, Satyan S, Nisha P. A comparative study to elucidate the biological activities of crude extracts from rice bran and wheat bran in cell line models. *J Food Sci Technol* 2020;57:3221–31.
- Asakura T, Seino H, Nozaki S, Suzuki Y, Abe R. Effect of acarbose taken just before and after a meal on plasma glucose level in japanese healthy subjects. *Japanese J Hosp Pharm*. 1999;25: 715–720.
- Atta M, Jafari S, Moore K. Complementary and alternative medicine: A review on the effects of ginger, cinnamon and camellia sinensis leaf tea in diabetes. *J Diabetes Mellit*. 2019;09:126–136.
- Augustin LSA, Kendall CWC, Jenkins DJA, Willett WC, Astrup A, Barclay AW, et al. Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015;25:795–815.
- Barre DE, Mizier-Barre KA, Griscti O, Hafez K. High dose flaxseed oil supplementation may affect fasting blood serum glucose management in human type 2 diabetics. *J Oleo Sci*. 2008;57(5):269–273.
- Basterra-Gortari FJ, Ruiz-Canela M, Martínez-González MA, Babio N, Sorlí JV, Fito M, Ros E, Gómez-Gracia E, Fiol M, Lapetra J, et al. Effects of a mediterranean eating

- plan on the need for glucose-lowering medications in participants with type 2 diabetes: A subgroup analysis of the PREDIMED trial. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1390–1397.
- Basterra-Gortari FJ, Ruiz-Canela M, Martínez-González MA, Babio N, Sorlí JV, Fito M, Ros E, Gómez-Gracia E, Fiol M, Lapetra J, Estruch R, Serra-Majem L, Pinto X, González JI, Bulló M, Castañer O, Alonso-Gómez Á, Forga L, Arós F; PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean Eating Plan on the Need for Glucose-Lowering Medications in Participants With Type 2 Diabetes: A Subgroup Analysis of the PREDIMED Trial. *Diabetes Care*. 2019 Aug;42(8):1390-1397.
- Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019 Aug;42(8):1593-1603.
- Beck RW, Connor CG, Mullen DM, Wesley DM, Bergenstal RM. The fallacy of average: How using HbA1c alone to assess glycemic control can be misleading. *Diabetes Care* 2017;40(8):994–9.
- Beejmohun V, Peytavy-Izard M, Mignon C, Muscente-Paque D, Deplanque X, Ripoll C, et al. Acute effect of Ceylon cinnamon extract on postprandial glycemia: Alpha-amylase inhibition, starch tolerance test in rats, and randomized crossover clinical trial in healthy volunteers. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14: 351.
- Behall KM, Howe JC. Effect of long-term consumption of amylose vs amylopectin starch on metabolic variables in human subjects. *Am J Clin Nutr*. 1995;61: 334–40.
- Bende G, Biswal S, Bhad P, Chen Y, Salunke A, Winter S, et al. Relative bioavailability of diclofenac potassium from softgel capsule versus powder for oral solution and immediate-release tablet formulation. *Clin Pharmacol drug Dev*. 2016;5: 76–82.
- Bernaudo FSR, Rodrigues TC. Dietary fiber – Adequate intake and effects on metabolism health. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57(6):397-405.
- Bhuyan DJ, Alsherbiny MA, Perera S, et al. The Odyssey of Bioactive Compounds in Avocado (*Persea americana*) and Their Health Benefits. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(10):426.
- Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet*. 2003 May 3;361(9368):1496-501.
- Bistriche Giuntini E, Lajolo FM, Wenzel de Menezes E. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos TBCA-USP (Versões 3 e 4) no contexto internacional. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*. 2006;56(4):366-374.
- Boll EV, Ekström LM, Courtin CM, Delcour JA, Nilsson AC, Björck IM, Östman EM. Effects of wheat bran extract rich in arabinoxylan oligosaccharides and resistant starch on overnight glucose tolerance and markers of gut fermentation in healthy young adults. *Eur J Nutr*. 2016;55(4):1661-70.
- Boudet A-M. Evolution and current status of research in phenolic compounds. *Phytochemistry*. 2007;68:2722-2735.
- Bozzetto L, Alderisio A, Giorgini M, Barone F, Giacco A, Riccardi G, Rivellese A, Annuzzi G. Extra-Virgin Olive Oil Reduces Glycemic Response to a High-Glycemic Index Meal in Patients With Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2016; 39(4):518-524.

- Camacho S, Michlig S, de Senarclens-Bezençon C, Meylan J, Meystre J, Pezzoli M, et al. Anti-obesity and anti-hyperglycemic effects of cinnamaldehyde via altered ghrelin secretion and functional impact on food intake and gastric emptying. *Sci Rep*. 2015;5: 7919.
- Cao H, Polansky MM, Anderson RA. Cinnamon extract and polyphenols affect the expression of tristetraprolin, insulin receptor, and glucose transporter 4 in mouse 3 T3-L1 adipocytes. *Arch Biochem Biophys*. 2007;459(2):214–22.
- Carnevale R, Loffredo L, Del Ben M, Angelico F, Nocella C, Petruccioli A, Bartimoccia S, Monticolo R, Cava E, Violi F. Extra virgin olive oil improves post-prandial glycemic and lipid profile in patients with impaired fasting glucose. *Clin Nutr*. 2017 Jun;36(3):782-787.
- Carnevale R, Silvestri R, Loffredo L, Novo M, Cammisotto V, Castellani V, Bartimoccia S, Nocella C, Violi F. Oleuropein, a component of extra virgin olive oil, lowers postprandial glycaemia in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Jul;84(7):1566-1574.
- Carrasco-Pancorbo A, Cerretani L, Bendini A, Segura-Carretero A, Del Carlo M, Gallina-Toschi T, Lercker G, Compagnone D, Fernández-Gutiérrez A. Evaluation of the Antioxidant Capacity of Individual Phenolic Compounds in Virgin Olive Oil. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2005;53:8918-8925a.
- Carrasco-Pancorbo A, Gómez-Caravaca AM, Cerretani L, Bendini A, Segura-Carretero A, Fernández-Gutiérrez A. Rapid Quantification of the Phenolic Fraction of Spanish Virgin Olive Oils by Capillary Electrophoresis with UV Detection. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2006;(54):7984-7991b.
- Carvalho RPR, Lima GD de A, Machado-Neves M. Effect of eugenol treatment in hyperglycemic murine models: A meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2021;165: 105315.
- Ceriello A, Genovese S. Atherogenicity of postprandial hyperglycemia and lipotoxicity. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17:111-6.
- Chaikomin R, Doran S, Jones KL, Feinle-Bisset C, O'Donovan D, Rayner CK, Horowitz M. Initially more rapid small intestinal glucose delivery increases plasma insulin, GIP, and GLP-1 but does not improve overall glycemia in healthy subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005 Sep;289(3):E504-7.
- Chandalia M, Garg A, Lutjohann D, von Bergmann K, Grundy SM, Brinkley LJ. Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2000 May 11;342(19):1392-8.
- Chaudhary P, Sharma A, Singh B, Nagpal AK. Bioactivities of phytochemicals present in tomato. *J Food Sci Technol*. 2018;55(8):2833–2849.
- Chen H, Xiong M, Bai T, Chen D, Zhang Q, Lin D, et al. Comparative study on the structure, physicochemical, and functional properties of dietary fiber extracts from quinoa and wheat. *LWT* 2021;149:111816.
- Chen M-R, Zhao J, Fu S-F, Yu J-Q, Zhang X, Zhang Q-Y, et al. Clinical practice of Chinese medicine navel therapy for chronic diarrhea: A literature review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34: 643–649.
- Cherbut C, Bruley Des Varannes S, Schnee M, Rival M, Galmiche J-P, Delort-Laval J. Involvement of small intestinal motility in blood glucose response to dietary fibre in man. *Br J Nutr*. 1994;71: 675–685.
- Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2018;138:271-281.

- Codex Stan 33. Codex Standard for Olive Oils and Olive Pomace Oils. Codex Alimentarius Commission, FAO/WHO. Revision 2 (2003). Amendment in 2009.
- Costa AF, et al. Burden of type 2 diabetes mellitus in Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2017;33(2):1-14.
- Costabile G, Vitale M, Della Pepa G, Cipriano P, Vetrani C, Testa R, et al. A wheat aleurone-rich diet improves oxidative stress but does not influence glucose metabolism in overweight/obese individuals: Results from a randomized controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2022;32:715–26.
- Costello RB, et al. Do Cinnamon Supplements Have a Role in Glycemic Control in Type 2 Diabetes? A Narrative Review. *J Acad Nutr Diet*. 2016;116:1794-1802.
- Covas MI, De La Torre R, Fito M. Virgin olive oil: a key food for cardiovascular risk protection. *Br J Nutr*. 2015;113(Suppl 2):S19-S28.
- Cugnet-Anceau C, Nazare JA, Bjorklund M, Le Coquil E, Sassolas A, Sothier M, Holm J, Landin-Olsson M, Onning G, Laville M, Moulin P. A controlled study of consumption of beta-glucan-enriched soups for 2 months by type 2 diabetic free-living subjects. *Br J Nutr*. 2010 Feb;103(3):422-8.
- Da Silva ALV, Silva EPO, De Fontes JM, Nunes TC, Pontes EDS, Da Silva WF, Ribeiro DVM. Beta Glucana da Aveia (Avena Sativa) E Sua Relação com o Diabetes Mellitus. *International Journal of Nutrology*. 2018;11(S1):S24-S327.
- Da Silva BP, Anunciacao PC, da Silva Matyelka J, Della Lucia CM, Martino HSD, Pinheiro-Sant'Ana HM. Chemical composition of Brazilian chia seeds grown in different places. *Food Chem*. 2016;221:1709-1716.
- Dahl, W.J.; Lockert, E.A.; Cammer, A.L.; Whiting, S.J. Effects of Flax Fiber on Laxation and Glycemic Response in Healthy Volunteers. *J. Med. Food* 2005;8:508–511.
- Dall'Alba V, Azevedo MJ. The role of dietary fibers on glycemic control, lipid profile, and blood pressure in type 2 diabetic patients. *Rev HCPA*. 2010;30(4):363-371.
- Dallal, GE. Randomization plan generator [internet]. Accessed in 2018 November 15. Available from www.randomization.com.
- Daou M, Elnaker NA, Ochsenkühn MA, Amin SA, Yousef AF, Yousef LF. In vitro α -glucosidase inhibitory activity of Tamarix nilotica shoot extracts and fractions. *PLoS One*. 2022;17: e0264969.
- Davison KM, Temple NJ. Cereal fiber, fruit fiber, and type 2 diabetes: Explaining the paradox. *J Diabetes Complications* 2018;32:240–5.
- De Bock M, Derraik JG, Brennan CM, Biggs JB, Morgan PE, Hodgkinson SC, Hofman PL, Cutfield WS. Olive (*Olea europaea* L.) leaf polyphenols improve insulin sensitivity in middle-aged overweight men: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *PLoS One*. 2013;8(3):e57622.
- De Carvalho CM, Paula TP, Viana LV, Machado VMT, Almeida JC. Plasma glucose and insulin responses after consumption of breakfasts with different sources of soluble fiber in type 2 diabetes patients: a randomized crossover clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(5):1238-1245.
- Deng J, Cheng C, Yu H, Huang S, Hao X, Chen J, et al. Inclusion of wheat aleurone in gestation diets improves postprandial satiety, stress status and stillbirth rate of sows. *Anim Nutr (Zhongguo Xu Mu Shou Yi Xue Hui)* 2021;7:412–20.
- Dhital S, Gidley MJ, Warren FJ. Inhibition of α -amylase activity by cellulose: Kinetic analysis and nutritional implications. *Carbohydr Polym* 2015;123:305–12.
- Diez-Garcia RW, De Castro IRR. Culinary as an object of study and intervention in the field of Food and Nutrition. *Cien Saude Colet*. 2011;16: 91–8.

- Dirir AM, Daou M, Yousef AF, Yousef LF. A review of alpha-glucosidase inhibitors from plants as potential candidates for the treatment of type-2 diabetes. *Phytochem Rev.* 2021;1–31.
- Dodin S, Cunnane SC, Masse B, Lemay A, Jacques H, Asselin G, Tremblay-Mercier J, Marc I, Lamarche B, Legare F, Forest JC. Flaxseed on cardiovascular disease markers in healthy menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutr.* 2008;24(1):23–30.
- Dreher ML, Davenport AJ. Hass avocado composition and potential health effects. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2013;53:738-750.
- Duarte PF, Chaves MA, Borges CD, Mendonça CRB. Avocado: Characteristics, health benefits and uses. *Cienc. Rural.* 2016;46(4):747–754.
- Ercan P, El SN. Inhibitory effects of bioaccessible anthocyanins and procyanidins from apple, red grape, cinnamon on α -amylase, α -glucosidase and lipase. *Int J Vitam Nutr Res.* 2021;91: 16–24.
- Feng D, Ling WH, Duan RD. Lycopene suppresses LPS-induced NO and IL-6 production by inhibiting the activation of ERK, p38MAPK, and NF- κ B in macrophages. *Inflamm Res.* 2010;59(2):115–121.
- Flint A, Raben A, Blundell JE, Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24(1):38-48.
- Freckmann G, et al. System Accuracy Evaluation of 43 Blood Glucose Monitoring Systems for Self-Monitoring of Blood Glucose according to DIN EN ISO 15197. *Journal of Diabetes Science and Technology.* 2012;6(5):1060–1075.
- Freeland KR, Wilson C, Wolever TM. Adaptation of colonic fermentation and glucagon-like peptide-1 secretion with increased wheat fibre intake for 1 year in hyperinsulinaemic human subjects. *Brit J Nutr.* 2010;103:82–90.
- Friedman M, Kozukue N, Harden LA. Cinnamaldehyde content in foods determined by gas chromatography-mass spectrometry. *J Agric Food Chem.* 2000;48: 5702–9.
- Gélinas P, McKinnon C, Gagnon F. Inhibitory activity towards human α -amylase in cereal foods. *LWT* 2018;93:268–73.
- Gentilcore D, Chaikomin R, Jones KL, Russo A, Feinle-Bisset C, Wishart JM, Rayner CK, Horowitz M. Effects of Fat on Gastric Emptying of and the Glycemic, Insulin, and Incretin Responses to a Carbohydrate Meal in Type 2 Diabetes, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2006;91(6):2062–2067.
- Ginzburg D, Teixeira RJ, Dimetz T, Henriques JLM. Terapia de reposição hormonal contínua na pós-menopausa: ênfase no hormônio do crescimento, insulina, Fator de Crescimento Semelhante à Insulina I (IGF-I) e Proteína Ligadora 3 do IGF (IGFBP-3). *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2001;45(4):390-400.
- Goldenberg R, Punthakee Z. Committee CDACPGE. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Can J Diabetes.* 2013;37(Suppl. 1):S8–S11.
- Gopal SS, Lakshmi MJ, Sharavana G, Sathaiah G, Sreerama YN, Baskaran V. Lactucaxanthin - a potential anti-diabetic carotenoid from lettuce (*Lactuca sativa*) inhibits α -amylase and α -glucosidase activity in vitro and in diabetic rats. *Food Funct.* 2017;8(3):1124-1131.
- Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, Guerra Rosas MI, Sayago-Monreal VI, Morales Castro J, Gamboa-Gómez CI. Hypoglycemic and antioxidant effects of green tomato (*Physalis ixocarpa* Brot.) calyxes' extracts. *J Food Biochem.* 2021;45: e13678.

- Gutierrez JL, Bowden RG, Willoughby DS. Cassia cinnamon supplementation reduces peak blood glucose responses but does not improve insulin resistance and sensitivity in young, sedentary, obese women. *J Diet Suppl.* 2016;13(4):461-71.
- Gutierrez JL, Cooke M, Lutz R, Rodney B, Kane R, Willoughby D. Cassia cinnamon supplementation before an oral glucose tolerance test in overweight or obese young women. *FASEB J.* 2010;24.
- Hajimonfarednejad M, Ostovar M, Raei MJ, Hashempur MH, Mayer JG, Heydari M. Cinnamon: A systematic review of adverse events. *Clin Nutr.* 2019;38: 594–602.
- Hall SE, Bolton TM, Hetenyi G. The effect of bran on glucose kinetics and plasma insulin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1980;3:520–5.
- Hamad S, Zafar TA, Sidhu J. Parboiled rice metabolism differs in healthy and diabetic individuals with similar improvement in glycemic response. *Nutrition* 2018;47:43–9.
- Hamberg O, Rumessen JJ, Gudmand-Høyer E. Blood glucose response to pea fiber: comparisons with sugar beet fiber and wheat bran. *Am J Clin Nutr.* 1989;50: 324–328.
- Hanhineva K, Törrönen R, Bondia-Pons I, Pekkinen J, Kolehmainen M, Mykkänen H, et al. Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. *Int J Mol Sci.* 2010;11:1365–1402.
- Hao C-Y, Fan R, Qin X-W, Hu L-S, Tan L-H, Xu F, et al. Characterization of volatile compounds in ten Piper species cultivated in Hainan Island, South China. *Int J Food Prop.* 2018;21: 633–644.
- Hayward NJ, McDougall GJ, Farag S, Allwood JW, Austin C, Campbell F, et al. Cinnamon shows antidiabetic properties that are species-specific: Effects on enzyme activity inhibition and starch digestion. *Plant Foods Hum Nutr.* 2019;74:544–552.
- He Z-D, Qiao C-F, Han Q-B, Cheng C-L, Xu H-X, Jiang R-W, et al. Authentication and quantitative analysis on the chemical profile of cassia bark (*cortex cinnamomi*) by high-pressure liquid chromatography. *J Agric Food Chem.* 2005;53: 2424–8.
- Helal A, Tagliacruzchi D, Verzelloni E, Conte A. Bioaccessibility of polyphenols and cinnamaldehyde in cinnamon beverages subjected to in vitro gastro-pancreatic digestion. *J Funct Foods.* 2014;7: 506–516. doi:10.1016/j.jff.2014.01.005
- Hiyoshi T, Fujiwara M, Yao Z. Postprandial hyperglycemia and postprandial hypertriglyceridemia in type 2 diabetes. *J Biomed Res.* 2019.
- Hlebowicz J, Darwiche G, Bjorgell O, Almer LO. Effect of cinnamon on postprandial blood glucose, gastric emptying, and satiety in healthy subjects. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(6):1552-6.
- Hlebowicz J, Hlebowicz A, Lindstedt S, Björgell O, Höglund P, Holst JJ, et al. Effects of 1 and 3 g cinnamon on gastric emptying, satiety, and postprandial blood glucose, insulin, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, glucagon-like peptide 1, and ghrelin concentrations in healthy subjects. *Am J Clin Nutr.* 2009;89: 815–21.
- Honma K, Jin F, Tonaka R, Sabashi T, Otsuki N, Ichikawa Y, et al. Changes in peripheral inflammation-related gene expression by postprandial glycemic response in healthy Japanese men. *Nutrition.* 2021;84: 111026.
- Hutchins AM, Brown BD, Cunnane SC, Domitrovich SG, Adams ER, Bobowiec CE. Daily flaxseed consumption improves glycemic control in obese men and women with pre-diabetes: A randomized study. *Nutr Res.* 2013;33:367–375.
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 10th edn.* Brussels, Belgium: 2021. Available at: <https://diabetesatlas.org>.

- Ismail H, Gillespie AL, Calderwood D, et al. The Health Promoting Bioactivities of *Lactuca sativa* can be Enhanced by Genetic Modulation of Plant Secondary Metabolites. *Metabolites*. 2019;9(5):97.
- Jefferson A, Adolphus K. The Effects of Intact Cereal Grain Fibers, Including Wheat Bran on the Gut Microbiota Composition of Healthy Adults: A Systematic Review. *Front Nutr*. 2019;6:33.
- Jenkins AL, Jenkins DJ, Zdravkovic U, Würsch P, Vuksan V. Depression of the glycemic index by high levels of beta-glucan fiber in two functional foods tested in type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr*. 2002 Jul;56(7):622-8.
- Jenkins DJA, Wesson V, Wolever TMS, et al. Wholemeal versus wholegrain breads: proportion of whole or cracked grain and the glycemic response. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;297:958-60.
- Joubert PH, Venter HL, Foukaridis GN. The effect of miglitol and acarbose after an oral glucose load: A novel hypoglycaemic mechanism? *Br J Clin Pharmacol*. 1990;30:391-6.
- Jovanovski E, Khayyat R, Zurbau A, Komishon A, Mazhar N, Sievenpiper JL, et al. Should viscous fiber supplements be considered in diabetes control? Results from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2019;42:755-66.
- Kabisch S, Meyer NMT, Honsek C, Gerbracht C, Dambeck U, Kemper M, et al. Fasting glucose state determines metabolic response to supplementation with insoluble cereal fibre: a secondary analysis of the Optimal Fibre Trial (OptiFiT). *Nutrients* 2019;11.
- Kamruzzaman M, Horowitz M, Jones KL, Marathe CS. Gut-based strategies to reduce postprandial glycaemia in type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:661877.
- Kang B-H, Racicot K, Pilkenton SJ, Apostolidis E. Evaluation of the in vitro anti-hyperglycemic effect of *Cinnamomum cassia* derived phenolic phytochemicals, via carbohydrate hydrolyzing enzyme inhibition. *Plant Foods Hum Nutr*. 2014;69:155-60.
- Kapoor S, Sachdeva R, Kochhar A. Efficacy of flaxseed supplementation on nutrient intake and other lifestyle pattern in menopausal diabetic females. *Ethnomedicine*. 2011;5(3):153-160.
- Kaur N, Kishore L, Singh R. Therapeutic effect of *Linum usitatissimum* L. in STZ-nicotinamide induced diabetic nephropathy via inhibition of AGE's and oxidative stress. *J Food Sci Technol*. 2017;54(2):408-421.
- Kaur N, Kumar V, Nayak SK, Wadhwa P, Kaur P, Sahu SK. Alpha-amylase as molecular target for treatment of diabetes mellitus: A comprehensive review. *Chem Biol Drug Des*. 2021;98: 539-560.
- Kerimi A, Nyambe-Silavwe H, Pyner A, Oladele E, Gauer JS, Stevens Y, Williamson G. Nutritional implications of olives and sugar: attenuation of post-prandial glucose spikes in healthy volunteers by inhibition of sucrose hydrolysis and glucose transport by oleuropein. *Eur J Nutr*. 2019 Apr;58(3):1315-1330.
- Kim JS, Kwon CS, Son KH. Inhibition of alpha-glucosidase and amylase by luteolin, a flavonoid. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2000;64: 2458-61.
- Kim SH, Hyun SH, Choung SY. Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/db mice. *J Ethnopharmacol*. 2006;104: 119-23.
- Kizilaslan N, Erdem NZ. The Effect of Different Amounts of Cinnamon Consumption on Blood Glucose in Healthy Adult Individuals. *Int J Food Sci*. 2019;2019:4138534.
- Klejduš B, Kováčik J. Quantification of phenols in cinnamon: A special focus on "total

- phenols” and phenolic acids including DESI-Orbitrap MS detection. *Ind Crops Prod.* 2016;83: 774–780.
- Kreydiyyeh SI, Usta J, Copti R. Effect of cinnamon, clove and some of their constituents on the Na(+)-K(+)-ATPase activity and alanine absorption in the rat jejunum. *Food Chem Toxicol.* 2000;38: 755–62.
- Kutbi EH, Sohoulí MH, Fatahi S, Lari A, Shidfar F, Aljhdali MM, et al. The beneficial effects of cinnamon among patients with metabolic diseases: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized-controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2021; 1–19.
- Lambeau K V, McRorie JW. Fiber supplements and clinically proven health benefits: How to recognize and recommend an effective fiber therapy. *J Am Assoc Nurse Pract* 2017;29:216–23.
- Lan-Pidhainy X, Wolever TMS. The hypoglycemic effect of fat and protein is not attenuated by insulin resistance. *Am J Clin Nutr* 2010;91:98–105.
- Leash MJ. Cinnamon for diabetes mellitus (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 9, CD007170.
- Lee O-H, Lee B-Y, Kim Y-C, Shetty K. Radical Scavenging-Linked Antioxidant Activity of Ethanolic Extracts of Diverse Types of Extra Virgin Olive Oils. *Journal of food science.* 2008;73:C519-25.
- Lerman-Garber I, Ichazo-Cerro S, Zamora-González J, Cardoso-Saldaña G, Posadas-Romero C. Effect of a high-monounsaturated fat diet enriched with avocado in NIDDM patients. *Diabetes Care.* 1994;17(4):311-5.
- Li X, Cai X, Ma X, Jing L, Gu J, Bao L, Li J, Xu M, Zhang Z, Li Y. Short- and Long-Term Effects of Wholegrain Oat Intake on Weight Management and Glucolipid Metabolism in Overweight Type-2 Diabetics: A Randomized Control Trial. *Nutrients.* 2016 Sep 7;8(9):549.
- Lima RF, Fontbonne A, Carvalho EMF, Montarroyos UR, Barreto MNCS, Cesse EAP. Fatores associados ao controle glicêmico em pessoas com diabetes na Estratégia Saúde da Família em Pernambuco. *Revista da Escola de Enfermagem da USP.* 2016;50(6):937-945.
- Lira Neto JCG, Damasceno MMC, Ciol MA, de Freitas RWJF, de Araújo MFM, Teixeira CR de S, et al. Efficacy of cinnamon as an adjuvant in reducing the glycemic biomarkers of type 2 diabetes mellitus: A three-month, randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Am Coll Nutr.* 2021; 1–9.
- Lombardo YB, Creus A., Oliva ME, Chicco A. Effects of dietary Salba (*Salvia hispanica* L.) on glucose metabolism in an experimental model of dyslipidemia and insulin resistance. *Molecular Nutrition: Carbohydrates.* 2019;303-318.
- Lu Q, Chen C, Zhao S, Ge F, Liu D. Investigation of the interaction between gallic acid and α -amylase by spectroscopy. *Int J Food Prop.* 2016;19: 2481–2494.
- Lu T, Sheng H, Wu J, Cheng Y, Zhu J, Chen Y. Cinnamon extract improves fasting blood glucose and glycosylated hemoglobin level in Chinese patients with type 2 diabetes. *Nutr Res.* 2012;32(6):408-12.
- Magistrelli A, Chezem JC. Effect of ground cinnamon on postprandial blood glucose concentration in normal-weight and obese adults. *J Acad Nutr Diet.* 2012;112:1806–9.
- Malunga LN, Eck P, Beta T. Inhibition of intestinal α -glucosidase and glucose absorption by feruloylated arabinoxylan mono- and oligosaccharides from corn bran and wheat aleurone. *J Nutr Metab* 2016;2016:1932532.

- Mang B, Wolters M, Schmitt B, Kelb K, Lichtinghagen R, Stichtenoth DO, et al. Effects of a cinnamon extract on plasma glucose, HbA_{1c}, and serum lipids in diabetes mellitus type 2. *Eur J Clin Invest*. 2006;36:340–4.
- Mangas-Cruz MA, Martínez-Brocça M, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, Pereira Cunill JL, García-Luna PP. Olive oil in clinical nutrition. *grasasaceites* [Internet]. 2004Mar.30 [cited 2022Sep.16];55(1):76-83.
- Mani UV, Mani I, Biswas M, Kumar SN. An open-label study on the effect of flax seed powder (*Linum usitatissimum*) supplementation in the management of diabetes mellitus. *J Diet Suppl*. 2011;8(3):257-65.
- Markey O, McClean CM, Medlow P, Davison GW, Trinick TR, Duly E, et al. Effect of cinnamon on gastric emptying, arterial stiffness, postprandial lipemia, glycemia, and appetite responses to high-fat breakfast. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:78.
- Martinchik AN, Baturin AK, Zubtsov VV, Molofeev VI. Nutritional value and functional properties of flaxseed. *Vopr. Pitan*. 2012;81:4–10.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-19.
- Mauvais-Jarvis F. Gender differences in glucose homeostasis and diabetes. *Physiol Behav*. 2018;187:20–23.
- McRorie JW Jr, McKeown NM. Understanding the Physics of Functional Fibers in the Gastrointestinal Tract: An Evidence-Based Approach to Resolving Enduring Misconceptions about Insoluble and Soluble Fiber. *J Acad Nutr Diet*. 2017 Feb;117(2):251-264.
- McRorie JW Jr. Evidence-Based Approach to Fiber Supplements and Clinically Meaningful Health Benefits, Part 1: What to Look for and How to Recommend an Effective Fiber Therapy. *Nutr Today*. 2015 Mar;50(2):82-89.
- McRorie JW, Gibb RD, Sloan KJ, McKeown NM. Psyllium. *Nutr Today* 2021;56:169–82.
- Medagama AB, Bandara R. The use of complementary and alternative medicines (CAMs) in the treatment of diabetes mellitus: Is continued use safe and effective? *Nutr J*. 2014;13:102.
- Medagama AB. The glycaemic outcomes of Cinnamon, a review of the experimental evidence and clinical trials. *Nutr J*. 2015;14:108.
- Meira RCF, Capitani CD, Barros Filho AA, Barros MBA, Assumpção D. Contribution of different foods according to the Nova classification to dietary fiber intake in adolescents. *Cien Saude Colet* 2021;26:3147–60.
- Mello VD, Laaksonen DE. Fibras na dieta: tendências atuais e benefícios à saúde na síndrome metabólica e no diabetes melito tipo 2 [Dietary fibers: current trends and health benefits in the metabolic syndrome and type 2 diabetes]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009 Jul;53(5):509-18. Portuguese.
- Mendoza-Wilson, AM. Glossman-Mitnik D. Theoretical study of the molecular properties and chemical reactivity of (+)-catechin and (–)- epicatechin related to their antioxidant ability. *Journal of Molecular Structure: Theochem*. 2006,761:97-106.
- Meng Y, Su A, Yuan S, Zhao H, Tan S, Hu C, et al. Evaluation of total flavonoids, myricetin, and quercetin from *hovenia dulcis* thunb. As inhibitors of α -amylase and α -glucosidase. *Plant Foods Hum Nutr*. 2016;71: 444–449.
- Mettler S, Schwarz I, Colombani PC. Additive postprandial blood glucose-attenuating and satiety-enhancing effect of cinnamon and acetic acid. *Nutr Res*. 2009;29: 723–7.
- Meza CA, La Favor JD, Kim D-H, Hickner RC. Endothelial dysfunction: Is there a hyperglycemia-induced imbalance of NOX and NOS? *Int J Mol Sci*. 2019;20.

- Mirfeizi M, Mehdizadeh Tourzani Z, Mirfeizi SZ, Asghari Jafarabadi M, Rezvani HR, Afzali M. Controlling type 2 diabetes mellitus with herbal medicines: a triple-blind randomized clinical trial of efficacy and safety. *J Diabetes*. 2016;8(5):647-56.
- Moreira SF. Fatores associados ao controle glicêmico inadequado em pacientes com diabetes tipo 2 no Brasil e na Venezuela. 2016. 128 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) - Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Gonçalo Muniz, Salvador, 2016.
- Muhammad DRA, Dewettinck K. Cinnamon and its derivatives as potential ingredient in functional food—A review. *Int J Food Prop*. 2017;1–27.
- Müller M, Canfora EE, Blaak EE. Gastrointestinal Transit Time, Glucose Homeostasis and Metabolic Health: Modulation by Dietary Fibers. *Nutrients*. 2018 Feb 28;10(3):275.
- Musa-Veloso K, Poon T, Harkness LS, O’Shea M, Chu Y. The effects of whole-grain compared with refined wheat, rice, and rye on the postprandial blood glucose response: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2018;108:759–74.
- Nazni P, Amrithaveni M, Poongodi VT. Impact of flaxseed based therapeutic food on selected type II diabetic patients. *Indian J Nutr Diet*. 2006;43:141–145.
- Neacsu M, McMonagle J, Fletcher RJ, Hulshof T, Duncan SH, Scobbie L, et al. Availability and dose response of phytochemicals from a wheat bran rich cereal product in healthy human volunteers. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61:202.
- Newsholme P, Cruzat VF, Keane KN, Carlessi R, de Bittencourt PI Jr. Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes. *Biochem J*. 2016;473(24):4527-4550.
- Nicolle C, Cardinault N, Gueux E, Jaffrelo L, Rock E, Mazur A, Amouroux P., Rémésy C. Health effect of vegetable-based diet: Lettuce consumption improves cholesterol metabolism and antioxidant status in the rat. *Clin. Nutr*. 2004;23:605–614.
- Nilsson A, Granfeldt Y, Ostman E, Preston T, Björck I. Effects of GI and content of indigestible carbohydrates of cereal-based evening meals on glucose tolerance at a subsequent standardised breakfast. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:1092–9.
- Nsor-Atindana J, Goff HD, Saqib MN, Chen M, Liu W, Ma J, et al. Inhibition of α -amylase and amyloglucosidase by nanocrystalline cellulose and spectroscopic analysis of their binding interaction mechanism. *Food Hydrocoll* 2019;90:341–52.
- O’Donovan DG, Doran S, Feinle-Bisset C, Jones KL, Meyer JH, Wishart JM, Morris HA, Horowitz M. Effect of variations in small intestinal glucose delivery on plasma glucose, insulin, and incretin hormones in healthy subjects and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jul;89(7):3431-5.
- Ohnishi M, Matuo T, Tsuno T, Hosoda A, Nomura E, Taniguchi H, et al. Antioxidant activity and hypoglycemic effect of ferulic acid in STZ-induced diabetic mice and KK-Ay mice. *Biofactors*. 2004;21(1-4):315–319.
- Okutan L, Kongstad KT, Jäger AK, Staerk D. High-resolution α -amylase assay combined with high-performance liquid chromatography-solid-phase extraction-nuclear magnetic resonance spectroscopy for expedited identification of α -amylase inhibitors: proof of concept and α -amylase inhibitor in cinnamon. *J Agric Food Chem*. 2014;62: 11465–71.
- Ozdemir D, Topuz A. Changes in dry matter, oil content and fatty acids composition of avocado during harvesting time and post-harvesting ripening period. *Food Chemistry*. 2004;86(1):79-83, 2004.
- Ozmen O, Topsakal S, Haligur M, Aydogan A, Dincoglu D. Effects of caffeine and lycopene in experimentally induced diabetes mellitus. *Pancreas*. 2016;45:579–583.

- Pan A, Sun J, Chen Y, Ye X, Li H, Yu Z, Wang Y, Gu W, Zhang X, Chen X, Demark-Wahnefried W, Liu Y, Lin X. Effects of a flaxseed-derived lignan supplement in type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, cross-over trial. *PLoS One*. 2007 Nov 7;2(11):e1148.
- Parikh M, Maddaford TG, Austria JA, Aliani M, Netticadan T, Pierce GN. Dietary Flaxseed as a Strategy for Improving Human Health. *Nutrients*. 2019;11(5):1171.
- Park E, Edirisinghe I, Burton-Freeman B. Avocado Fruit on Postprandial Markers of Cardio-Metabolic Risk: A Randomized Controlled Dose Response Trial in Overweight and Obese Men and Women. *Nutrients*. 2018;10:1287.
- Partula V, Deschasaux M, Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P, Desmetz E, Chazelas E, et al. Associations between consumption of dietary fibers and the risk of cardiovascular diseases, cancers, type 2 diabetes, and mortality in the prospective NutriNet-Santé cohort. *Am J Clin Nutr* 2020;112:195–207.
- Pazo-Cepeda MV, Aspromonte SG, Alonso E. Extraction of ferulic acid and feruloylated arabinoxylo-oligosaccharides from wheat bran using pressurized hot water. *Food Biosci* 2021;44:101374.
- Peng X, Zhang G, Liao Y, Gong D. Inhibitory kinetics and mechanism of kaempferol on α -glucosidase. *Food Chem*. 2016;190: 207–215.
- Plexopathy DL. Cinnamon dose-dependently reduces insulin concentration. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:815–21.
- Polívková Z, Šmerák P, Demová H, Houška M. Antimutagenic effects of lycopene and tomato purée. *J Med Food*. 2010;13(6):1443–1450.
- Prasad KN, Yang B, Dong X, Jiang G, Zhang H, Xie H, et al. Flavonoid contents and antioxidant activities from *Cinnamomum* species. *Innov Food Sci Emerg Technol*. 2009;10: 627–632.
- Prasadi NP V, Joye IJ. Dietary fibre from whole grains and their benefits on metabolic health. *Nutrients* 2020;12.
- Qian F, Korat AA, Malik V, Hu FB. Metabolic Effects of Monounsaturated Fatty Acid-Enriched Diets Compared With Carbohydrate or Polyunsaturated Fatty Acid-Enriched Diets in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care*. 2016 Aug;39(8):1448–57.
- Qin X, Zhong J. A review of extraction techniques for avocado oil. *Journal of Oleo Science*. 2016;65(11): 881–888.
- Rafi MM, Kanakasabai S, Reyes MD, Bright JJ. Lycopene modulates growth and survival associated genes in prostate cancer. *J Nutr Biochem*. 2013;24(10):1724–1734.
- Rafi MM, Yadav PN, Reyes M. Lycopene inhibits LPS-induced proinflammatory mediator inducible nitric oxide synthase in mouse macrophage cells. *J Food Sci*. 2007;72(1):S069–S074.
- Ramicharitar A, Badrie N, Mattfeldt-Beman M, Matsuo H, Ridley C. Consumer acceptability of muffins with flaxseed (*Linum usitatissimum*). *J. Food Sci*. 2005;70:5504–5507.
- Ray RC, et al. Anti-oxidant properties and other functional attributes of tomato: an overview. *Int J Food Ferment Technol*. 2011;1:139–148.
- Reddy PVN., Ambati M, Koduganti R. Systemic lycopene as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Int. Soc. Prev. Community Dent*. 2015;5:S25.
- Rhee Y, Brunt A. Flaxseed supplementation improved insulin resistance in obese glucose intolerant people: a randomized crossover design. *Nutr J*. 2011 May 9;10:44.

- Riddle M, Umpierrez G, DiGenio A, Zhou R, Rosenstock J. Contributions of basal and postprandial hyperglycemia over a wide range of A1C levels before and after treatment intensification in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:2508–14.
- Ríos JL, Francini F, Schinella GR. Natural products for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Planta Med*. 2015;81: 975–94.
- Rodacki M, Teles M, Gabbay M, Montenegro R, Bertoluci M. Classificação do diabetes. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes – 2022. doi: 10.29327/557753.2022-1, ISBN: 978-65-5941-622-6.
- Rosak C, Nitzsche G, König P, Hofmann U. The effect of the timing and the administration of acarbose on postprandial hyperglycaemia. *Diabet Med*. 1995;12: 979–84.
- Roye C, Henrion M, Chanvrier H, De Roeck K, De Bondt Y, Liberloo I, et al. Extrusion-cooking modifies physicochemical and nutrition-related properties of wheat bran. *Foods (Basel, Switzerland)* 2020;9.
- Saibandith B, Spencer JPE, Rowland IR, Commane DM. Olive Polyphenols and the Metabolic Syndrome. *Molecules*. 2017;22(7):1082.
- Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas MI, Ibarrola-Jurado N, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Romaguera D, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez-González MA. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014 Jan 7;160(1):1-10. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2018 Aug 21;169(4):271-272.
- Salehi B, Ata A, V Anil Kumar N, et al. Antidiabetic Potential of Medicinal Plants and Their Active Components. *Biomolecules*. 2019;9(10):551.
- Sánchez CS, González AMT, García-Parrilla MC, Granados JJQ, García de la Serrana HL, Martínez MCL. Different radical scavenging tests in virgin olive oil and their relation to the total phenol content. *Analytica Chimica Acta*. 2007;593:103-107.
- Sandikci M, Karagenc L, Yildiz M. Changes in the Pancreas in Experimental Diabetes and the Effect of Lycopene on These Changes: Proliferating, Apoptotic, and Estrogen Receptor α Positive Cells. *Anat. Rec*. 2017;300:2000–2007.
- Santangelo C, Filesi C, Vari R, et al. Consumption of extra-virgin olive oil rich in phenolic compounds improves metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a possible involvement of reduced levels of circulating visfatin. *J Endocrinol Invest*. 2016;39:1295-1301.
- Santos HO, Silva GAR. To what extent does cinnamon administration improve the glycemic and lipid profiles? *Clinical Nutrition ESPEN*. 2018;27:1–9.
- Schwingshackl L, Lampousi AM, Portillo MP, Romaguera D, Hoffmann G, Boeing H. Olive oil in the prevention and management of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of cohort studies and intervention trials. *Nutr. Diabetes*. 2017;7:e262.
- Scolastici C, de Lima RA, Barbisan LF, Ferreira ALDA, Ribeiro DA, Salvadori DMF. Lycopene activity against chemically induced DNA damage in Chinese hamster ovary cells. *Toxicol In Vitro*. 2007;21(5):840–845.
- Scolastici C, de Lima RA, Barbisan LF, Ferreira ALDA, Ribeiro DA, Salvadori DMF. Antigenotoxicity and antimutagenicity of lycopene in HepG2 cell line evaluated by the comet assay and micronucleus test. *Toxicol In Vitro*. 2008;22(2):510–514.
- Servili M, Esposito S, Fabiani R, Urbani S, Taticchi A, Mariucci F, Selvaggini R, Montedoro GF. Phenolic compounds in olive oil: antioxidant, health and organoleptic activities according to their chemical structure. *Inflammopharmacology*. 2009;17:76-84.
- Shapiro K, Gong WC. Use of herbal products for diabetes by Latinos. *J Am Pharm Assoc*

- (Washington, DC 1996). 2002;42: 278–9.
- Sharma A, Kaur M, Katnoria JK, Nagpal AK. Polyphenols in food: cancer prevention and apoptosis induction. *Curr Med Chem*. 2018;25(36):4740-4757.
- Shayan M, Kamalian S, Sahebkar A, Tayarani-Najaran Z. Flaxseed for Health and Disease: Review of Clinical Trials. *Comb. Chem. High Throughput Screen*. 2020;23,699–722.
- Shen Y, Ito Y, Muraki E, Honoso T, Seki T. Cinnamon extract enhances glucose uptake in 3T3–L1 adipocytes and C2C12 myocytes by inducing LKB1-AMP-activated protein kinase signaling. *PLoS One*. 2014;9(2):e87894.
- Sheng Z, Ai B, Zheng L, Zheng X, Xu Z, Shen Y, et al. Inhibitory activities of kaempferol, galangin, carnosic acid and polydatin against glycation and α -amylase and α -glucosidase enzymes. *Int J Food Sci Technol*. 2018;53: 755–766.
- Silva FM, Kramer CK, de Almeida JC, Steemburgo T, Gross JL, Azevedo MJ. Fiber intake and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev*. 2013 Dec;71(12):790-801.
- Singh KK, Mridula D, Rehal J, Barnwal P. Flaxseed- a potential source of food, feed and fiber. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2011;51:210–222.
- Singh P, Jayaramaiah RH, Agawane SB, Vannuruswamy G, Korwar AM, Anand A, et al. Potential dual role of eugenol in inhibiting advanced glycation end products in diabetes: proteomic and mechanistic insights. *Sci Rep*. 2016;6:18798.
- Sociedade Brasileira de Diabetes, Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolgia e Federação Nacional das Associações e Entidades de Diabetes. Posicionamento oficial 2017/2018. Atualização sobre hemoglobina glicada (A1C) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais, 2017.
- Solah VA, O'Mara-Wallace B, Meng X, Gahler RJ, Kerr DA, James AP, Fenton HK, Johnson SK, Wood S. Consumption of the Soluble Dietary Fibre Complex PolyGlycopleX(®) Reduces Glycaemia and Increases Satiety of a Standard Meal Postprandially. *Nutrients*. 2016 May 6;8(5):268.
- Solomon TPJ, Blannin AK. Changes in glucose tolerance and insulin sensitivity following 2 weeks of daily cinnamon ingestion in healthy humans. *Eur J Appl Physiol*. 2009;105: 969–76.
- Solomon TPJ, Blannin AK. Effects of short-term cinnamon ingestion on in vivo glucose tolerance. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(6):895-901.
- Soltanian N, Janghorbani M. A randomized trial of the effects of flaxseed to manage constipation, weight, glycemia, and lipids in constipated patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab (Lond)*. 2018 May 9;15:36.
- Soltanian N, Janghorbani M. Effect of flaxseed or psyllium vs. placebo on management of constipation, weight, glycemia, and lipids: A randomized trial in constipated patients with type 2 diabetes. *Clin Nutr ESPEN*. 2019 Feb;29:41-48.
- Souptik B, Ashutosh S, Namino G, Casey C, Arianna L, Wendy B, et al. The northeast glucose drift: Stratification of post-breakfast dysglycemia among predominantly Hispanic/Latino adults at-risk or with type 2 diabetes. *EClinicalMedicine*. 2022;43: 101241.
- Sriramavaratharajan V, Murugan R. Chemical profile of leaf essential oil of *Cinnamomum walaiwarensense* and comparison of its antioxidant and hypoglycemic activities with the major constituent benzyl benzoate. *Nat Prod Commun*. 2018;13: 1934578X1801300.

- Su J, Tang Z. Effects of (-)-epigallocatechin gallate and quercetin on the activity and structure of α -amylase. *Trop J Pharm Res.* 2019;18: 585–590.
- Sumudu Chandana NGAS, Morlock GE. Eight different bioactivity profiles of 40 cinnamons by multi-imaging planar chromatography hyphenated with effect-directed assays and high-resolution mass spectrometry. *Food Chem.* 2021;357: 129135.
- Suter PM. Carbohydrates and Dietary Fiber. *Handbook of Experimental Pharmacology.* 2005;231-261.
- Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TBCA). Universidade de São Paulo (USP). Food Research Center (FoRC). Versão 7.0. São Paulo, 2019. [Acesso em: 10/01/2019]. Disponível em: <http://www.fcf.usp.br/tbca>.
- Thakur G, Mitra A, Pal K, Rousseau D. Effect of flaxseed gum on reduction of blood glucose and cholesterol in type 2 diabetic patients. *Int J Food Sci Nutr.* 2009;60 Suppl 6:126-36.
- Thantsin K, Zhang Q, Yang J, Wang Q. Composition of semivolatiles of 10 *Cinnamomum* species from China and Myanmar. *Nat Prod Res.* 2008;22: 576–83.
- Tolmie M, Bester MJ, Apostolides Z. Inhibition of α -glucosidase and α -amylase by herbal compounds for the treatment of type 2 diabetes: A validation of in silico reverse docking with in vitro enzyme assays. *J Diabetes.* 2021;13:779–791.
- Tosh SM, Bordenave N. Emerging science on benefits of whole grain oat and barley and their soluble dietary fibers for heart health, glycemic response, and gut microbiota. *Nutr Rev.* 2020 Aug 1;78(Suppl 1):13-20.
- Tosh SM. Review of human studies investigating the post-prandial blood-glucose lowering ability of oat and barley food products. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67:310–7.
- Tourre A, Xueming X. Flaxseed lignans: source, biosynthesis, metabolism, antioxidant activity, bio-active components, and health benefits. *Comp Rev Food Sci Food Saf.* 2010;9:261–269.
- Tubili C, Morviducci L, Nardone MR, Agrigento S, Villani N. Addition of different soluble fiber fractions to oven baked products is not always a successful tool for reducing the Glycemic Index. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:e2-3.
- U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025. In: 9th Edition [Internet]. 2020 [cited 20 Feb 2022] pp. i–x, 1–149, backcover. Available: https://www.dietaryguidelines.gov/sites/default/files/2020-12/Dietary_Guidelines_for_Americans_2020-2025.pdf
- Ullah R, Nadeem M, Khaliq A, Imran M, Mehmood S, Javid A, Hussain J. Nutritional and therapeutic perspectives of Chia (*Salvia hispanica* L.): a review. *J Food Sci Technol.* 2016;53:1750-1758.
- Valenzuela Mencía J, et al. Dietas bajas en hidratos de carbono para diabéticos de tipo 2: revisión sistemática. *Nutr. Hosp.* 2017;34(1):224-234.
- Van Hul M, Geurts L, Plovier H, Druart C, Everard A, Ståhlman M, et al. Reduced obesity, diabetes, and steatosis upon cinnamon and grape pomace are associated with changes in gut microbiota and markers of gut barrier. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2018;314: E334–E352.
- Vijayakumar K, Prasanna B, Rengarajan RL, Rathinam A, Velayuthaprabhu S, Vijaya Anand A. Anti-diabetic and hypolipidemic effects of Cinnamon cassia bark extracts: An in vitro, in vivo, and in silico approach. *Arch Physiol Biochem.* 2020;1–11.
- Vinha AF, Barreira SVP, Costa ASG, Alves RC, Oliveira BPP. Pre-meal tomato (*Lycopersicon esculentum*) intake can have anti-obesity effects in young women? *International Journal of Food Sciences and Nutrition.* 2014; 65(8):1019–1026.

- Vinha AF, Ferreres F, Silva BM, Valentão P, Gonçalves A, Pereira JA, Oliveira MB, Seabra RM, Andrade PB. Phenolic profiles of Portuguese olive fruits (*Olea europaea* L.): Influences of cultivar and geographical origin. *Food Chemistry* 2005;89:561-568.
- Violi F, Loffredo L, Pignatelli P, et al. Extra virgin olive oil use is associated with improved post-prandial blood glucose and LDL cholesterol in healthy subjects. *Nutr Diabetes*. 2015;5(7):e172.
- Vitaglione P, Mennella I, Ferracane R, Rivellese AA, Giacco R, Ercolini D, et al. Whole-grain wheat consumption reduces inflammation in a randomized controlled trial on overweight and obese subjects with unhealthy dietary and lifestyle behaviors: role of polyphenols bound to cereal dietary fiber. *Am J Clin Nutr*. 2015;101:251-61.
- Vlassara H, Palace MR. Diabetes and advanced glycation endproducts. *J Intern Med*. 2002;251(2):87-101.
- Vlassara H, Palace MR. Glycooxidation: the menace of diabetes and aging. *Mt Sinai J Med*. 2003;70(4):232-41.
- Vuksan V, Choleva L, Jovanovski E, Jenkins AL, Au-Yeung F, Dias AG, Ho HVT, Zurbau A, Duvnjak L. Comparison of flax (*Linum usitatissimum*) and Salba-chia (*Salvia hispanica* L.) seeds on postprandial glycemia and satiety in healthy individuals: a randomized, controlled, crossover study. *Eur J Clin Nutr*. 2017;71:234-238a.
- Vuksan V, Jenkins AL, Brissette C, Choleva L, Jovanovski E, Gibbs AL, Bazinet RP, Au-Yeung F, Zurbau A, Ho HVT, Duvnjak L, Sievenpiper JL, Josse RG, Hanna A. Salba-chia (*Salvia hispanica* L.) in the treatment of overweight and obese patients with type 2 diabetes: a double-blind randomized controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27:138-146b.
- Vuksan V, Jenkins AL, Dias AG, Lee AS, Jovanovski E, Rogovik AL, Hanna A. Reduction in postprandial glucose excursion and prolongation of satiety: possible explanation of the long-term effects of whole grain Salba (*Salvia Hispanica* L.). *Eur J Clin Nutr*. 2010 Apr;64(4):436-8.
- Wachters-Hagedoorn RE, Priebe MG, Heimweg JAJ, Heiner AM, Elzinga H, Stellaard F, et al. Low-dose acarbose does not delay digestion of starch but reduces its bioavailability. *Diabet Med*. 2007;24: 600-606.
- Wainstein J, Ganz T, Boaz M, Bar Dayan Y, Dolev E, Kerem Z, Madar Z. Olive leaf extract as a hypoglycemic agent in both human diabetic subjects and in rats. *J Med Food*. 2012 Jul;15(7):605-10.
- Wang J, Bai J, Fan M, Li T, Li Y, Qian H, et al. Cereal-derived arabinoxylans: Structural features and structure-activity correlations. *Trends Food Sci Technol* 2020;96:157-65.
- Wang J, Wang S, Yang J, Henning SM, Ezzat-Zadeh Z, Woo S-L, et al. Acute effects of Cinnamon spice on post-prandial glucose and insulin in normal weight and overweight/obese subjects: A pilot study. *Front Nutr*. 2021;7: 619782.
- Wang JG, Anderson RA, Graham GM, Chu MC, Sauer M V, Guarnaccia MM, et al. The effect of cinnamon extract on insulin resistance parameters in polycystic ovary syndrome: A pilot study. *Fertil Steril*. 2007;88: 240-3.
- Wang J-S, Lee I-T, Lee W-J, Lin S-D, Su S-L, Tu S-T, et al. Glycemic excursions are positively associated with HbA1c reduction from baseline after treatment with acarbose in patients with type 2 diabetes on metformin monotherapy. *J Diabetes*. 2017;9: 248-255.
- Wang Y, Yang M, Lee SGG, Davis CG, Koo SI, Chun OK. Dietary total antioxidant capacity is associated with diet and plasma antioxidant status in healthy young adults. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(10):1626-35.

- Wang Y-Y, Zhang J-X, Tian T, Gao M-Y, Zhu Q-R, Xie W, et al. Dietary patterns in association with the risk of elevated blood pressure, lipid profile and fasting plasma glucose among adults in Jiangsu Province of China. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2022;32:69–79.
- Whisner CM, Angadi SS, Weltman NY, Weltman A, Rodriguez J, Patrie JT, et al. Effects of Low-Fat and High-Fat Meals, with and without Dietary Fiber, on Postprandial Endothelial Function, Triglyceridemia, and Glycemia in Adolescents. *Nutrients* 2019;11.
- Wien M, Haddad E, Oda K, Sabaté J. A randomized 3×3 crossover study to evaluate the effect of Hass avocado intake on post-ingestive satiety, glucose and insulin levels, and subsequent energy intake in overweight adults. *Nutr J*. 2013 Nov 27;12:155.
- Wolever TMS, Bolognesi C. Source and amount of carbohydrate affect postprandial glucose and insulin in normal subjects. *Journal of Nutrition*. 1996; 126, 2798–2806.
- World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2003;916:1-149.
- Wu Y, Wang M, Yang T, Qin L, Hu Y, Zhao D, et al. Cinnamic acid ameliorates nonalcoholic fatty liver disease by suppressing hepatic lipogenesis and promoting fatty acid oxidation. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021;2021: 9561613.
- Xiao JB, Högger P. Dietary polyphenols and type 2 diabetes: current insights and future perspectives. *Curr Med Chem*. 2015;22:23–38.
- Xie Y, Gou L, Peng M, Zheng J, Chen L. Effects of soluble fiber supplementation on glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2021 Apr;40(4):1800-1810.
- Xue N, He B, Jia Y, Yang C, Wang J, Li M. The mechanism of binding with the α -glucosidase in vitro and the evaluation on hypoglycemic effect in vivo: Cocrystals involving synergism of gallic acid and conformer. *Eur J Pharm Biopharm*. 2020;156: 64–74.
- Yang W, Akhtar S, Franek E, Haluzík M, Hirose T, Kalyanam B, et al. Postprandial Glucose Excursions in Asian Versus Non-Asian Patients with Type 2 Diabetes: A Post Hoc Analysis of Baseline Data from Phase 3 Randomised Controlled Trials of IDegAsp. *Diabetes Ther*. 2022;13:311–323.
- Yari Z, Cheraghpour M, Hekmatdoost A. Flaxseed and/or hesperidin supplementation in metabolic syndrome: An open-labeled randomized controlled trial. *Eur J Nutr*. 2020;60,287-298.
- Yu K, Ke MY, Li WH, Zhang SQ, Fang XC. The impact of soluble dietary fibre on gastric emptying, postprandial blood glucose and insulin in patients with type 2 diabetes. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2014;23(2):210-8.
- Yu T, Yao H, Qi S, Wang J. GC-MS analysis of volatiles in cinnamon essential oil extracted by different methods. *Grasas y Aceites*. 2020;71:372.
- Zare R, Nadjarzadeh A, Zarshenas MM, Shams M, Heydari M. Efficacy of cinnamon in patients with type II diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial. *Clin Nutr*. 2019;38:549–556.
- Zeng Y-C, Peng L-S, Zou L, Huang S-F, Xie Y, Mu G-P, et al. Protective effect and mechanism of lycopene on endothelial progenitor cells (EPCs) from type 2 diabetes mellitus rats. *Biomed. Pharmacother*. 2017;92:86–94.
- Zhao W, Ye T, Fan Z, Wu Y, Liu A, Lu X. Yam paste in glycemic preloads curbs peak glycemia of rice meals in apparent healthy subjects. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2021;30: 436–445.

- Zhu R, Chen B, Bai Y, Miao T, Rui L, Zhang H, Xia B, Li Y, Gao S, Wang XD, Zhang D. Lycopene in protection against obesity and diabetes: A mechanistic review. *Pharmacol Res.* 2020 Sep;159:104966.
- Zhu S K, Wang ZM, Heshka S, Heo M, Faith MS, Heymsfield S. Waist circumference and obesity-associated risk factors among whites in the National Health and Nutrition Examination Survey: clinical action thresholds. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:743-739.
- Zobeiri M, Parvizi F, Shahpiri Z, Heydarpour F, Pourfarzam M, Memarzadeh MR, et al. Evaluation of the effectiveness of cinnamon oil soft capsule in patients with functional dyspepsia: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021; 6634115.

ANEXOS

ANEXO I - Parecer nº 3.317.490 — Aprovação do Projeto de Pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília

UNB - FACULDADE DE
CEILÂNDIA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: RESPOSTA GLICÊMICA AGUDA APÓS ADIÇÃO DE DIFERENTES ALIMENTOS AO DESJEJUM DE DIABÉTICOS TIPO 2

Pesquisador: FERNANDA DUARTE MOREIRA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 08439219.3.0000.8093

Instituição Proponente: PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.317.490

Apresentação do Projeto:

"INTRODUÇÃO: O papel hipoglicemiante de alguns nutrientes tem sido bastante discutido em trabalhos que avaliaram especialmente o efeito a longo prazo. Contudo, avaliar e discutir o efeito glicêmico agudo desses nutrientes é urgente no intuito de estabelecer possíveis manobras nutricionais para ajudar os diabéticos a controlar a hiperglicemia, principalmente a pós-prandial. OBJETIVO: Conhecer a resposta glicêmica aguda após a adição de diferentes alimentos ao desjejum de diabéticos tipo 2. MATERIAL E MÉTODOS: Trata-se de um ensaio clínico crossover com 22 diabéticos tipo 2. Eles realizarão curva glicêmica de 120 minutos após consumo de desjejum acrescido de alimentos com características nutricionais diferentes e variadas dosagens: 3g de canela em pó, 3g de canela em cápsulas; 6 g de canela em pó; 6g de canela em cápsulas; 100g de alface; 100g de tomate; 30ml de azeite de oliva; salada mista com 50g de alface, 50g de tomate e 15 ml de azeite; 150g de abacate; 15g de farelo de trigo; 15g de semente de chia ou 15g de farinha de linhaça dourada, em ordem aleatória. Esse projeto de pesquisa está vinculado ao Programa de Doutorado em Ciências e Tecnologias em Saúde da Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília. RESULTADOS ESPERADOS: Conhecer o impacto glicêmico agudo após a adição de diferentes alimentos em diferentes dosagens à refeição é essencial para indicar tipos e quantidades eficazes para atingir a normoglicemia.

Serão critérios de inclusão: ter diagnóstico de diabetes tipo 2 (American Diabetes Association,

Endereço: UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66
Bairro: CEILÂNDIA SUL (CEILÂNDIA) **CEP:** 72.220-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

**UNB - FACULDADE DE
CEILÂNDIA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA**



Continuação do Parecer: 3.317.490

2017); idade entre 30 e < 60 anos; apresentar consumo regular de desjejum (100 Kcal ingeridas, dentro de 2 horas após acordar, em 4 dias da semana); não apresentar alergia aos alimentos testados/usados no estudo (caso o participante desconheça se tem alergia, ele será convidado a testar o alimento e/ou a dosagem antes de participar do experimento); não ter distúrbios do sono ou fazer uso de medicação para dormir e aceitar participar da pesquisa mediante a assinatura o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Critério de Exclusão: Serão excluídos do estudo os sujeitos que usam insulina exógena ou medicamentos para outras patologias que não seja a DM2; tem complicações da diabetes; fumam; possuem distúrbios gastrointestinais ou ritmo intestinal irregular; possuem distúrbios psiquiátricos com comprometimento da compreensão; participam de outros protocolos de pesquisa; se recusam a fornecer ou não sabem informar dados relevantes para a pesquisa e que não comparecerem por 3 vezes aos testes previamente agendados, após terem confirmado a presença no dia anterior à intervenção." (informações fornecidas pelo pesquisador e retiradas da plataforma Brasil)

Objetivo da Pesquisa:

"Objetivo Primário:

Conhecer a resposta glicêmica aguda após adição de diferentes alimentos ao desjejum de diabéticos tipo 2.

Objetivo Secundário:

- Medir a resposta glicêmica após o consumo das refeições testadas;
- Verificar o efeito das refeições testadas sobre a palatabilidade;
- Comparar as respostas glicêmicas tempo a tempo resultantes das refeições avaliadas;
- Analisar o comportamento da curva e a da área abaixo da curva glicêmica após o consumo das refeições teste." Informações retiradas do projeto original postado em 23/04/2019

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos decorrentes da participação na pesquisa são: ter algum sintoma gastrointestinal (como diarreia, constipação, flatulência ou desconforto gástrico) ou variações de glicemia, incluindo hipoglicemia. Contudo, a glicemia dos voluntários estará sendo monitorada constantemente e havendo qualquer intercorrência a glicemia será corrigida no local. Sendo necessário, ele receberá atendimento médico.

Endereço: UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66
Bairro: CEILANDIA SUL (CEILANDIA) **CEP:** 72.220-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

**UNB - FACULDADE DE
CEILÂNDIA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA**



Continuação do Parecer: 3.317.490

Benefícios:

O principal benefício dessa pesquisa para a população de diabéticos é conhecer potenciais alimentos que promovam efeito hipoglicemiante agudo. Dessa forma, algumas manobras nutricionais poderão ser indicadas para corrigir uma hiperglicemia eventual e ajudar esses sujeitos na busca da normoglicemia. Para os participantes, o benefício consiste em conhecer como sua glicemia se comportará após a ingestão de refeições com alimentos hipoglicemiantes. Após a conclusão da pesquisa, os diabéticos serão convidados para participar de uma palestra onde serão apresentados os resultados desse trabalho. Todos os voluntários passarão por avaliação da composição corporal por bioimpedância e consulta com nutricionista para receber orientações voltadas para melhoria do controle glicêmico e qualidade de vida.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um projeto de doutorado do programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde. Este projeto está sobre a responsabilidade de Fernanda Duarte Moreira sob a orientação do professor Alexis Fonseca Welker. Estima-se a inclusão de 22 participantes neste ensaio clínico Crossover.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos foram apresentados.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendências anteriores resolvidas.

Protocolo de pesquisa aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Protocolo de pesquisa em consonância com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Cabe ressaltar que compete ao pesquisador responsável: desenvolver o projeto conforme delineado; elaborar e apresentar os relatórios parciais e final; apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento; manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa; encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos

Endereço: UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66
Bairro: CEILANDIA SUL (CEILANDIA) CEP: 72.220-900
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone: (61)3107-8434 E-mail: cep.fce@gmail.com

**UNB - FACULDADE DE
CEILÂNDIA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA**



Continuação do Parecer: 3.317.490

pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1287399.pdf	29/04/2019 16:34:20		Aceito
Outros	Carta_Resposta_ao_Parecer_do_CEP.pdf	29/04/2019 16:29:38	FERNANDA DUARTE MOREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO_Ajustado.doc	29/04/2019 16:27:41	FERNANDA DUARTE MOREIRA	Aceito
Orçamento	Planilha_de_Orçamento_Ajustada.doc	29/04/2019 16:26:35	FERNANDA DUARTE MOREIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Ajustado.doc	29/04/2019 16:25:13	FERNANDA DUARTE MOREIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_de_Concordancia_da_Instituicao_Proponente_Ajustado.pdf	22/04/2019 21:36:57	FERNANDA DUARTE MOREIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_de_Anuencia_de_Coparticipacao_SES_DF_Ajustado.pdf	22/04/2019 21:35:21	FERNANDA DUARTE MOREIRA	Aceito
Cronograma	Cronograma_Ajustado.doc	22/04/2019 21:27:03	FERNANDA DUARTE MOREIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_Resnsabilidade_e_Compromisso_da_Pesquisadora_Responsavel.pdf	22/02/2019 11:24:01	FERNANDA DUARTE MOREIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Fernanda_Duarte_Moreira.pdf	21/02/2019 20:19:38	FERNANDA DUARTE MOREIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Alexis_Fonseca_Welker.pdf	21/02/2019 20:19:09	FERNANDA DUARTE MOREIRA	Aceito
Outros	Carta_de_Encaminhamento.pdf	24/01/2019 10:11:36	FERNANDA DUARTE MOREIRA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_Projeto_CEP.pdf	24/01/2019 09:52:43	FERNANDA DUARTE MOREIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66
Bairro: CEILANDIA SUL (CEILANDIA) **CEP:** 72.220-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

UNB - FACULDADE DE
CEILÂNDIA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 3.317.490

Necessita Apreciação da CONEP:

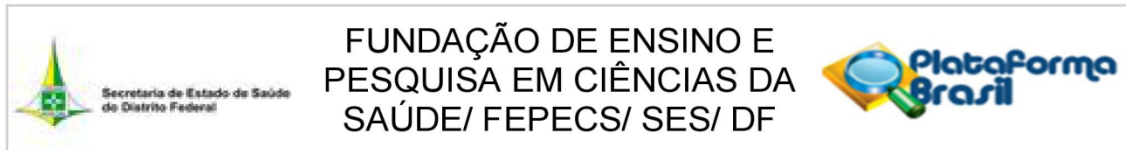
Não

BRASILIA, 09 de Maio de 2019

Assinado por:
Dayani Galato
(Coordenador(a))

Endereço: UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66
Bairro: CEILANDIA SUL (CEILANDIA) **CEP:** 72.220-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

ANEXO II - Parecer nº 3.367.200— Aprovação do Projeto de Pesquisa pelo do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: RESPOSTA GLICÊMICA AGUDA APÓS ADIÇÃO DE DIFERENTES ALIMENTOS AO DESJEJUM DE DIABÉTICOS TIPO 2

Pesquisador: FERNANDA DUARTE MOREIRA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 08439219.3.3001.5553

Instituição Proponente: DISTRITO FEDERAL SECRETARIA DE SAUDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.367.200

Apresentação do Projeto:

Resposta as pendências apontadas na última relatoria (Número do Parecer: 3.367.145).

Trata-se de um trabalho de Doutorado do Programa de Pós graduação em Ciências e Tecnologias em saúde da UNB.

Parecer do CEP-FCE/UNB - Numero do Parecer: 3.317.490

Objetivo da Pesquisa:

"Objetivo Primario:

Conhecer a resposta glicemica aguda apos adicao de diferentes alimentos ao desjejum de diabeticos tipo 2.

Objetivo Secundario:

- Medir a resposta glicemica apos o consumo das refeicoes testadas;- Verificar o efeito das refeicoes testadas sobre a palatabilidade;- Comparar as respostas glicemicas tempo a tempo resultantes das refeicoes avaliadas e - Analisar o comportamento da curva e a da area abaixo da curva glicemica apos o consumo das refeicoes-teste".

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

"Riscos:

Os riscos decorrentes da participacao na pesquisa sao: ter algum sintoma gastrointestinal (como diarreia,constipacao, flatulencia ou desconforto gastrico), variacoes de glicemia (incluindo

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

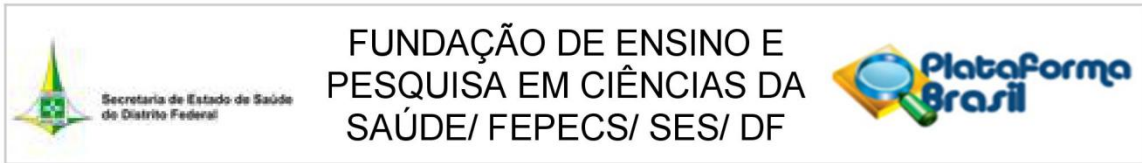
CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-2127

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.367.200

hipoglicemia) e hiperemia, dor ou infecção no local da punção digital. Contudo, a glicemia dos voluntários estará sendo monitorada constantemente e havendo qualquer intercorrência a glicemia será corrigida no local. Os dedos dos voluntários serão examinados no início e no final de cada experimento. Sendo necessário, no caso de intercorrências, eles receberão atendimento médico.

Benefícios:

O principal benefício dessa pesquisa para a população de diabéticos é conhecer potenciais alimentos que promovam efeito hipoglicemiante agudo. Dessa forma, algumas manobras nutricionais poderão ser indicadas para corrigir uma hiperglicemia eventual e ajudar esses sujeitos na busca da normoglicemia. Para os participantes, o benefício consiste em conhecer como sua glicemia se comportará após a ingestão de refeições com alimentos hipoglicemiantes. Após a conclusão da pesquisa, os diabéticos serão convidados para participar de uma palestra onde serão apresentados os resultados desse trabalho. Todos os voluntários passarão por avaliação da composição corporal por bioimpedância e consulta com nutricionista para receber orientações voltadas para melhoria do controle glicêmico e qualidade de vida."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um trabalho de Doutorado do Programa de Pós graduação em Ciências e Tecnologias em saúde da UNB.

Hipótese:

A adição de alimentos ricos em fibras solúveis, fibras insolúveis, gorduras de boa qualidade e/ou outros componentes nutricionais é capaz de reduzir a resposta glicêmica agudamente?

* Não existe descrição como serão realizados os exames laboratoriais? Local de coleta e análise? O financiamento é próprio?

Resposta: A pesquisadora justificou as pendências, ficando claro o FINANCIAMENTO PRÓPRIO, mesmo com o valor apresentado e justificando também que a glicemia capilar é feita rotineiramente pelo próprio paciente (que inclusive é treinado para isso pelo Programa de Diabetes existente nos 3 Centros).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados:

1. Folha de rosto: Folha_de_Rosto_Projeto_CEP.pdf -24/01/2019 10:52:43

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

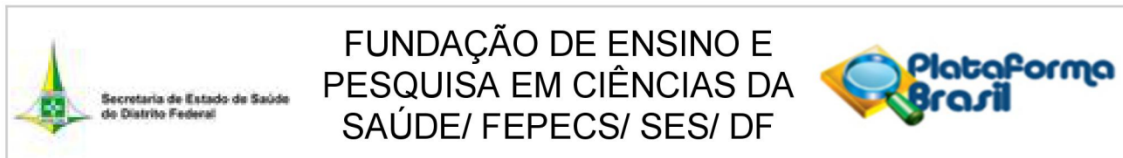
CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)2017-2127

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



FUNDAÇÃO DE ENSINO E
PESQUISA EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE/ FEPECS/ SES/ DF



Continuação do Parecer: 3.367.200

2. Projeto/Brochura - Projeto_Ajustado.doc -29/04/2019 16:25:13
3. TCLE - deferido. TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO_Ajustado.doc -29/04/2019 16:27:41
4. Currículo lattes dos pesquisadores - apresentado.
5. Termo de anuência de coparticipação - Termo_de_Anuencia_de_Coparticipacao_SES_DF_Ajustado.pdf - 22/04/2019 21:35:21.
6. Instrumento de coleta de dados - apresentado e DEFERIDO.
7. CRONOGRAMA - A intervencao aconteceu no periodo de 05/06 a 30/10/2019.
8. Orçamento - apresentado R\$ 11.155,20

Recomendações:

Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pesquisadora apresentou carta resposta com as devidas justificativas.

Projeto Aprovado

O pesquisador assume o compromisso de garantir o sigilo que assegure o anonimato e a privacidade dos sujeitos da pesquisa e a confidencialidade dos dados coletados. Os dados obtidos na pesquisa deverão ser utilizados exclusivamente para a finalidade prevista no seu protocolo.

O pesquisador deverá encaminhar relatório parcial e final de acordo com o desenvolvimento do projeto da pesquisa, conforme Resolução 466/2012 - CNS.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1353780.pdf	04/06/2019 12:12:30		Aceito
Outros	Carta_resposta.pdf	04/06/2019 12:11:48	FERNANDA DUARTE MOREIRA	Aceito
Outros	Carta_Resposta_ao_Parecer_do_CEP.pdf	29/04/2019 16:29:38	FERNANDA DUARTE MOREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO_Ajustado.doc	29/04/2019 16:27:41	FERNANDA DUARTE MOREIRA	Aceito

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

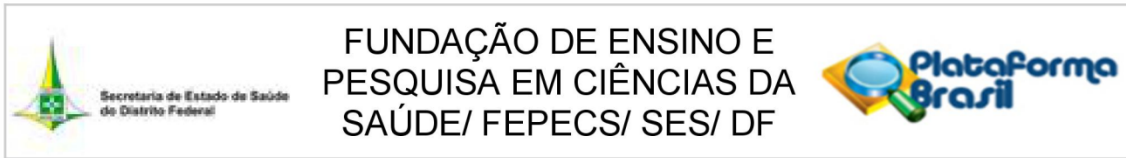
CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-2127

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.367.200

Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE E ESCLARECIDO Ajustado.doc	29/04/2019 16:27:41	FERNANDA DUARTE MOREIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Ajustado.doc	29/04/2019 16:25:13	FERNANDA DUARTE MOREIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Fernanda_Duarte_Moreira.pdf	21/02/2019 20:19:38	FERNANDA DUARTE MOREIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Alexis_Fonseca_Welker.pdf	21/02/2019 20:19:09	FERNANDA DUARTE MOREIRA	Aceito
Outros	Carta_de_Encaminhamento.pdf	24/01/2019 10:11:36	FERNANDA DUARTE MOREIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 04 de Junho de 2019

Assinado por:
Marcondes Siqueira Carneiro
(Coordenador(a))

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-2127

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com

ANEXO III - Escala Analógica Visual (EVA) para a avaliação subjetiva da palatabilidade

Questionário sobre Palatabilidade da Refeição Oferecida (Escala de Analogia Visual – VAS)

Nome: _____ Data: ____/____/____

Horário: () 15min

Depois de ingerir todos os alimentos da refeição, faça uma avaliação da mesma, considerando os parâmetros apresentados a seguir:




Aparência geral		
Boa		Ruim
Cheiro		
Bom		Ruim
Textura		
Boa		Ruim
Sabor		
Bom		Ruim

Avalie agora a preparação fornecida nesta refeição, quanto à intensidade do sabor apresentado:

Sabor doce		
Forte		Fraco
Sabor azedo		
Forte		Fraco
Sabor salgado		
Forte		Fraco
Sabor amargo		
Forte		Fraco

Article

Acute Flaxseed Intake Reduces Postprandial Glycemia in Subjects with Type 2 Diabetes: A Randomized Crossover Clinical Trial

Fernanda Duarte Moreira ^{1,2,*}, Caio Eduardo Gonçalves Reis ³ , Alexis Fonseca Welker ² 
and Andrea Donatti Gallassi ² 

¹ Coordenação Geral de Atenção às Pessoas com Doenças Crônicas, Ministério da Saúde, Brasília 70058-900, Brazil

² Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde, Universidade de Brasília, Brasília 72220-275, Brazil

³ Departamento de Nutrição, Universidade de Brasília, Brasília 70910-900, Brazil

* Correspondence: fernanda.idd@gmail.com



Citation: Moreira, F.D.; Reis, C.E.G.; Welker, A.F.; Gallassi, A.D. Acute Flaxseed Intake Reduces Postprandial Glycemia in Subjects with Type 2 Diabetes: A Randomized Crossover Clinical Trial. *Nutrients* **2022**, *14*, 3736. <https://doi.org/10.3390/nu14183736>

Academic Editor: Peter Pribis

Received: 19 August 2022

Accepted: 6 September 2022

Published: 10 September 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: Postprandial glycemic excursions are associated with impairment control of diabetes mellitus. Long-term consumption of flaxseed can lower blood glucose levels; however, its effects on the postprandial glycemic response remain unknown. Therefore, this study aimed to evaluate the acute effects of raw flaxseed consumption on the 2 h postprandial glycemic curve in men with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Methods: This was a randomized crossover clinical trial. Nineteen men with T2DM were randomly assigned a standardized breakfast without (control) or with a previous intake of 15 g of ground raw golden flaxseed (flax). Glycemia was measured at fasting and postprandial at 15, 30, 45, 60, 90, and 120 min. Palatability markers (visual appeal, smell, and pleasantness of taste) and taste intensity (sweetness, saltiness, bitterness, sourness, and creaminess) were evaluated. Results: The peak glucose rise and the 2 h AUC glycemic response reduced in the flax group by 17% ($p = 0.001$) and 24% ($p < 0.001$), respectively. The glucose peak time, palatability, and taste parameters did not differ between the two groups. Conclusions: Ingestion of 15 g of ground raw golden flaxseed before breakfast decreases the 2 h postprandial glycemic response in men with T2DM.

Keywords: dietary fiber; diabetes mellitus; flaxseed; postprandial blood glucose; complex carbohydrates

1. Introduction

There is extensive evidence that the postprandial glucose peak is associated with diabetes mellitus and its complications [1]. The greater the postprandial glycemic excursion, the greater the production of reactive oxygen species (ROS), oxidative stress [2], protein damage [3], the glycosylated hemoglobin level [4], the glycated albumin concentration [5], and hepatic de novo lipogenesis [6]. Treatments that promote the attenuation of postprandial hyperglycemia observed in individuals with type 2 diabetes mellitus (T2DM) improve several parameters, such as inflammation, endothelial dysfunction, cardiovascular damage, atherogenesis predictors, and aging indicators [7].

Some foods, such as flaxseed, have antihyperglycemic properties without severe reported side effects [8,9]. Flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) contains dietary fiber (33.5%; soluble:insoluble fiber = 30:70), lipids (32.3%), proteins (14.1%), carbohydrates (9.8%), and phenolic compounds [10,11]. The functional compounds of flaxseed, such as alpha-linolenic acid (omega 3), fiber (soluble and insoluble), and phenolic compounds (phenolic acids, lignans, flavonoids, and tocopherols) provide several health benefits related to disease improvement in individuals with metabolic syndrome [8,12–14]. Long-term consumption

ANEXO V - Carta de aceite do artigo 1 - revista *Nutrients*

ANEXO VI - Normas de publicação do periódico *Nutrients*

Instructions for Authors

Shortcuts

- **Manuscript Submission Overview**
- **Manuscript Preparation**
- **Preparing Figures, Schemes and Tables**
- **Original Images for Blots and Gels Requirements**
- **Supplementary Materials, Data Deposit and Software Source Code**
- **Research and Publication Ethics**
- **Reviewer Suggestions**
- **English Corrections**
- **Preprints and Conference Papers**
- **Authorship**
- **Editorial Independence**
- **Conflict of Interests**
- **Editorial Procedures and Peer-Review**
- **Promoting Equity, Diversity and Inclusiveness Within MDPI Journals**
- **Resource Identification Initiative**

Submission Checklist

Please:

1. Read the **Aims & Scope** to gain an overview and assess if your manuscript is suitable for this journal;
2. Use the **Microsoft Word template** or **LaTeX template** to prepare your manuscript;
3. Make sure that issues about **publication ethics, research ethics, copyright, authorship, figure formats, data** and **references format** have been appropriately considered;
4. Ensure that all authors have approved the content of the submitted manuscript.
5. Authors are encouraged to add a **biography** (optional) to the submission and post it to **SciProfiles**.

Manuscript Submission Overview

Types of Publications

Nutrients has no restrictions on the length of manuscripts, provided that the text is concise and comprehensive. Full experimental details must be provided so that the results can be reproduced. *Nutrients* requires that authors publish all experimental controls and make full datasets available where possible (see the guidelines on **Supplementary Materials** and references to unpublished data).

Manuscripts submitted to *Nutrients* should neither be published previously nor be under consideration for publication in another journal. The main article types are as follows:

- **Articles:** Original research manuscripts. The journal considers all original research manuscripts provided that the work reports scientifically sound experiments and provides a substantial amount of new information. Authors should not unnecessarily divide their work into several related manuscripts, although short *Communications* of

preliminary, but significant, results will be considered. The quality and impact of the study will be considered during peer review.

- *Reviews*: These provide concise and precise updates on the latest progress made in a given area of research. Systematic reviews should follow the **PRISMA guidelines**.
- *Comment*: Comments that refer to a *Nutrients* paper must be received within 3 months of the paper's publication. The comment should have no more than 450 words and a maximum of 10 references. All comments must include a conflict of interests statement.

Submission Process

Manuscripts for *Nutrients* should be submitted online at **susy.mdpi.com**. The submitting author, who is generally the corresponding author, is responsible for the manuscript during the submission and peer-review process. The submitting author must ensure that all eligible co-authors have been included in the author list (read the **criteria to qualify for authorship**) and that they have all read and approved the submitted version of the manuscript. To submit your manuscript, register and log in to the **submission website**. Once you have registered, **click here to go to the submission form for *Nutrients***. All co-authors can see the manuscript details in the submission system, if they register and log in using the e-mail address provided during manuscript submission.

Accepted File Formats

Authors are encouraged to use the **Microsoft Word template** or **LaTeX template** to prepare their manuscript. Using the template file will substantially shorten the time to complete copy-editing and publication of accepted manuscripts. The total amount of data for all files must not exceed 120 MB. If this is a problem, please contact the Editorial Office **nutrients@mdpi.com**. Accepted file formats are:

- *Microsoft Word*: Manuscripts prepared in Microsoft Word must be converted into a single file before submission. When preparing manuscripts in Microsoft Word, we encourage you to use the ***Nutrients* Microsoft Word template file**. Please insert your graphics (schemes, figures, *etc.*) in the main text after the paragraph of its first citation.
- *LaTeX*: Manuscripts prepared in LaTeX must be collated into one ZIP folder (including all source files and images, so that the Editorial Office can recompile the submitted PDF). When preparing manuscripts in LaTeX, we encourage you to use the ***Nutrients* LaTeX template files**. You can now also use the online application **writeLaTeX** to submit articles directly to *Nutrients*. The MDPI LaTeX template file should be selected from the **writeLaTeX template gallery**.
- *Supplementary files*: May be any format, but it is recommended that you use common, non-proprietary formats where possible (see **below** for further details).

Disclaimer: Usage of these templates is exclusively intended for submission to the journal for peer-review, and strictly limited to this purpose and it cannot be used for posting online on preprint servers or other websites.

Free Format Submission

Nutrients now accepts free format submission:

- We do not have strict formatting requirements, but all manuscripts must contain the required sections: Author Information, Abstract, Keywords, Introduction, Materials & Methods, Results, Conclusions, Figures and Tables with Captions, Funding Information, Author Contributions, Conflict of Interest and other Ethics Statements. Check the Journal ***Instructions for Authors*** for more details.
- Your references may be in any style, provided that you use the consistent formatting throughout. It is essential to include author(s) name(s), journal or book title, article or chapter title (where required), year of publication, volume and issue (where appropriate) and pagination. DOI numbers (Digital Object Identifier) are not mandatory but highly encouraged. The bibliography software package *EndNote*, *Zotero*, *Mendeley*, *Reference Manager* are recommended.

- When your manuscript reaches the revision stage, you will be requested to format the manuscript according to the journal guidelines.

Cover Letter

A cover letter must be included with each manuscript submission. It should be concise and explain why the content of the paper is significant, placing the findings in the context of existing work. It should explain why the manuscript fits the scope of the journal.

Any prior submissions of the manuscript to MDPI journals must be acknowledged. If this is the case, it is strongly recommended that the previous manuscript ID is provided in the submission system, which will ease your current submission process. The names of proposed and excluded reviewers should be provided in the submission system, not in the cover letter.

All cover letters are required to include the statements:

- We confirm that neither the manuscript nor any parts of its content are currently under consideration or published in another journal.
- All authors have approved the manuscript and agree with its submission to (journal name).

Author Biography

Authors are encouraged to add a biography (maximum 150 words) to the submission and post it to **SciProfiles**. This should be a single paragraph and should contain the following points:

1. Authors' full names followed by current positions;
2. Education background including institution information and year of graduation (type and level of degree received);
3. Work experience;
4. Current and previous research interests;
5. Memberships of professional societies and awards received.

Note for Authors Funded by the National Institutes of Health (NIH)

This journal automatically deposits papers to PubMed Central after publication of an issue. Authors do not need to separately submit their papers through the NIH Manuscript Submission System (NIHMS, <http://nihms.nih.gov/>).

[Return to top]

Manuscript Preparation

General Considerations

- **Research manuscripts** should comprise:
 - **Front matter:** Title, Author list, Affiliations, Abstract, Keywords
 - **Research manuscript sections:** Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions (optional).
 - **Back matter:** Supplementary Materials, Acknowledgments, Author Contributions, Conflicts of Interest, **References**.
- **Review manuscripts** should comprise the **front matter**, literature review sections and the **back matter**. The template file can also be used to prepare the front and back matter of your review manuscript. It is not necessary to follow the remaining structure. Structured reviews and meta-analyses should use the same structure as research articles and ensure they conform to the **PRISMA** guidelines.
- **Graphical Abstract:**

A graphical abstract (GA) is an image that appears alongside the text abstract in the Table of Contents. In addition to summarizing the content, it should represent the topic of the article in an attention-grabbing way. Moreover, it should not be exactly the same as the Figure in the paper or just a simple superposition of several subfigures. Note that the GA must be original and unpublished artwork. Any postage stamps, currency from any country, or trademarked items should not be included in it.

The GA should be a high-quality illustration or diagram in any of the following formats: PNG, JPEG, TIFF, or SVG. Written text in a GA should be clear and easy to read, using one of the following fonts: Times, Arial, Courier, Helvetica, Ubuntu or Calibri.

The minimum required size for the GA is 560×1100 pixels (height \times width). The size should be of high quality in order to reproduce well.

- **Acronyms/Abbreviations/Initialisms** should be defined the first time they appear in each of three sections: the abstract; the main text; the first figure or table. When defined for the first time, the acronym/abbreviation/initialism should be added in parentheses after the written-out form.
- **SI Units** (International System of Units) should be used. Imperial, US customary and other units should be converted to SI units whenever possible.
- **Accession numbers** of RNA, DNA and protein sequences used in the manuscript should be provided in the Materials and Methods section. Also see the section on **Deposition of Sequences and of Expression Data**.
- **Equations:** If you are using Word, please use either the Microsoft Equation Editor or the MathType add-on. Equations should be editable by the editorial office and not appear in a picture format.
- **Research Data and supplementary materials:** Note that publication of your manuscript implies that you must make all materials, data, and protocols associated with the publication available to readers. Disclose at the submission stage any restrictions on the availability of materials or information. Read the information about **Supplementary Materials** and Data Deposit for additional guidelines.
- **Preregistration:** Where authors have preregistered studies or analysis plans, links to the preregistration must be provided in the manuscript.
- **Guidelines and standards:** MDPI follows standards and guidelines for certain types of research. See https://www.mdpi.com/editorial_process for further information.

[Return to top]

Front Matter

These sections should appear in all manuscript types

- **Title:** The title of your manuscript should be concise, specific and relevant. It should identify if the study reports (human or animal) trial data, or is a systematic review, meta-analysis or replication study. When gene or protein names are included, the abbreviated name rather than full name should be used. Please do not include abbreviated or short forms of the title, such as a running title or head. These will be removed by our Editorial Office.
- **Author List and Affiliations:** Authors' full first and last names must be provided. The initials of any middle names can be added. The PubMed/MEDLINE standard format is used for affiliations: complete address information including city, zip code, state/province, and country. At least one author should be designated as corresponding author, and his or her email address and other details should be included at the end of the affiliation section. Please read the **criteria to qualify for authorship**.
- **Abstract:** The abstract should be a total of about 200 words maximum. The abstract should be a single paragraph and should follow the style of structured abstracts, but without headings: 1) Background: Place the question addressed in a broad context and highlight the purpose of the study; 2) Methods: Describe briefly the main methods or treatments applied. Include any relevant preregistration numbers, and species and strains of any animals used. 3) Results: Summarize the article's main findings; and 4) Conclusion: Indicate the main conclusions or interpretations. The abstract should be an objective representation of the article: it must not contain results which are not presented and substantiated in the main text and should not exaggerate the main conclusions.

- **Keywords:** Three to ten pertinent keywords need to be added after the abstract. We recommend that the keywords are specific to the article, yet reasonably common within the subject discipline.

Research Manuscript Sections

- **Introduction:** The introduction should briefly place the study in a broad context and highlight why it is important. It should define the purpose of the work and its significance, including specific hypotheses being tested. The current state of the research field should be reviewed carefully and key publications cited. Please highlight controversial and diverging hypotheses when necessary. Finally, briefly mention the main aim of the work and highlight the main conclusions. Keep the introduction comprehensible to scientists working outside the topic of the paper.
- **Materials and Methods:** They should be described with sufficient detail to allow others to replicate and build on published results. New methods and protocols should be described in detail while well-established methods can be briefly described and appropriately cited. Give the name and version of any software used and make clear whether computer code used is available. Include any pre-registration codes.
- **Results:** Provide a concise and precise description of the experimental results, their interpretation as well as the experimental conclusions that can be drawn.
- **Discussion:** Authors should discuss the results and how they can be interpreted in perspective of previous studies and of the working hypotheses. The findings and their implications should be discussed in the broadest context possible and limitations of the work highlighted. Future research directions may also be mentioned. This section may be combined with Results.
- **Conclusions:** This section is not mandatory but can be added to the manuscript if the discussion is unusually long or complex.
- **Patents:** This section is not mandatory but may be added if there are patents resulting from the work reported in this manuscript.

[Return to top]

Back Matter

- **Supplementary Materials:** Describe any supplementary material published online alongside the manuscript (figure, tables, video, spreadsheets, etc.). Please indicate the name and title of each element as follows Figure S1: title, Table S1: title, etc.
- **Funding:** All sources of funding of the study should be disclosed. Clearly indicate grants that you have received in support of your research work and if you received funds to cover publication costs. Note that some funders will not refund article processing charges (APC) if the funder and grant number are not clearly and correctly identified in the paper. Funding information can be entered separately into the submission system by the authors during submission of their manuscript. Such funding information, if available, will be deposited to FundRef if the manuscript is finally published.
Please add: “This research received no external funding” or “This research was funded by [name of funder] grant number [xxx]” and “The APC was funded by [XXX]” in this section. Check carefully that the details given are accurate and use the standard spelling of funding agency names at <https://search.crossref.org/funding>, any errors may affect your future funding.
- **Acknowledgments:** In this section you can acknowledge any support given which is not covered by the author contribution or funding sections. This may include administrative and technical support, or donations in kind (e.g., materials used for experiments).
- **Author Contributions:** Each author is expected to have made substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data; or the creation of new software used in the work; or have drafted the work or substantively revised it; AND has approved the submitted version (and version substantially edited by journal staff that involves the author’s contribution to the study); AND agrees to be personally accountable for the author’s own contributions and for ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work, even ones in which the author was not personally involved, are appropriately

investigated, resolved, and documented in the literature.

For research articles with several authors, a short paragraph specifying their individual contributions must be provided. The following statements should be used "Conceptualization, X.X. and Y.Y.; Methodology, X.X.; Software, X.X.; Validation, X.X., Y.Y. and Z.Z.; Formal Analysis, X.X.; Investigation, X.X.; Resources, X.X.; Data Curation, X.X.; Writing – Original Draft Preparation, X.X.; Writing – Review & Editing, X.X.; Visualization, X.X.; Supervision, X.X.; Project Administration, X.X.; Funding Acquisition, Y.Y.", please turn to the **CRedit taxonomy** for the term explanation. For more background on CRediT, see [here](#). "**Authorship must include and be limited to those who have contributed substantially to the work. Please read the section concerning the criteria to qualify for authorship carefully**".

- **Institutional Review Board Statement:** In this section, please add the Institutional Review Board Statement and approval number for studies involving humans or animals. Please note that the Editorial Office might ask you for further information. Please add "The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Review Board (or Ethics Committee) of NAME OF INSTITUTE (protocol code XXX and date of approval)." OR "Ethical review and approval were waived for this study, due to REASON (please provide a detailed justification)." OR "Not applicable" for studies not involving humans or animals. You might also choose to exclude this statement if the study did not involve humans or animals.
- **Informed Consent Statement:** Any research article describing a study involving humans should contain this statement. Please add "Informed consent was obtained from all subjects involved in the study." OR "Patient consent was waived due to REASON (please provide a detailed justification)." OR "Not applicable" for studies not involving humans. You might also choose to exclude this statement if the study did not involve humans. Written informed consent for publication must be obtained from participating patients who can be identified (including by the patients themselves). Please state "Written informed consent has been obtained from the patient(s) to publish this paper" if applicable.
- **Data Availability Statement:** In this section, please provide details regarding where data supporting reported results can be found, including links to publicly archived datasets analyzed or generated during the study. Please refer to suggested Data Availability Statements in section "**MDPI Research Data Policies**". You might choose to exclude this statement if the study did not report any data.
- **Conflicts of Interest:** Authors must identify and declare any personal circumstances or interest that may be perceived as influencing the representation or interpretation of reported research results. If there is no conflict of interest, please state "The authors declare no conflict of interest." Any role of the funding sponsors in the choice of research project; design of the study; in the collection, analyses or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results must be declared in this section. *Nutrients* does not publish studies funded partially or fully by the tobacco industry. Any projects funded by industry must pay special attention to the full declaration of funder involvement. If there is no role, please state "The sponsors had no role in the design, execution, interpretation, or writing of the study". For more details please see **Conflict of Interest**.
- **References:** References must be numbered in order of appearance in the text (including table captions and figure legends) and listed individually at the end of the manuscript. We recommend preparing the references with a bibliography software package, such as **EndNote**, **ReferenceManager** or **Zotero** to avoid typing mistakes and duplicated references. We encourage citations to data, computer code and other citable research material. If available online, you may use reference style 9. below.
- Citations and References in Supplementary files are permitted provided that they also appear in the main text and in the reference list.

In the text, reference numbers should be placed in square brackets [], and placed before the punctuation; for example [1], [1–3] or [1,3]. For embedded citations in the text with pagination, use both parentheses and brackets to indicate the reference number and page numbers; for example [5] (p. 10). or [6] (pp. 101–105).

The reference list should include the full title, as recommended by the ACS style guide. Style files for **Endnote** and **Zotero** are available.

References should be described as follows, depending on the type of work:

Journal Articles:

1. Author 1, A.B.; Author 2, C.D. Title of the article. *Abbreviated Journal Name* **Year**, *Volume*, page range.

Books and Book Chapters:

2. Author 1, A.; Author 2, B. *Book Title*, 3rd ed.; Publisher: Publisher Location, Country, Year; pp. 154–196.

3. Author 1, A.; Author 2, B. Title of the chapter. In *Book Title*, 2nd ed.; Editor 1, A., Editor 2, B., Eds.; Publisher: Publisher Location, Country, Year; Volume 3, pp. 154–196.

Unpublished materials intended for publication:

4. Author 1, A.B.; Author 2, C. Title of Unpublished Work (optional). Correspondence Affiliation, City, State, Country. year, *status (manuscript in preparation; to be submitted)*.

5. Author 1, A.B.; Author 2, C. Title of Unpublished Work. *Abbreviated Journal Name* year, *phrase indicating stage of publication (submitted; accepted; in press)*.

Unpublished materials not intended for publication:

6. Author 1, A.B. (Affiliation, City, State, Country); Author 2, C. (Affiliation, City, State, Country). Phase describing the material, year. (phase: Personal communication; Private communication; Unpublished work; etc.)

Conference Proceedings:

7. Author 1, A.B.; Author 2, C.D.; Author 3, E.F. Title of Presentation. In *Title of the Collected Work* (if available), Proceedings of the Name of the Conference, Location of Conference, Country, Date of Conference; Editor 1, Editor 2, Eds. (if available); Publisher: City, Country, Year (if available); Abstract Number (optional), Pagination (optional).

Thesis:

8. Author 1, A.B. Title of Thesis. Level of Thesis, Degree-Granting University, Location of University, Date of Completion.

Websites:

9. Title of Site. Available online: URL (accessed on Day Month Year).

Unlike published works, websites may change over time or disappear, so we encourage you create an archive of the cited website using a service such as **WebCite**. Archived websites should be cited using the link provided as follows:

10. Title of Site. URL (archived on Day Month Year).

See the **Reference List and Citations Guide** for more detailed information.

[Return to top]

Preparing Figures, Schemes and Tables

- File for Figures and Schemes must be provided during submission in a single zip archive and at a sufficiently high resolution (minimum 1000 pixels width/height, or a resolution of 300 dpi or higher). Common formats are accepted, however, TIFF, JPEG, EPS and PDF are preferred.
- *Nutrients* can publish multimedia files in articles or as supplementary materials. Please contact the editorial office for further information.

- All Figures, Schemes and Tables should be inserted into the main text close to their first citation and must be numbered following their number of appearance (Figure 1, Scheme I, Figure 2, Scheme II, Table 1, *etc.*).
- All Figures, Schemes and Tables should have a short explanatory title and caption.
- All table columns should have an explanatory heading. To facilitate the copy-editing of larger tables, smaller fonts may be used, but no less than 8 pt. in size. Authors should use the Table option of Microsoft Word to create tables.
- Authors are encouraged to prepare figures and schemes in color (RGB at 8-bit per channel). There is no additional cost for publishing full color graphics.

[Return to top]

Original Images for Blots and Gels Requirements

For the main text, please ensure that:

- All experimental samples and controls used for one comparative analysis are run on the same blot/gel.
- Image processing methods, such as adjusting the brightness or contrast, do not alter or distort the information in the figure and are applied to every pixel. High-contrast blots/gels are discouraged.
- Cropped blots/gels present in the main text retain all important information and bands.
- You have checked figures for duplications and ensured the figure legends are clear and accurate. Please include all relevant information in the figure legends and clearly indicate any re-arrangement of lanes.

In order to ensure the integrity and scientific validity of blots (including, but not limited to, Western blots) and the reporting of gel data, original, uncropped and unadjusted images should be uploaded as Supporting Information files at the time of initial submission.

A single PDF file or a zip folder including all the original images reported in the main figure and supplemental figures should be prepared. Authors should annotate each original image, corresponding to the figure in the main article or supplementary materials, and label each lane or loading order. All experimental samples and controls used for one comparative analysis should be run on the same blot/gel image. For quantitative analyses, please provide the blots/gels for each independent biological replicate used in the analysis.

[Return to top]

Supplementary Materials, Data Deposit and Software Source Code

MDPI Research Data Policies

MDPI is committed to supporting open scientific exchange and enabling our authors to achieve best practices in sharing and archiving research data. We encourage all authors of articles published in MDPI journals to share their research data. Individual journal guidelines can be found at the journal 'Instructions for Authors' page. Data sharing policies concern the minimal dataset that supports the central findings of a published study. Generated data should be publicly available and cited in accordance with journal guidelines.

MDPI data policies are informed by **TOP Guidelines** and **FAIR Principles**.

Where ethical, legal or privacy issues are present, data should not be shared. The authors should make any limitations clear in the Data Availability Statement upon submission. Authors should ensure that data shared are in accordance with consent provided by participants on the use of confidential data.

Data Availability Statements provide details regarding where data supporting reported results can be found, including links to publicly archived datasets analyzed or generated during the study.

Below are suggested Data Availability Statements:

- Data available in a publicly accessible repository
The data presented in this study are openly available in [repository name e.g., FigShare] at [**doi**], reference number [reference number].
- Data available in a publicly accessible repository that does not issue DOIs
Publicly available datasets were analyzed in this study. This data can be found here: [link/accession number]
- Data available on request due to restrictions eg privacy or ethical
The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to [insert reason here]
- 3rd Party Data
Restrictions apply to the availability of these data. Data was obtained from [third party] and are available [from the authors / at URL] with the permission of [third party].
- Data sharing not applicable
No new data were created or analyzed in this study. Data sharing is not applicable to this article.
- Data is contained within the article or supplementary material
The data presented in this study are available in [insert article or supplementary material here]

Data citation:

- [dataset] Authors. Year. Dataset title; Data repository or archive; Version (if any); Persistent identifier (e.g., DOI).

Computer Code and Software

For work where novel computer code was developed, authors should release the code either by depositing in a recognized, public repository or uploading as supplementary information to the publication. The name and version of all software used should be clearly indicated.

Supplementary Material

Additional data and files can be uploaded as "Supplementary Files" during the manuscript submission process. The supplementary files will also be available to the referees as part of the peer-review process. Any file format is acceptable, however we recommend that common, non-proprietary formats are used where possible. For more information on supplementary materials, please refer to https://www.mdpi.com/authors/layout#_bookmark83.

Unpublished Data

Restrictions on data availability should be noted during submission and in the manuscript. "Data not shown" should be avoided: authors are encouraged to publish all observations related to the submitted manuscript as Supplementary Material. "Unpublished data" intended for publication in a manuscript that is either planned, "in preparation" or "submitted" but not yet accepted, should be cited in the text and a reference should be added in the References section. "Personal Communication" should also be cited in the text and reference added in the References section. (see also the MDPI reference list and citations style guide).

Remote Hosting and Large Data Sets

Data may be deposited with specialized service providers or institutional/subject repositories, preferably those that use the DataCite mechanism. Large data sets and files greater than 60 MB must be deposited in this way. For a list of other repositories specialized in scientific and experimental data, please consult databib.org or re3data.org. The data repository name, link to the data set (URL) and accession number, doi or handle number of the data set must be provided in the paper. The journal **Data** also accepts submissions of data set papers.

Deposition of Sequences and of Expression Data

New sequence information must be deposited to the appropriate database prior to submission of the manuscript. Accession numbers provided by the database should be included in the submitted manuscript. Manuscripts will not be published until the accession number is provided.

- *New nucleic acid sequences* must be deposited in one of the following databases: GenBank, EMBL, or DDBJ. Sequences should be submitted to only one database.

- *New high throughput sequencing (HTS) datasets* (RNA-seq, ChIP-Seq, degradome analysis, ...) must be deposited either in the GEO database or in the NCBI's Sequence Read Archive.
- *New microarray data* must be deposited either in the GEO or the ArrayExpress databases. The "Minimal Information About a Microarray Experiment" (MIAME) guidelines published by the Microarray Gene Expression Data Society must be followed.
- *New protein sequences* obtained by protein sequencing must be submitted to UniProt (submission tool SPIN).

All sequence names and the accession numbers provided by the databases should be provided in the Materials and Methods section of the article.

References in Supplementary Files

Citations and References in Supplementary files are permitted provided that they also appear in the reference list of the main text.

[Return to top]

Research and Publication Ethics

Research Ethics

Research Involving Human Subjects

When reporting on research that involves human subjects, human material, human tissues, or human data, authors must declare that the investigations were carried out following the rules of the Declaration of Helsinki of 1975 (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>), revised in 2013. According to point 23 of this declaration, an approval from the local institutional review board (IRB) or other appropriate ethics committee must be obtained before undertaking the research to confirm the study meets national and international guidelines. As a minimum, a statement including the project identification code, date of approval, and name of the ethics committee or institutional review board must be stated in Section 'Institutional Review Board Statement' of the article.

Example of an ethical statement: "All subjects gave their informed consent for inclusion before they participated in the study. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and the protocol was approved by the Ethics Committee of XXX (Project identification code)."

For non-interventional studies (e.g. surveys, questionnaires, social media research), all participants must be fully informed if the anonymity is assured, why the research is being conducted, how their data will be used and if there are any risks associated. As with all research involving humans, ethical approval from an appropriate ethics committee must be obtained prior to conducting the study. If ethical approval is not required, authors must either provide an exemption from the ethics committee or are encouraged to cite the local or national legislation that indicates ethics approval is not required for this type of study. Where a study has been granted exemption, the name of the ethics committee which provided this should be stated in Section 'Institutional Review Board Statement' with a full explanation regarding why ethical approval was not required.

A written informed consent for publication must be obtained from participating patients. Data relating to individual participants must be described in detail, but private information identifying participants need not be included unless the identifiable materials are of relevance to the research (for example, photographs of participants' faces that show a particular symptom). Patients' initials or other personal identifiers must not appear in any images. For manuscripts that include any case details, personal information, and/or images of patients, authors must obtain signed informed consent for publication from patients (or their relatives/guardians) before submitting to an MDPI journal. Patient details must be anonymized as far as possible, e.g., do not mention specific age, ethnicity, or occupation where they are not relevant to the conclusions. A **template permission form** is available to download. A blank version of the form used to obtain permission (without the patient names or signature) must be uploaded with your submission. Editors reserve the right to reject any submission that does not meet these requirements.

You may refer to our sample form and provide an appropriate form after consulting with your affiliated institution. For the purposes of publishing in MDPI journals, a consent, permission, or release form should include unlimited permission for publication in all formats (including print, electronic, and online), in sublicensed and reprinted versions (including translations and derived works), and in other works and products under open access license. To respect patients' and any other individual's privacy, please do not send signed forms. The journal reserves the right to ask authors to provide signed forms if necessary.

If the study reports research involving vulnerable groups, an additional check may be performed. The submitted manuscript will be scrutinized by the editorial office and upon request, documentary evidence (blank consent forms and any related discussion documents from the ethics board) must be supplied. Additionally, when studies describe groups by race, ethnicity, gender, disability, disease, etc., explanation regarding why such categorization was needed must be clearly stated in the article.

Ethical Guidelines for the Use of Animals in Research

The editors will require that the benefits potentially derived from any research causing harm to animals are significant in relation to any cost endured by animals, and that procedures followed are unlikely to cause offense to the majority of readers. Authors should particularly ensure that their research complies with the commonly-accepted '3Rs [1]':

- Replacement of animals by alternatives wherever possible,
- Reduction in number of animals used, and
- Refinement of experimental conditions and procedures to minimize the harm to animals.

Authors must include details on housing, husbandry and pain management in their manuscript.

For further guidance authors should refer to the Code of Practice for the Housing and Care of Animals Used in Scientific Procedures [2], American Association for Laboratory Animal Science [3] or European Animal Research Association [4].

If national legislation requires it, studies involving vertebrates or higher invertebrates must only be carried out after obtaining approval from the appropriate ethics committee. As a minimum, the project identification code, date of approval and name of the ethics committee or institutional review board should be stated in Section 'Institutional Review Board Statement'. Research procedures must be carried out in accordance with national and institutional regulations. Statements on animal welfare should confirm that the study complied with all relevant legislation. Clinical studies involving animals and interventions outside of routine care require ethics committee oversight as per the American Veterinary Medical Association. If the study involved client-owned animals, informed client consent must be obtained and certified in the manuscript report of the research. Owners must be fully informed if there are any risks associated with the procedures and that the research will be published. If available, a high standard of veterinary care must be provided. Authors are responsible for correctness of the statements provided in the manuscript.

If ethical approval is not required by national laws, authors must provide an exemption from the ethics committee, if one is available. Where a study has been granted exemption, the name of the ethics committee that provided this should be stated in Section 'Institutional Review Board Statement' with a full explanation on why the ethical approval was not required.

If no animal ethics committee is available to review applications, authors should be aware that the ethics of their research will be evaluated by reviewers and editors. Authors should provide a statement justifying the work from an ethical perspective, using the same utilitarian framework that is used by ethics committees. Authors may be asked to provide this even if they have received ethical approval.

MDPI endorses the ARRIVE guidelines (arriveguidelines.org/) for reporting experiments using live animals. Authors and reviewers must use the ARRIVE guidelines as a checklist, which can be found at <https://arriveguidelines.org/sites/arrive/files/documents/ARRIVE%20Compliance%20Questionnaire.pdf>. Editors reserve the right to ask for the checklist and to reject submissions that do not adhere to these guidelines, to reject submissions based on ethical or animal welfare concerns or if the procedure described does not appear to be justified by the value of the work presented.

1. NSW Department of Primary Industries and Animal Research Review Panel. Three Rs. Available online: <https://www.animalethics.org.au/three-rs>

2. Home Office. Animals (Scientific Procedures) Act 1986. Code of Practice for the Housing and Care of Animals Bred, Supplied or Used for Scientific Purposes. Available online: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/388535/CoPanimalsWeb.pdf
3. American Association for Laboratory Animal Science. The Scientific Basis for Regulation of Animal Care and Use. Available online: <https://www.aalas.org/about-aalas/position-papers/scientific-basis-for-regulation-of-animal-care-and-use>
4. European Animal Research Association. EU regulations on animal research. Available online: <https://www.eara.eu/animal-research-law>

Research Involving Cell Lines

Methods sections for submissions reporting on research with cell lines should state the origin of any cell lines. For established cell lines the provenance should be stated and references must also be given to either a published paper or to a commercial source. If previously unpublished *de novo* cell lines were used, including those gifted from another laboratory, details of institutional review board or ethics committee approval must be given, and confirmation of written informed consent must be provided if the line is of human origin.

An example of Ethical Statements:

The HCT116 cell line was obtained from XXXX. The MLH1⁺ cell line was provided by XXXXX, Ltd. The DLD-1 cell line was obtained from Dr. XXXX. The DR-GFP and SA-GFP reporter plasmids were obtained from Dr. XXX and the Rad51K133A expression vector was obtained from Dr. XXXX.

Research Involving Plants

Experimental research on plants (either cultivated or wild) including collection of plant material, must comply with institutional, national, or international guidelines. We recommend that authors comply with the **Convention on Biological Diversity** and the **Convention on the Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora**.

For each submitted manuscript supporting genetic information and origin must be provided. For research manuscripts involving rare and non-model plants (other than, e.g., *Arabidopsis thaliana*, *Nicotiana benthamiana*, *Oryza sativa*, or many other typical model plants), voucher specimens must be deposited in an accessible herbarium or museum. Vouchers may be requested for review by future investigators to verify the identity of the material used in the study (especially if taxonomic rearrangements occur in the future). They should include details of the populations sampled on the site of collection (GPS coordinates), date of collection, and document the part(s) used in the study where appropriate. For rare, threatened or endangered species this can be waived but it is necessary for the author to describe this in the cover letter.

Editors reserve the rights to reject any submission that does not meet these requirements.

An example of Ethical Statements:

Torenia fournieri plants were used in this study. White-flowered Crown White (CrW) and violet-flowered Crown Violet (CrV) cultivars selected from 'Crown Mix' (XXX Company, City, Country) were kindly provided by Dr. XXX (XXX Institute, City, Country).

Arabidopsis mutant lines (SALKxxxx, SAILxxxx,...) were kindly provided by Dr. XXX, institute, city, country).

Clinical Trials Registration

Registration

MDPI follows the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) **guidelines** which require and recommend registration of clinical trials in a public trials registry at or before the time of first patient enrollment as a condition of consideration for publication.

Purely observational studies do not require registration. A clinical trial not only refers to studies that take place in a hospital or involve pharmaceuticals, but also refer to all studies which involve participant randomization and group classification in the context of the intervention under assessment.

Authors are required to pre-register clinical trials with an international clinical trials register and cite a reference to the registration in the Methods section. Suitable databases include **clinicaltrials.gov**, **the EU Clinical Trials Register** and those listed by the World Health Organisation **International Clinical Trials Registry Platform**.

Approval to conduct a study from an independent local, regional, or national review body is not equivalent to prospective clinical trial registration. MDPI reserves the right to decline any paper without trial registration for further peer-review. However, if the study protocol has been published before the enrolment, the registration can be waived with correct citation of the published protocol.

CONSORT Statement

MDPI requires a completed CONSORT 2010 **checklist** and **flow diagram** as a condition of submission when reporting the results of a randomized trial. Templates for these can be found here or on the CONSORT website (<http://www.consort-statement.org>) which also describes several CONSORT checklist extensions for different designs and types of data beyond two group parallel trials. At minimum, your article should report the content addressed by each item of the checklist.

[Return to top]

Sex and Gender in Research

We encourage our authors to follow the ‘**Sex and Gender Equity in Research – SAGER – guidelines**’ and to include sex and gender considerations where relevant. Authors should use the terms sex (biological attribute) and gender (shaped by social and cultural circumstances) carefully in order to avoid confusing both terms. Article titles and/or abstracts should indicate clearly what sex(es) the study applies to. Authors should also describe in the background, whether sex and/or gender differences may be expected; report how sex and/or gender were accounted for in the design of the study; provide disaggregated data by sex and/or gender, where appropriate; and discuss respective results. If a sex and/or gender analysis was not conducted, the rationale should be given in the Discussion. We suggest that our authors consult the full **guidelines** before submission.

[Return to top]

Borders and Territories

Potential disputes over borders and territories may have particular relevance for authors in describing their research or in an author or editor correspondence address, and should be respected. Content decisions are an editorial matter and where there is a potential or perceived dispute or complaint, the editorial team will attempt to find a resolution that satisfies parties involved.

MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Publication Ethics Statement

Nutrients is a member of the Committee on Publication Ethics (**COPE**). We fully adhere to its **Code of Conduct** and to its **Best Practice Guidelines**.

The editors of this journal enforce a rigorous peer-review process together with strict ethical policies and standards to ensure to add high quality scientific works to the field of scholarly publication. Unfortunately, cases of plagiarism, data falsification, image manipulation, inappropriate authorship credit, and the like, do arise. The editors of *Nutrients* take such publishing ethics issues very seriously and are trained to proceed in such cases with a zero tolerance policy.

Authors wishing to publish their papers in *Nutrients* must abide to the following:

- Any facts that might be perceived as a possible conflict of interest of the author(s) must be disclosed in the paper prior to submission.
- Authors should accurately present their research findings and include an objective discussion of the significance of their findings.
- Data and methods used in the research need to be presented in sufficient detail in the paper, so that other researchers can replicate the work.

- Raw data should preferably be publicly deposited by the authors before submission of their manuscript. Authors need to at least have the raw data readily available for presentation to the referees and the editors of the journal, if requested. Authors need to ensure appropriate measures are taken so that raw data is retained in full for a reasonable time after publication.
- Simultaneous submission of manuscripts to more than one journal is not tolerated.
- The journal accepts exact translations of previously published work. All submissions of translations must conform with our **policies on translations**.
- If errors and inaccuracies are found by the authors after publication of their paper, they need to be promptly communicated to the editors of this journal so that appropriate actions can be taken. Please refer to our **policy regarding Updating Published Papers**.
- Your manuscript should not contain any information that has already been published. If you include already published figures or images, please obtain the necessary permission from the copyright holder to publish under the CC-BY license. For further information, see the **Rights and Permissions** page.
- Plagiarism, data fabrication and image manipulation are not tolerated.

- **Plagiarism is not acceptable** in *Nutrients* submissions.

Plagiarism includes copying text, ideas, images, or data from another source, even from your own publications, without giving any credit to the original source.

Reuse of text that is copied from another source must be between quotes and the original source must be cited. If a study's design or the manuscript's structure or language has been inspired by previous works, these works must be explicitly cited.

All MDPI submissions are checked for plagiarism using the industry standard software iThenticate. If plagiarism is detected during the peer review process, the manuscript may be rejected. If plagiarism is detected after publication, an investigation will take place and action taken in accordance with our policies.

- **Image files must not be manipulated or adjusted in any way** that could lead to misinterpretation of the information provided by the original image.

Irregular manipulation includes: 1) introduction, enhancement, moving, or removing features from the original image; 2) grouping of images that should obviously be presented separately (e.g., from different parts of the same gel, or from different gels); or 3) modifying the contrast, brightness or color balance to obscure, eliminate or enhance some information.

If irregular image manipulation is identified and confirmed during the peer review process, we may reject the manuscript. If irregular image manipulation is identified and confirmed after publication, we may correct or retract the paper.

Our in-house editors will investigate any allegations of publication misconduct and may contact the authors' institutions or funders if necessary. If evidence of misconduct is found, appropriate action will be taken to correct or retract the publication. Authors are expected to comply with the best ethical publication practices when publishing with MDPI.

Citation Policy

Authors should ensure that where material is taken from other sources (including their own published writing) the source is clearly cited and that where appropriate permission is obtained.

Authors should not engage in excessive self-citation of their own work.

Authors should not copy references from other publications if they have not read the cited work.

Authors should not preferentially cite their own or their friends', peers', or institution's publications.

Authors should not cite advertisements or advertorial material.

In accordance with COPE guidelines, we expect that “original wording taken directly from publications by other researchers should appear in quotation marks with the appropriate citations.” This condition also applies to an author’s own work. COPE have produced a discussion document on **citation manipulation** with recommendations for best practice.

[Return to top]

Reviewer Suggestions

During the submission process, please suggest three potential reviewers with the appropriate expertise to review the manuscript. The editors will not necessarily approach these referees. Please provide detailed contact information (address, homepage, phone, e-mail address). The proposed referees should neither be current collaborators of the co-authors nor have published with any of the co-authors of the manuscript within the last five years. Proposed reviewers should be from different institutions to the authors. You may identify appropriate Editorial Board members of the journal as potential reviewers. You may suggest reviewers from among the authors that you frequently cite in your paper.

[Return to top]

English Corrections

To facilitate proper peer-reviewing of your manuscript, it is essential that it is submitted in grammatically correct English. Submitted manuscripts that fail to fulfil this requirement will usually be rejected. Advice on some specific language points can be found **here**.

If you are not a native English speaker, we recommend that you have your manuscript professionally edited before submission or read by a native English-speaking colleague. This can be carried out by MDPI’s **English editing service**. Professional editing will enable reviewers and future readers to more easily read and assess the content of submitted manuscripts. All accepted manuscripts undergo language editing, however **an additional fee will be charged** to authors if very extensive English corrections must be made by the Editorial Office: pricing is according to the service **here**.

[Return to top]

Preprints and Conference Papers

Nutrients accepts submissions that have previously been made available as preprints provided that they have not undergone peer review. A preprint is a draft version of a paper made available online before submission to a journal.

MDPI operates *Preprints*, a preprint server to which submitted papers can be uploaded directly after completing journal submission. Note that *Preprints* operates independently of the journal and posting a preprint does not affect the peer review process. Check the *Preprints instructions for authors* for further information.

Expanded and high-quality conference papers can be considered as articles if they fulfill the following requirements: (1) the paper should be expanded to the size of a research article; (2) the conference paper should be cited and noted on the first page of the paper; (3) if the authors do not hold the copyright of the published conference paper, authors should seek the appropriate permission from the copyright holder; (4) authors are asked to disclose that it is conference paper in their cover letter and include a statement on what has been changed compared to the original conference paper. *Nutrients* does not publish pilot studies or studies with inadequate statistical power.

Unpublished conference papers that do not meet the above conditions are recommended to be submitted to the **Proceedings Series journals**.

[Return to top]

Authorship

MDPI follows the International Committee of Medical Journal Editors (**ICMJE**) guidelines which state that, in order to qualify for authorship of a manuscript, the following criteria should be observed:

- Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND
- Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND
- Final approval of the version to be published; AND
- Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Those who contributed to the work but do not qualify for authorship should be listed in the acknowledgments. More detailed guidance on authorship is given by the **International Council of Medical Journal Editors (ICMJE)**.

Any change to the author list should be approved by all authors including any who have been removed from the list. The corresponding author should act as a point of contact between the editor and the other authors and should keep co-authors informed and involve them in major decisions about the publication. We reserve the right to request confirmation that all authors meet the authorship conditions.

For more details about authorship please check **MDPI ethics website**.

Reviewers Recommendation

Authors can recommend potential reviewers. Journal editors will check to make sure there are no conflicts of interest before contacting those reviewers, and will not consider those with competing interests. Reviewers are asked to declare any conflicts of interest. Authors can also enter the names of potential peer reviewers they wish to exclude from consideration in the peer review of their manuscript, during the initial submission progress. The editorial team will respect these requests so long as this does not interfere with the objective and thorough assessment of the submission.

Editorial Independence

Lack of Interference With Editorial Decisions

Editorial independence is of utmost importance and MDPI does not interfere with editorial decisions. All articles published by MDPI are peer reviewed and assessed by our independent editorial boards, and MDPI staff are not involved in decisions to accept manuscripts. When making an editorial decision, we expect the academic editor to make their decision based only upon:

- The suitability of selected reviewers;
- Adequacy of reviewer comments and author response;
- Overall scientific quality of the paper.

In all of our journals, in every aspect of operation, MDPI policies are informed by the mission to make science and research findings open and accessible as widely and rapidly as possible.

Editors and Editorial Staff as Authors

Editorial staff or editors shall not be involved in processing their own academic work. Submissions authored by editorial staff/editors will be assigned to at least two independent outside reviewers. Decisions will be made by other Editorial Board Members who do not have a conflict of interest with the author. Journal staff are not involved in the processing of their own work submitted to any MDPI journals.

Conflict of Interests

According to The International Committee of Medical Journal Editors, “Authors should avoid entering into agreements with study sponsors, both for-profit and non-profit, that interfere with authors’ access to all of the study’s data or that interfere with their ability to analyze and interpret the data and to prepare and publish manuscripts independently when and where they choose.”

All authors must disclose all relationships or interests that could inappropriately influence or bias their work. Examples of potential conflicts of interest include but are not limited to financial interests (such as membership, employment, consultancies, stocks/shares ownership, honoraria, grants or other funding, paid expert testimonies and patent-licensing arrangements) and non-financial interests (such as personal or professional relationships, affiliations, personal beliefs).

Authors can disclose potential conflicts of interest via the online submission system during the submission process. Declarations regarding conflicts of interest can also be collected via the **MDPI disclosure form**. The corresponding author must include a summary statement in the manuscript in a separate section “Conflicts of Interest” placed just before the reference list. The statement should reflect all the collected potential conflict of interest disclosures in the form.

See below for examples of disclosures:

Conflicts of Interest: Author A has received research grants from Company A. Author B has received a speaker honorarium from Company X and owns stocks in Company Y. Author C has been involved as a consultant and expert witness in Company Z. Author D is the inventor of patent X.

If no conflicts exist, the authors should state:

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

[Return to top]

Editorial Procedures and Peer-Review

Initial Checks

All submitted manuscripts received by the Editorial Office will be checked by a professional in-house *Managing Editor* to determine whether they are properly prepared and whether they follow the ethical policies of the journal, including those for human and animal experimentation. Manuscripts that do not fit the journal's ethics policy or do not meet the standards of the journal will be rejected before peer-review. Manuscripts that are not properly prepared will be returned to the authors for revision and resubmission. After these checks, the *Managing Editor* will consult the journals’ *Academic Editor* to determine whether the manuscript fits the scope of the journal and whether it is scientifically sound.

Peer-Review

Once a manuscript passes the initial checks, it will be assigned to at least two independent experts for peer-review. A single-blind review is applied, where authors' identities are known to reviewers. Peer review comments are confidential and will only be disclosed with the express agreement of the reviewer.

In the case of regular submissions, in-house assistant editors will invite experts, including recommendations by an academic editor. These experts may also include *Editorial Board Members* and Guest Editors of the journal. Potential reviewers suggested by the authors may also be considered. Reviewers should not have published with any of the co-authors during the past three years and should not currently work or collaborate with any of the institutions of the co-authors of the submitted manuscript.

Optional Open Peer-Review

The journal operates optional open peer-review: *Authors are given the option for all review reports and editorial decisions to be published alongside their manuscript. In addition, reviewers can sign their review, i.e., identify themselves in the published review reports.* Authors can alter their choice for open review at any time before publication, but once the paper has been published changes will only be made at the discretion of

the *Publisher* and *Editor-in-Chief*. We encourage authors to take advantage of this opportunity as proof of the rigorous process employed in publishing their research. To guarantee impartial refereeing, the names of referees will be revealed only if the referees agree to do so, and after a paper has been accepted for publication.

Editorial Decision and Revision

Based on the comments and advice of the peer-reviewers, an external editor—usually an Editorial Board Member or a *Guest Editor*—will make a recommendation to accept, reject, or to ask authors to revise the manuscript. The final decision is made by an Associate Editor or the Editor-in-Chief.

All reviewer comments should be responded to in a point-by-point fashion. Where the authors disagree with a reviewer, they must provide a clear response.

Author Appeals

Authors may appeal a rejection by sending an e-mail to the Editorial Office of the journal. The appeal must provide a detailed justification, including point-by-point responses to the reviewers' and/or Editor's comments. The *Managing Editor* of the journal will forward the manuscript and related information (including the identities of the referees) to the Editor-in-Chief, Associate Editor, or Editorial Board member. The academic Editor being consulted will be asked to give an advisory recommendation on the manuscript and may recommend acceptance, further peer-review, or uphold the original rejection decision. A reject decision at this stage is final and cannot be reversed.

In the case of a special issue, the *Managing Editor* of the journal will forward the manuscript and related information (including the identities of the referees) to the *Editor-in-Chief* who will be asked to give an advisory recommendation on the manuscript and may recommend acceptance, further peer-review, or uphold the original rejection decision. A reject decision at this stage will be final and cannot be reversed.

Production and Publication

Once accepted, the manuscript will undergo professional copy-editing, English editing, proofreading by the authors, final corrections, pagination, and, publication on the **www.mdpi.com** website.

[Return to top]

Promoting Equity, Diversity and Inclusiveness Within MDPI Journals

Our Managing Editors encourage the Editors-in-Chief and Associate Editors to appoint diverse expert Editorial Boards. This is also reflective in our multi-national and inclusive workplace. We are proud to create equal opportunities without regard to gender, ethnicity, sexual orientation, age, religion, or socio-economic status. There is no place for discrimination in our workplace and editors of MDPI journals are to uphold these principles in high regard.

[Return to top]

Resource Identification Initiative

To improve the reproducibility of scientific research, the **Resource Identification Initiative** aims to provide unique persistent identifiers for key biological resources, including antibodies, cell lines, model organisms and tools.

We encourage authors to include unique identifiers - RRDIDs- provided by the **Resource Identification Portal** in the dedicated section of the manuscript.

To help authors quickly find the correct identifiers for their materials, there is a single **website** where all resource types can be found and a 'cite this' button next to each resource, that contains a proper citation text that should be included in the methods section of the manuscript.

[Return to top]

ANEXO VII - Classificação QUALIS CAPES do periódico *Nutrients* na área Interdisciplinar

The screenshot shows the Sucupira platform interface. At the top, there is a navigation bar with the 'gov.br' logo and links for 'CORONAVÍRUS (COVID-19)', 'ACESSO À INFORMAÇÃO', 'PARTICIPE', 'LEGISLAÇÃO', and 'ÓRGÃOS DO GOVERNO'. The Sucupira logo is prominently displayed on the left, and a 'Pausada' button is on the right. Below the navigation bar, there is a breadcrumb trail: 'INÍCIO >> Qualis >> Qualis Periódicos'.

The main content area is titled 'Qualis Periódicos'. It contains a search form with the following fields:

- Evento de Classificação:** A dropdown menu showing 'CLASSIFICAÇÕES DE PERIÓDICOS QUADRIÊNIO 2013-2016'.
- Área de Avaliação:** A dropdown menu with 'INTERDISCIPLINAR' selected and a plus sign to its right.
- ISSN:** An empty text input field.
- Título:** A dropdown menu with 'nutrients' selected.
- Classificação:** A dropdown menu with '-- SELECIONE --' selected.

Below the search form are two buttons: 'Consultar' and 'Cancelar'.

The search results are displayed in a table titled 'Periódicos':

ISSN	Título	Área de Avaliação	Classificação
2072-6643	NUTRIENTS (BASEL)	INTERDISCIPLINAR	A1

At the bottom of the table, there are navigation controls: 'Início', 'Anterior', a page number '1' in a dropdown, 'Próxima', and 'Fim'. Below these controls, it says '1 a 1 de 1 registro(s)'.