

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

FERNANDA CRISTINA DE SOUZA

**EFEITO DA INGESTÃO DE GLÚTEN SOBRE A MASSA CORPORAL, A
INGESTÃO ALIMENTAR E OS PERFIS LIPÍDICO E GLICÊMICO DE RATOS.**

**Alfenas / MG
2016**

FERNANDA CRISTINA DE SOUZA

**EFEITO DA INGESTÃO DE GLÚTEN SOBRE A MASSA CORPORAL, A
INGESTÃO ALIMENTAR E OS PERFIS LIPÍDICO E GLICÊMICO DE RATOS.**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Biociências Aplicadas à Saúde da Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Fisiopatologia
Orientador: Dr. Renato Rizo Ventura.

**Alfenas / MG
2016**

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
Biblioteca Central da Universidade Federal de Alfenas

Souza, Fernanda Cristina de

Efeito da ingestão de glúten sobre a massa corporal, a ingestão alimentar e os perfis lipídico e glicêmico de ratos / Fernanda Cristina de Souza. -- Alfenas/MG, 2016.

84 f.

Orientador: Renato Rizo Ventura.

Dissertação (Mestrado em Biociências Aplicadas à Saúde) –
Universidade Federal de Alfenas, 2016.

Bibliografia.

1. Glutens. 2. Insulina. 3. Glicemia. 4. Hipersensibilidade alimentar.
5. Transtornos do Metabolismo dos Lipídeos. I. Ventura, Renato Rizo.
II. Título.

CDD-612

FERNANDA CRISTINA DE SOUZA

**EFEITO DA INGESTÃO DE GLÚTEN SOBRE OS PERFIS BIOMÉTRICO,
LIPÍDICO E GLICÊMICO DE RATOS.**

A Banca examinadora abaixo-assinada, aprova a Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Biociências Aplicadas à Saúde pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Fisiopatologia.

Aprovada em: *02 de maio de 2016*

Prof.^o *Renato Rizo Ventura*
Instituição: *UNIFAL - MG*

Assinatura: *Renato Rizo Ventura*

Prof.^o *Adriane P. Arduini Miranda*
Instituição: *Unifal / Unifenas*

Assinatura: *Adriane P. Arduini Miranda*

Prof.^o *Olga Luiza Tavano*
Instituição: *UNIFAL - MG*

Assinatura: *Olga Luiza Tavano*

Aos meus pais, que ao mesclarem a firmeza de uma rocha e a doçura de uma fruta madura, foram os exemplos que me nortearam em mais uma conquista.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por me conceder saúde, força nas adversidades, clareza nos momentos decisivos, fé na caminhada e alegria em todos os momentos.

Ao meu orientador Renato pela partilha de conhecimentos, por sempre trazer a palavra certa e por me auxiliar a me tornar uma profissional melhor, sem deixar que eu me esquecesse o quanto é importante ser uma pessoa melhor, acima de tudo.

Às minhas irmãs Carol e Marina, por serem a expressão máxima de amor, carinho, companheirismo e amizade em minha vida.

Aos meus avós Lourdes e João, por serem exemplos de amor incondicional, admiração e entrega em minha vida.

Ao meu amor, parceiro e melhor amigo Lúcio por entender a ausência, os momentos de irritação e por sempre trazer estímulo, carinho, ânimo e paz.

Às professoras, Silvia e Jalile e aos funcionários do departamento Felipe, Vânia e Vanusa pelo auxílio, cuidado e carinho que foram fundamentais para a realização deste trabalho.

Aos colegas do Laboratório Aída, Andrey, José Luiz, Alecsander, Kaoma em especial Débora por todo empenho, ajuda, energia positiva, profissionalismo e companheirismo que fizeram deste trabalho um processo leve, fácil e muito bem realizado.

Aos parceiros Bruno e Prof Fernanda, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Unifal-MG e à Prof Lila Missae Oyama e à aluna Daniele Miranda, da Universidade Federal de São Paulo, pela parceria e disponibilidade na realização das análises.

Ao Professor Luciano Bruno pelo apoio financeiro que possibilitou a realização deste trabalho.

“As coisas não caem do céu. É preciso ir buscá-las. Correr atrás, mergulhar fundo, voar alto. Muitas vezes, será necessário voltar ao ponto de partida e começar tudo de novo. As coisas, eu repito, não caem do céu. Mas quando, após haverem empenhado cérebro, nervos e coração, chegarem à vitória final, saboreiem o sucesso gota a gota. Sem medo, sem culpa e em paz. É uma delícia. Sem esquecer, no entanto, que ninguém é bom demais. Que ninguém é bom sozinho. E que, no fundo no fundo, por paradoxal que pareça, as coisas caem mesmo é do céu, e é preciso agradecer”.

Luís Roberto Barroso (2014).

RESUMO

O glúten corresponde à fração proteica do trigo, centeio e cevada, estando presente na alimentação de grande parte dos brasileiros devido ao alto consumo de carboidratos. Diversos tipos de reações de hipersensibilidade ao glúten são descritos na literatura, envolvendo mecanismos inflamatórios e imunológicos diversos, gerando sinais e sintomas variados nos indivíduos acometidos. O objetivo deste estudo foi avaliar se a presença de glúten na dieta altera o perfil lipídico, os níveis sanguíneos basais de insulina e glicose, a ingestão alimentar e a massa corporal de ratos. Os animais foram divididos em três grupos (n=18), que receberam dieta padrão sem glúten (Controle) ou dieta experimental contendo 15% (G15) ou 30% (G30) da fonte proteica à base de glúten, durante 1, 2 e 4 semanas. A cada dois dias, a massa corporal e a ingestão alimentar foram avaliadas e, após cada período de tratamento, 6 animais de cada grupo foram eutanasiados para coleta do sangue. Para a comparação entre grupos foi feita a análise de variância de uma via (one-way ANOVA) seguida do pós-teste de Newman-Keuls e os valores de $p < 0.05$ foram considerados como diferentes estatisticamente. Não foram observadas diferenças significativas ($p > 0,05$) na massa corporal, ingestão alimentar, nos níveis de colesterol total, colesterol HDL, colesterol não – HDL, da insulinemia de jejum e do HOMA-IR dos ratos alimentados com glúten em nenhum dos tempos experimentais. Em contrapartida, os animais alimentados com ração contendo glúten apresentaram valores de triglicérides maiores do que os observados nos animais do grupo controle após 1 semana ($p < 0,01$) e 2 semanas de tratamento ($p < 0,001$). Após quatro semanas de tratamento, somente os animais alimentados com ração contendo 30% de glúten apresentaram valores de triglicérides maiores ($p < 0,05$). A presença do glúten (30%) na dieta também elevou a glicemia de jejum dos ratos após 1 (G30; $p < 0,001$), 2 e 4 (G15 e G30; $p < 0,001$) semanas de tratamento em comparação aos controles. Com base nos resultados apresentados, foi possível concluir que a presença de glúten na dieta de ratos é capaz de promover uma elevação significativa dos níveis séricos de glicose e triglicérides, sem alteração elevação da ingestão alimentar, da massa corporal, do HOMA-IR, da insulinemia e dos níveis de colesterol e suas frações.

Palavras- chave: Glúten. Insulina. Glicemia. Hipersensibilidades alimentares. Perfil lipídico.

ABSTRACT

Gluten is the protein component of wheat, barley and rye and is largely present in food due to increased consumption of refined carbohydrates. It has been described several types of gluten hypersensitivity with different kind of inflammatory and immunologic mechanisms, signals and symptoms. From these considerations, the present study aims to evaluate the effect of gluten on lipid profile, fasting glucose and insulin, body mass gain and food intake of rats. The animals were divided into three groups (n = 18), fed on a gluten free (AIN 93-G) diet (controls) or AIN 93- G modified diet with 15% or 30% of gluten as a protein source (G15 and G30, respectively), during one, two and four weeks. Measurements of food intake and body mass were performed by each two days and the blood and white adipose tissue (WAT) collected in the end of the treatment. There were no differences in body mass gain, WAT, food intake, cholesterol, non HDL-c, HDL-c, fasting insulin and HOMA-IR ($p > 0.05$). In contrast, rats fed on a 15% and 30% gluten diet show an increase in fasting glucose after one (G30 $p < 0.001$), two and four (G15 and G30 $p < 0.001$) weeks, as well as in triglycerides levels after one ($p < 0.01$), two ($p < 0.001$) and four ($p < 0.005$) weeks in comparison to the control group. We concluded that gluten intake increases the glucose and triglycerides levels in rats, without changing weight gain, white adipose tissue, insulin, HOMA- IR, cholesterol, HDL- c, non HDL-c and food intake.

Key words: Rats. Gluten. Fasting insulin. Lipid profile. Glycaemia. Food intake.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Mapeamento dos peptídeos da gliadina.....	25
Figura 2 -	Delineamento experimental.....	32
Figura 3 -	Consumo cumulativo de ração.....	38
Figura 4 -	Ganho de massa corporal dos ratos.....	43
Figura 5 -	Peso do tecido adiposo branco peri-epididimal (TAB) de ratos.....	44
Figura 6 -	Níveis séricos de colesterol total de ratos.....	48
Figura 7 -	Níveis séricos de colesterol HDL de ratos.....	49
Figura 8 -	Níveis séricos de colesterol não HDL de ratos.....	50
Figura 9 -	Níveis séricos de triglicerídeos de ratos.....	51
Figura 10 -	Glicemia de jejum de ratos.....	56
Figura 11-	Níveis séricos de insulina de ratos.....	57
Figura 12-	Valores de HOMA –IR de ratos.....	58

.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Aquisição domiciliar <i>per capita</i> anual em quilogramas de derivados do trigo no Brasil, com base nos dados das POF de 1995/96, 2002/03 e de 2008/09.....	21
Tabela 2 -	Composição das dietas utilizadas durante o ensaio biológico.....	33
Tabela 3-	Score químico de aminoácidos das dietas experimentais.....	34
Tabela 4-	Média da massa dos animais após o período de adaptação.....	43

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABITRIGO	-Associação Brasileira da Indústria do Trigo
ACELBRA	-Associação dos Celíacos do Brasil
AGL	-Ácidos Graxos Livres
AMM	- alta massa molecular
Anti-EMA	- anticorpos IgA anti-endomísio
Anti-tTG	-anticorpos IgA para transglutaminase
ATIs	-Inibidores da Amilase- Tripsina
BMM	- Baixa massa molecular
CT	- colesterol total
DC	-Doença celíaca
DCV	- doenças cardiovasculares
DH	-Dermatite herpiforme
EPM	-erro padrão médio
FIEPR	-Federação das Indústrias do Estado do Paraná
g	- grama
GET	- gasto energético total
GLUT	- glucose transporter ou transportador de glicose
HDL-c	- higher-density lipoprotein cholesterol
<i>HOMA</i>	- Homeostasis model assessment
IBGE	- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICTA	- Instituto de Ciência e Tecnologia de Alimentos
Ig A	- Imunoglobulina A
Ig E	-Imunoglobulina E
Ig G	-Imunoglobulina G
IL -8	- Interleucina 8
IL -6	- Interleucina 6
IL-21	- Interleucina 21
iNOS	- enzima óxido nítrico sintase induzível
LDL-c	- low-density lipoprotein cholesterol
LPS	-lipopolissacarídeo
MCP-1	-proteína quimiotática para monócitos

min	- minuto
mL	- mililitro
μL	- microlitro
nm	- nanômetro
PAI-1	- Inibidor-1 do ativador do plasminogênio
PCR	- Proteína C reativa
POF	- Pesquisa de Orçamento Familiar
RI	- resistência à insulina
rpm	- rotações por minuto
SG	- Sensíveis ao glúten
SINDITRIGO	- Sindicato da Indústria do Trigo do Estado do Paraná
SM	- Síndrome metabólica
SNCG	- Sensibilidade não celíaca ao glúten
sICAM	- molécula de adesão intracelular solúvel
TACO	- Tabela Brasileira de Composição de Alimentos
TGF-β	- fator de transformação do crescimento-beta
TGL	- triglicerídeos plasmáticos
VLDL -c -	- very low density lipoprotein cholesterol

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1	Glúten.....	16
2.2	Panorama histórico da produção e do consumo de glúten no Brasil.....	19
2.3	Reações de hipersensibilidade ao glúten.....	23
3	JUSTIFICATIVA.....	29
4	OBJETIVOS.....	30
4.1	Objetivo geral.....	30
4.2	Objetivos específicos.....	30
5	METODOLOGIA.....	31
5.1	Animais.....	31
5.2	Treinamento.....	31
5.3	Grupos experimentais.....	31
5.4	Dieta.....	32
5.5	Avaliação da ingestão alimentar.....	34
5.6	Avaliação do ganho ponderal.....	34
5.7	Coleta de sangue.....	35
5.8	Avaliação do tecido adiposo branco.....	35
5.9	Avaliação da glicemia de jejum e do perfil lipídico.....	35
5.10	Avaliação da insulina.....	35
5.11	Cálculo do HOMA IR.....	36
5.12	Análise estatística.....	37
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	38
6.1	Ingestão alimentar.....	38
6.2	Massa Corporal.....	42
6.3	Perfil lipídico.....	47
6.4	Perfil glicêmico.....	56
7	CONCLUSÃO.....	62
	REFERÊNCIAS.....	63

1 INTRODUÇÃO

O glúten é o componente proteico do trigo, centeio e cevada formado por duas frações, a glutenina e a gliadina. É um elemento desejável na maior parte dos produtos de panificação, pela formação de uma rede elástica que retém o ar à massa, conferindo um aspecto macio e aerado à preparação (FENNEMA, 2010).

As técnicas de melhoramento genético às quais os grãos de trigo foram submetidos ao longo dos últimos anos, principalmente após a Revolução Industrial, viabilizaram um aumento da produtividade, redução das perdas no campo, maior resistência a pragas e propriedades culinárias mais desejáveis. Porém, tais alterações na estrutura do grão podem ter diminuído a digestibilidade do cereal e aumentado as chances de reações de hipersensibilidade (MOLBERG, 2005; SHEWRY et al., 2002).

As reações de hipersensibilidade ao glúten são descritas na literatura há décadas e podem ocorrer com manifestações diversas, sendo que a de maior importância é a doença celíaca (DC). Tal enfermidade é caracterizada como uma afecção progressiva de origem genética, na qual os indivíduos acometidos apresentam um estado de resposta imunológica exacerbada com produção permanente de anticorpos contra a gliadina, provocando uma desordem inflamatória que leva a atrofia das microvilosidades intestinais (ARAÚJO, 2010; DA SILVA CÉSAR, 2006; SABATINO, 2015).

Tal alteração morfológica provoca redução da superfície absorptiva, podendo levar à carência de vitaminas e minerais, emagrecimento acentuado, déficit de crescimento em crianças, além de alterações das funções digestivas e intestinais, tais como esteatorréia, diarreia, distensão abdominal e cólica. Foi demonstrado que a deficiência na produção de enzimas na borda em escova, como as dissacaridases e peptidases, medeia tal resposta (VIEIRA; FRANCISCO, 2001).

Apesar de muito estudada, a prevalência da DC é relativamente baixa; entre os países e em populações europeias ou de ancestralidade europeia varia de 0,3% a 1,0%, ainda que muitos casos provavelmente permaneçam sem diagnóstico (CATASSI et al., 2002).

Não obstante Sdepanian (1999) demonstrou que muitos indivíduos apresentam sintomas da exposição ao glúten sem a presença de anticorpos, nem tampouco achatamento das vilosidades do intestino delgado, condição essa que tem sido descrita na literatura como sensibilidade não celíaca ao glúten (SNCG) (DAULATZAI, 2015). De fato, a SNCG é uma

das diversas desordens associadas ao consumo de glúten, que está recebendo cada vez mais atenção tanto pelos profissionais da área da saúde, quanto pela população em geral (ELLI, 2016).

A SNCG foi definida como uma síndrome caracterizada pela manifestação de sintomas intestinais e extra-intestinais, relacionados à ingestão do glúten, em indivíduos que não possuem doença celíaca ou alergia ao glúten (CATASSI, 2013; VOLTA, 2014).

Paralelamente, os interesses da mídia e da indústria de alimentos têm norteado as escolhas alimentares de indivíduos que retiram o glúten da alimentação no intuito de perder peso, eliminar gordura corporal, tratar doenças crônicas ou simplesmente melhorar a qualidade de vida. Curiosamente, uma das ideias geradas neste contexto é a de que indivíduos obesos podem se beneficiar a partir da retirada do glúten da dieta.

A obesidade de fato tem sido um dos temas mais pesquisados nas últimas décadas, não só pelo crescimento exponencial na população mundial, bem como pela sua relação direta com outras doenças como o diabetes, a hipertensão arterial e alguns tipos de câncer (FERREIRA, 2010; KESSOUS, 2016; LEIBA, 2016; SILVEIRA, 2003). Apesar de multifatorial, umas das teorias envolvidas na gênese da obesidade tem atribuído à insulina um papel importante. Neste sentido, os mecanismos de ação e de regulação da insulina têm sido alvo importante de grupos de pesquisa cujo objetivo é o controle ou redução da obesidade (LEBOVITZ, 2005;PREMANATH, 2016; REYES, 2011). Um aspecto importante dessas pesquisas é o estudo de alimentos potencialmente indutores de uma resposta insulinêmica exagerada, como é o caso dos alimentos ricos em frutose (KYRIASIS, 2012).

Considerando que grande parte das doenças crônicas tem sua fisiopatologia disparada e sustentada pela resistência à ação da insulina, responsável pela exacerbação dos sintomas e piora do prognóstico, torna-se indispensável avaliar os efeitos da ingestão de componentes alimentares que possam interferir negativamente na ação da insulina no organismo.

Embora a maioria dos alimentos que são fonte de glúten, também apresentem em sua composição um alto teor de carboidratos simples, o que por si só já influencia nos parâmetros descritos acima, não foram realizados estudos que apontem se de fato há alguma influência real do glúten na fisiopatologia da obesidade e na gênese das doenças crônicas não-transmissíveis.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Uma vez que é importante o conhecimento aprofundado sobre os vértices que constituem este trabalho, segue uma revisão bibliográfica sobre o tema.

2.1 Glúten

O glúten é uma mistura de proteínas de reserva, presentes no endosperma de sementes de trigo, aveia, cevada e centeio, onde atua como substrato para a germinação da semente. Também pode ser definido como a massa elástica que permanece, quando a massa de trigo é lavada para remover os grânulos de amido e componentes solúveis em água (FENEMA, 2010; SHEWRY, 2002).

Dependendo do rigor de lavagem, o resíduo sólido contém 75-85% de proteínas e 5-10% de lipídios, sendo o restante composto de amido e hidratos de carbono não pertencentes ao amido (WIESER, 2007).

As proteínas do glúten desempenham um papel fundamental na determinação da qualidade do trigo após a cocção na presença de água, conferindo capacidade de absorção, coesividade, viscosidade e elasticidade à massa (WIESER, 2007).

O glúten contém centenas de componentes proteicos, tais como monômeros ou oligo e polímeros, ligados por pontes dissulfeto entre as cadeias e suas massas moleculares variam de cerca de 30.000 a mais de 10 milhões (GROSCH; WIESER, 1999; WIESER, 2003).

As proteínas do glúten são caracterizadas pelos elevados teores de glutamina e prolina e de baixos teores de aminoácidos de cadeia lateral polar. A cisteína representa somente cerca de 2% dos aminoácidos do glúten, embora seja extremamente importante para a formação da estrutura e funcionalidade de glúten (WIESER, 2007; WRIGLEY, 1988).

A maior parte das proteínas do glúten é de um único tipo chamado prolaminas, um grupo de proteínas que foram inicialmente definidas com base na sua solubilidade em misturas hidroalcoólicas 60-70% de etanol (OSBORNE, 1924). Esta definição inclui as proteínas que não são solúveis em soluções hidroalcoólicas no estado nativo, devido à

presença de polímeros estabilizados por pontes de dissulfeto (SHEWRY et al., 1986; SHEWRY, 2002).

As prolaminas de trigo são as principais proteínas de armazenamento presentes nas células do endosperma do grão de amido, onde são sintetizadas e depositadas. Assim, os polipeptídeos são sintetizados nos ribossomos do retículo endoplasmático rugoso e passam para o lúmen após perder um peptídeo, na extremidade N-terminal (SHEWRY, 2002).

Uma vez dentro do lúmen, é provável que a proteína sofra dobragem e assuma sua estrutura terciária, pela formação das pontes dissulfeto, sem que ocorram outras modificações pós traducionais, como glicosilação ou proteólise, comuns em outros tipos de proteínas de armazenamento da semente (SHEWRY, 2002).

Tradicionalmente, as proteínas do glúten foram divididas em frações aproximadamente iguais de acordo com a sua solubilidade em soluções hidroalcoólicas: as gliadinas solúveis e as gluteninas insolúveis (WIEZER, 2007).

Entretanto, uma pequena parcela das gliadinas tem um número ímpar de cisteínas devido a mutações pontuais e estão ligadas entre si ou às gluteninas. Elas ocorrerem tanto como oligômeros solúveis no álcool na fração de gliadina, como em polímeros de glutenina insolúveis em álcool e recebem o nome de gliadina de alta massa molecular ou agregado de glutenina solúvel em etanol (HUEBNER, 1993; SHEWRY et al., 1986).

Ambas as frações são importantes contribuintes para as propriedades reológicas da massa de pão, mas suas funções são divergentes. A gliadina tem pouca elasticidade e é menos coesa do que a glutenina e contribui, principalmente, para a viscosidade e extensibilidade da massa. Em contrapartida, a glutenina é coesa e elástica e, por essas propriedades, responsável por conferir força e elasticidade à massa (FENNEMA, 2010; GROSCHE ;WIESER, 1999; SOLLID, 2012 ; WIESER, 2003).

Em outras palavras, a gliadina pode ser entendida como um solvente para as gluteninas e a participação de ambas é essencial para transmitir as propriedades viscoelásticas da massa e a qualidade do produto final (WIESER, 2007).

As gliadinas podem ser divididas em α - gliadina, β – gliadina, γ - gliadina e ω gliadina com base na sua mobilidade em eletroforese em gel (em ordem decrescente de mobilidade) e as gluteninas, em gluteninas de baixa massa molecular (BMM) e gluteninas de alta massa molecular (AMM) (SHEWRY, 2009; WIESER, 2007).

Vários estudos têm mostrado que a quantidade e a proporção relativa de glutenina de alta massa molecular são importantes no desempenho funcional do trigo em produtos de

panificação (CORNISH *et al.*, 2006; KOLSTER *et al.*, 1992; KOLSTER; VEREIJKEN, 1993; YAHATA *et al.*, 2006;).

Embora o glúten esteja presente tanto nos grãos de trigo, como no centeio, cevada e aveia, a ocorrência e o tipo de proteína diferem de um grão para o outro. Por exemplo, no trigo diversos genes de gliadina são expressos, mas uma quantidade menor de genes de glutenina também está presente; o centeio contém gliadina e gluteninas de alta massa molecular, também conhecidas como secalina; a cevada não contém gluteninas de alta massa molecular, mas contém gliadinas, como as hordeínas (SHEWRY, 2002).

Enquanto o trigo, cevada e centeio pertencem ao mesmo gênero, a aveia pode ser considerada um “familiar” mais distante. Similares às hordeínas e às secalinas, as aveninas da aveia são menos semelhantes ao glúten do trigo (KONING, 2015).

Pesquisas de homólogos entre peptídeos de gliadinas e aveninas apontam diferenças importantes entre eles. Por exemplo, os únicos homólogos de avenina conhecidos da sequência-DQ2-gli α 1 PFPQPQLPY são PYPEQQEPF e PYPEQQQPF, que só apresenta quatro dos nove aminoácidos em comum. O que provavelmente faz com que as células T raramente reajam de forma cruzada entre a gliadina e os peptídeos de avenina (VADER, 2003).

Além disso, a aveia contém apenas alguns genes para avenina, o que faz com que o conteúdo de avenina da aveia seja mais baixo em comparação com o teor de glúten de trigo. Esses fatores fazem com que o consumo de aveia por pacientes com DC seja melhor tolerado, por exibirem um potencial estimulador de células T significativamente menor (ARENTZ-HANSEN, 2004; JANATUINEN, 1995).

As alterações precisas que ocorrem na massa durante a mistura ainda não são completamente compreendidas, mas o aumento da elasticidade da massa é resultado das interações proteína-proteína no interior da rede de glúten. Em termos moleculares, esta otimização pode incluir alguma troca de ligações dissulfeto como a mistura no ar, oxigênio e nitrogênio, resultando em diferentes efeitos sobre o conteúdo de sulfidrila e de pontes dissulfeto na massa (MECHAM ; KNAPP 1966 ; TSEN ; BUSHUK 1963).

É sabido que grãos de trigo apresentam teores diferentes de glúten, e que os grãos de trigo com elevados teores de glúten úmido tendem a produzir as farinhas denominadas fortes (*strong*), enquanto que os grãos de trigo com baixos teores de glúten úmido proporcionam a obtenção de farinhas denominadas fracas (*weak*), as quais apresentam baixa elasticidade e baixo teor de proteínas, sendo utilizadas principalmente na elaboração de bolachas e doces (FARONI *et al.*, 2007; WIESER, 2007).

Costa (2008) avaliou o teor de glúten em diferentes grãos de trigo nacionais e importados e encontrou valores mais baixos de glúten úmido quando comparados com as amostras importadas, a média do percentual de glúten úmido encontrado nas amostras foi igual a 25% do total do peso do grão.

As técnicas de engenharia genética têm sido vastamente utilizadas para alterar os níveis destas proteínas nos grãos de trigo e conseqüentemente, acentuar suas propriedades positivas. Essas mudanças visam melhorar a qualidade dos pães produzidos a partir das novas variedades transgênicas do trigo, sem afetar a produtividade da planta (BREGITZER et al. , 2006).

Nesse sentido, pesquisadores de Idaho e da Califórnia desenvolveram ensaios de campo para avaliar se as linhagens de trigo alteradas para as gluteninas de alta massa molecular tiveram um bom desempenho no que tange o crescimento e rendimento dos grãos, encontrando resultados positivos (BREGITZER et al., 2006).

Blechl e colaboradores (2004) melhoraram os atributos de panificação de grãos de trigo utilizados para produção de farinha, por meio da inserção de cópias adicionais de genes para glutenina de alta massa molecular. A farinha produzida não só era mais elástica, mas também tolerava períodos mais longos de agitação sem quebrar.

Altpeter et al. (1996) introduziram o gene HMWGS1Ax, associado com uma boa qualidade de pães produzidos com cultivares de trigo Bob White (*Triticum aestivum L.*) e observaram que a quantidade de gluteninas de alta massa molecular 1Ax1 produzidas nas diferentes linhagens transgênicas variou de 0,6% a 2,3% da proteína total, o que corresponde a um aumento de até 71% desse tipo de proteínas.

2.2 Panorama histórico da produção de trigo e do consumo de glúten no Brasil

As propriedades tecnológicas do glúten e a alta distribuição mundial de consumidores fizeram do trigo, juntamente com o milho e o arroz, uma das três culturas mais importantes do mundo. Aproximadamente 600 milhões de toneladas são colhidas anualmente com o cultivo que se estende por uma vasta zona geográfica, da Escandinávia à Argentina, incluindo altitudes mais elevadas nos trópicos (KONNING, 2015; SHEWRY, 2002).

O trigo é um cereal de grande importância religiosa, histórica, social e cultural. Na civilização egípcia, os pães ou biscoitos eram moldados, com formas humanas e de animais e

oferecidos aos deuses ou usados em rituais. Para os católicos, o pão ganhou status de símbolo religioso, pois junto com o vinho compõe a Eucaristia; enquanto na páscoa judaica, o pão ázimo, sem fermento, é presença obrigatória. Adicionalmente, relatos históricos apontam que a escrita foi criada pelos sumérios, como forma de registrar e controlar o comércio dos excedentes de alimentos - entre eles, o trigo (ABITRIGO, 2015).

O homem começou a consumir cereais aproximadamente 10.000 anos atrás, quando caçadores se estabeleceram no Oriente Médio. O trigo tem sido uma parte integrante da dieta ocidental desde então, muito difundido no Oriente Médio, partes da Índia e China, bem como na Austrália e na África (KONNING, 2015).

O cultivo começou na Mesopotâmia, numa região chamada pelos historiadores de Crescente Fértil - área que hoje vai do Egito ao Iraque. Inicialmente, os grãos de trigo eram consumidos numa espécie de papa, misturados com peixes e frutas e, por volta de 4000 a.C., os egípcios descobriram o processo de fermentação do trigo e criaram o pão (ABITRIGO, 2015).

Curiosamente, cerca de 2 mil anos antes de Cristo, os chineses já conheciam o trigo e usavam-no como matéria prima na fabricação de farinhas, macarrões e pastéis. No século XIII, Marco Pólo esteve na China e de lá trouxe o macarrão para a Itália. Na Europa, o cultivo do trigo se expandiu nas regiões mais frias, como Rússia e Polônia. E foi pelas mãos dos europeus que, no século XV, o trigo chegou às Américas (TOMASINI, 1992).

O trigo chegou às terras brasileiras em 1534, trazido por Martim Afonso de Souza, que desembarcou na capitania de São Vicente, porém o clima quente da região dificultou a expansão da cultura. Foi só na segunda metade do século XVIII que a cultura do trigo começou a se desenvolver no Rio Grande do Sul (TOMASINI, 1998).

A partir da década de 40, as plantações de trigo começaram a expandir no Rio Grande do Sul e no Paraná, que se transformou no principal Estado produtor no Brasil. Todavia, há alguns anos aconteceu um processo de expansão do cultivo na direção da região central do país, em especial para o estado do Mato Grosso do Sul (ABITRIGO, 2015; ROSSI et al., 2005).

Pesquisas com sementes permitiram aumentar a área plantada e o rendimento da cultura. Atualmente, para suprir a demanda interna do país, o Brasil produz cerca de 8 milhões de toneladas de trigo e ainda importa 4,7 milhões de toneladas de diferentes países, principalmente a Argentina (77% do total de importações) (ABITRIGO, 2015).

Todo o trigo adquirido é direcionado aos moinhos brasileiros que, na sua grande maioria concentram-se nas regiões Sul e Sudeste do país. Segundo a Federação das Indústrias

do Estado do Paraná (FIEPR), em 2006, o consumo de trigo por região do Brasil foi de 62 kg/hab/ano na região Sul; 59 Kg/ hab/ano, no Sudeste; 37 Kg/ hab/ano, no Nordeste; 23 Kg/hab/ano, no Norte e 22 Kg/ hab/ano, no Centro- Oeste.

A farinha processada nos moinhos brasileiros destina-se, sobretudo, às indústrias de biscoitos, massas e panificação industrial e artesanal (padarias) que absorvem 72,8% da farinha de trigo produzida; 26,53% consumidos diretamente pela população e o restante utilizado para outros usos. Destaca-se uma elevada aquisição de farinha utilizada na fabricação de biscoitos, massas e produtos de panificação, que consome 45% do total de farinha produzida (SINDITRIGO, 2011).

Como pode ser observado na Tabela 1, o consumo de farinha de trigo do brasileiro sofreu uma queda de 33,7% ao longo de 14 anos, no intervalo entre a realização da primeira e da última Pesquisa de Orçamento Familiar (POF), assim como o consumo de macarrão que diminuiu 41,3%. Diferente do consumo de biscoito, que foi aproximadamente 22% maior nos anos de 2008-2009, quando comparado com o primeiro ano da pesquisa.

Embora o consumo de pão de francês também tenha apresentado queda 5,4 % no período, 63% dos brasileiros entrevistados relataram consumo desse alimento no primeiro dia de registro alimentar. O que faz do pão francês um dos alimentos com maior prevalência de consumo, ao lado do arroz (84%), café (79%) e feijão (72,8%).

Tabela 1- Aquisição domiciliar *per capita* anual em quilogramas de derivados do trigo no Brasil, com base nos dados das POF de 1995/96¹, 2002/03¹ e de 2008/09¹.

Produtos selecionados	Quantidade anual per capita de alimentos adquiridos para consumo no domicílio (Kg)		
	POF (1995-1996)	POF (2002-2003)	POF (2008-2009)
Farinha de Trigo	3,102	2,365	2,057
Biscoito	3,932	4,511	4,792
Macarrão	2,454	1,580	1,441
Pão Francês	18,399	16,909	17,396

Fonte: IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de índices de Preços, Pesquisa de Orçamentos Familiares 1995-1996, 2002-2003 e 2008-2009.

Nota: (1) Regiões metropolitanas de Belém, Fortaleza, Recife, Salvador, Belo horizonte, Rio de Janeiro, São Paulo, Curitiba, Porto Alegre e Brasília – DF.

Segundo a Associação Brasileira da Indústria do Trigo, em 2014, o consumo per capita anual de farinha de trigo do brasileiro é de 43 Kg, ou seja, uma média de 120 gramas por dia (ABITRIGO, 2015).

De acordo com a TACO (2011), o teor de proteína encontrado na farinha de trigo é igual a 9,8%. Já o ICTA aponta que existe uma correlação entre o conteúdo de proteínas e o de glúten em trigo, sendo, normalmente o primeiro 17 a 18% maior do que o segundo (glúten seco = teor de proteínas/1,18).

Em suma, tomando como base os dados apresentados até aqui, o brasileiro consome em média 10 gramas de glúten, diariamente. Neste sentido, considerando que o indicado é que um adulto de 70 Kg consuma diariamente 70 gramas de proteína (1 grama/ Kg de massa corporal/ dia), aproximadamente 15% do total de proteína corresponderia ao glúten, concentração testada em um dos nossos grupos experimentais.

Na Europa, o consumo médio de glúten é de 10 g a 20 g por dia, embora alguns segmentos da população consumam até 50 g de glúten por dia ou mais (CATASSI, 2007; GIBERT, 2006).

Com base na abordagem histórica e na importância do consumo deste cereal no Brasil e no mundo, ressalta-se a importância de técnicas e atividades do campo que ampliem fornecimento de alimentos à base de farinha de trigo, aumentem a disponibilidade dos cereais utilizados como matéria prima destes produtos alimentares e fortaleçam os atributos tecnológicos do glúten.

Neste sentido, a seleção de variedades de trigo com maior teor de glúten tem sido um processo contínuo durante os últimos 10.000 anos, visando melhorias nas propriedades tecnológicas, sem se preocupar com os atributos nutricionais do grão. Variedades de trigo cultivadas há milhares de anos e usadas principalmente para a nutrição humana até à Idade Média, tais como *Triticum monococcum* e *T. dicoccum*, contêm menor quantidades de peptídeos tóxicos do glúten (MOLBERG, 2005).

Neste contexto, as técnicas de melhoramento genético possibilitaram benefícios, tanto ao produtor como ao consumidor, tais como o aumento da produtividade, redução das perdas no campo, maior resistência a pragas e propriedades culinárias mais desejáveis. Porém, tais alterações provocaram modificações na estrutura do grão, que podem diminuir a digestibilidade do cereal e aumentar as chances de reações de hipersensibilidade, devido a uma falta de adaptação adequada das respostas imunológicas do trato gastrointestinal (MOLBERG, 2005; SHEWRY et al., 2002).

2.3 Reações de hipersensibilidade ao glúten

As reações de hipersensibilidade ao glúten são descritas na literatura há décadas e podem ocorrer com manifestações diversas, sendo que a de maior importância é a DC, embora sua prevalência seja relativamente baixa.

Entre os países e em populações europeias ou de ancestralidade europeia varia de 0,3% a 1,0%, ainda que muitos casos provavelmente permaneçam sem diagnóstico (CATASSI et al., 2002). No Brasil, apesar dos dados estatísticos oficiais de prevalência serem desconhecidos, estima-se que 300 mil brasileiros sejam portadores da doença, com maior incidência na Região Sudeste, entre mulheres e predominantemente de cor branca (GANDOFI, 2000; RAUEN, 2005).

A prevalência de DC é maior entre indivíduos que apresentem fatores de risco, tais como história familiar de DC, doenças autoimunes, deficiência de IgA, algumas síndromes genéticas (Síndrome de Down, Turner e Williams) e, especialmente, diabetes tipo 1 e tireoidite (SAPONE, 2012).

A DC é caracterizada como uma afecção progressiva de origem genética, na qual os indivíduos acometidos apresentam um estado de hiperresponsividade imunológica e produção permanente de anticorpos contra a gliadina, que agem no intestino delgado, provocando uma desordem inflamatória culminando na atrofia das microvilosidades intestinais e resultando em variáveis graus de má absorção de nutrientes (ARAÚJO, 2010; DA SILVA CÉSAR, 2006; SABATINO, 2015).

O diagnóstico é realizado após a observação de sintomas como emagrecimento acentuado, diarreia, alterações de humor e distensão abdominal e confirmados pela realização de testes sorológicos específicos e sensíveis para DC. Inicialmente, recomenda-se a aferição de anticorpos IgA para transglutaminase (anti-tTG) como teste inicial, e de IgA anti- endomísio (anti-EMA) para confirmação. Recentemente, os anticorpos anti- gliadina (especialmente da classe IgG) foram introduzidos com sensibilidade e especificidade comparáveis aos anti-tTG e anti-EMA no diagnóstico da DC (ACELBRA; PRINCE, 2006; LIU, 2007).

Em alguns casos, é necessária a realização da biópsia de intestino delgado. As alterações histológicas incluem aumento do número de linfócitos intraepiteliais (> 25 linfócitos por 100 enterócitos), alongamento das criptas, atrofia parcial ou total das vilosidades e uma diminuição da relação vilosidades/cripta (CORAZZA, 2005).

Dada a complexidade clínica da doença e a importância do diagnóstico precoce para o tratamento, redução do risco de complicações e melhora da qualidade de vida do paciente foi proposta uma abordagem quantitativa, que confirma o diagnóstico da doença, caso pelo menos quatro dos seguintes critérios sejam preenchidos (CATASSI, 2010):

- a) Os sintomas típicos de DC;
- b) Positividade dos anticorpos específicos para DC, principalmente Ig A;
- c) Genótipo HLA-DQ2 e / ou HLA-DQ8 positivo;
- d) Enteropatia celíaca encontrada na biópsia do intestino delgado;
- e) Melhora dos sintomas com a retirada do glúten da dieta.

A predisposição genética desempenha um papel fundamental na fisiopatologia da DC e atualmente, os estudos da área subsidiaram um progresso considerável na identificação dos genes envolvidos neste processo (WOLTERS, 2008; ZHEMAKOVA, 2007).

É sabido que a DC está fortemente associada a genes específicos do sistema antígeno leucocitário humano (HLA) da classe II, conhecidos como HLA-DQ2 e HLA-DQ8, localizado no cromossomo 6p21 (HUNT, 2008). Testes genéticos já estão disponíveis para a determinação dos alelos que codificam HLA-DQ2 e HLA-DQ8.

O genótipo de HLA é um fator de predisposição necessário para o desenvolvimento da doença, mas não suficiente por si próprio, ou seja, a grande maioria dos indivíduos que são HLA-DQ2- e HLA-DQ8-negativo nunca vai desenvolver a doença. Embora a expressão de um grande número de genes não-HLA, em conjunto, possa contribuir mais do que a expressão de genes HLA para a origem genética da DC (HUNT, 2008).

A maioria dos pacientes com DC (aproximadamente 95%) expressam genes que codificam a proteína HLA-DQ2 do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) classe II. O restante dos pacientes são geralmente HLA-DQ8-positiva (HUNT, 2008).

Embora existam, pelo menos, 50 epítomos estimuladores de células T nas proteínas de glúten, um único fragmento de gliadina (em amarelo, na Figura 1) é o péptido mais imunogênico, além de ser resistente à degradação enzimática por peptidases gástricas, pancreáticas e pelas peptidases da borda em escova (SAPONE, 2012; SHAN, 2002).

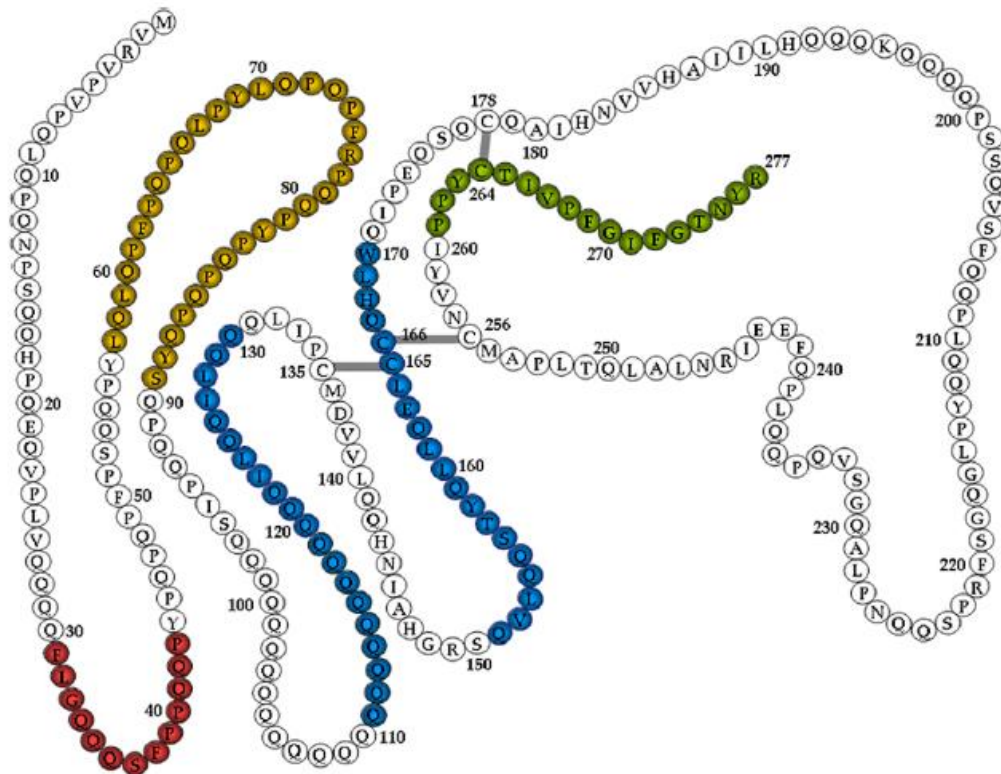


Figura 1 - Mapeamento dos peptídeos da gliadina: em vermelho, os que exercem atividade citotóxica; em amarelo, os peptídeos com atividade imunomoduladora; em azul, os que alteram a expressão de zonulina e a permeabilidade intestinal e em verde escuro, os que estimulam a liberação de IL-8 em celíacos.

Fonte: Adaptado de SAPONE (2012).

As reações imunológicas e inflamatórias descritas culminam em alterações morfológicas e consequente redução da superfície absorptiva, podendo levar à carência de vitaminas e minerais, emagrecimento acentuado, déficit de crescimento em crianças, além de alteração das funções digestivas e intestinais, tais como esteatorréia, diarreia, distensão abdominal e cólica, causadas pela deficiência na produção das enzimas na borda em escova, as dissacaridasas e as peptidasas (VIEIRA; FRANCISCO, 2001).

Segundo a Associação dos Celíacos do Brasil (ACELBRA), as manifestações da DC podem abranger alterações endocrinológicas, neurológicas e psiquiátricas importantes, e manifestar-se ainda através de quadros de anemia crônica, osteopenia e consequente osteoporose, defeitos do esmalte dentário, lesões de pele e, em longo prazo, incidência aumentada de neoplasias, principalmente de linfomas e carcinomas do trato gastroentérico.

Alguns pacientes com DC podem manifestar dermatite herpiforme (DH), uma manifestação na pele caracterizada clinicamente, pela presença de bolhas e erupções na pele e fisiopatologicamente, pelo depósito de Ig A, células inflamatórias e citocinas nas lesões (SALMI, 2011).

A relação entre as reações provocadas pela exposição ao glúten no intestino e as lesões na pele não estão bem estabelecidas, bem como o porquê de só alguns pacientes com DC desenvolverem a dermatite herpiforme (SAPONE, 2012).

O tratamento eletivo da DC é a retirada total do glúten da dieta, mas vale ressaltar que com raras exceções, a grande maioria dos pacientes com DC pode consumir com segurança a aveia, desde que esta não seja contaminada por outro cereal que contenha glúten, em qualquer ponto da cadeia produtiva (ARENTZ-HANSEN, 2004; JANATUINEN, 1995).

Uma segunda reação imunológica, causada pela exposição ao glúten e mediada pela ativação de células T na mucosa do trato gastrointestinal é a alergia ao glúten. A alergia ao glúten é causada por uma reação cruzada entre anticorpos do tipo Ig E e por sequências de peptídeos específicos do glúten (por exemplo, serina-glutamina-glutamina-glutamina-(glutamina-prolina-fenilalanina-prolina) que desencadeia a liberação de mediadores químicos, tais como a histamina, pelos basófilos e mastócitos (TANABE, 2008).

Os sintomas da alergia ao glúten incluem manifestações respiratórias, como a asma do padeiro e rinite, manifestações cutâneas como urticária e dermatite e, em casos extremos anafilaxia e até morte (PIETZAK, 2012).

Outra patologia que tem sido correlacionada com o glúten é a ataxia cerebelar, com inúmeros casos apresentando sorologia positiva para sensibilidade ao glúten. Tal como a DC, a resposta autoimune do organismo acaba por promover danos cerebelares que resultam em déficits motores (HADJIVASSILIOU, 1998).

Evidências científicas sugerem que ocorre uma reação cruzada pelos anticorpos entre os epítomos antigénicos Células de Purkinje e as proteínas do glúten. A deposição de anticorpos anti- transglutaminase, principalmente anti tTG6, foi observada em torno de vasos cerebrais em pacientes com ataxia cerebelar, sendo que a deposição é mais pronunciada no cerebelo, ponte e medula (ABELE, 2002; COOKE, 1966; STAMNAES, 2010).

Experimentos realizados com animais demonstraram que a injeção intraventricular de soro de pacientes com ataxia cerebelar, assim como o monovalente clonal de anticorpo anti-tTG, provocam ataxia cerebelar em ratos. Estes achados comprovam que os anticorpos anti-tTG dos pacientes comprometem a função neuronal em áreas específicas do cérebro e que tal reação ocorre independente da ativação do sistema imune (BOSCOLO, 2010).

Curiosamente, Sdepanian (1999) demonstrou que muitos indivíduos apresentam sintomas da exposição ao glúten sem a presença de anticorpos, nem tampouco achatamento das vilosidades do intestino delgado, condição essa que tem sido descrita na literatura como sensibilidade não celíaca ao glúten (SNCG) (DAULATZAI, 2015).

De fato, a SNCG é uma das diversas desordens associadas ao consumo de glúten, que está recebendo cada vez mais atenção tanto pelos profissionais da área da saúde, quanto pela população em geral (ARAUJO, 2010).

Sapone e colaboradores (2010) definem como sensíveis ao glúten (SG) os indivíduos com testes alérgicos negativos para o trigo ou de sorologia negativa para DC (anti-EMA e/ou anti-tTG), que não apresentam deficiência de IgA, com histopatologia duodenal normal mas com sintomas clínicos semelhantes aos da DC e da alergia ao glúten e que apresentem melhora dos sintomas ao excluírem o glúten da dieta, se possível sem saber que o fizeram, para evitar um possível efeito placebo da intervenção dietética.

A fisiopatologia da SNCG parece estar envolvida com a resposta do sistema imune inato, mas não com o sistema imune adaptativo.

Em condições fisiológicas, o primeiro contato entre os antígenos alimentares e o sistema imune do intestino do indivíduo ocorre a partir da atuação de células apresentadoras de antígenos, principalmente as células dendríticas, que se sensibilizam com o conteúdo intraluminal e promovem tolerância aos antígenos alimentares, deixando o indivíduo livre de doenças (CASTELLANETA, 2006; RÁKI, 2006).

A manutenção da tolerância oral aos alimentos requer alta diferenciação e maturação, tanto do epitélio quanto das células imunes e uma pequena perturbação deste estado de equilíbrio pode culminar em doenças. Embora os estudos na área ainda sejam escassos, foi sugerido que fragmentos não digeridos ou mal digeridos da gliadina podem afetar uma ampla variedade de funções celulares, inclusive a tolerância oral aos alimentos (SAPONE, 2012).

A introdução precoce de gliadina foi recentemente associada ao aumento do risco de reações autoimunes em cultura de células humanas (ZIEGLER, 2003).

As células intestinais são ligadas entre si por meio da expressão de proteínas que compõe a junção de oclusão, ou “tight junctions”, por exemplo, a ocludina e as claudinas. Essas proteínas desempenham um importante papel na regulação da permeabilidade intestinal e no desenvolvimento da resposta imune local no intestino (TSUKITA, 2000).

A zonulina é uma importante proteína envolvida na modulação da permeabilidade paracelular, expressa na mucosa do intestino delgado, na presença de estímulos como antígenos alimentares, inclusive o glúten ou bactérias (FASANO, 2012).

O epitélio íntegro é impermeável a essas macromoléculas, enquanto que na DC observa-se um aumento da permeabilidade intestinal e alterações na expressão das proteínas que promovem a junção entre os enterócitos, comprometendo a barreira intestinal (FASANO, 2011; SCHUMANN, 2012).

Sapone e colaboradores (2011) avaliaram a expressão das “tight junctions” e a manutenção da permeabilidade intestinal em indivíduos saudáveis, celíacos e indivíduos sensíveis ao glúten. A permeabilidade intestinal, a expressão de claudina-1 e zonulina-1 não foram diferentes entre os celíacos e os sensíveis ao glúten, porém, os últimos apresentaram uma maior expressão de claudina-4, associada com o aumento da expressão de Toll-like receptor-2 e uma redução de células T regulatórias, quando comparado aos demais grupos.

Os indivíduos sensíveis ao glúten não apresentaram um aumento da expressão de genes envolvidos com a produção de células do sistema imune adaptativo no intestino, como IL-6, IL-21 e interferón γ . Estes achados sugerem uma importante participação do sistema imune inato, sem envolvimento do sistema imune adaptativo, na fisiopatologia da sensibilidade não celíaca ao glúten (SAPONE, 2012).

Estudos *in vitro* sugerem que os inibidores de amilase-tripsina (ATIs) do trigo possam desempenhar um papel importante como desencadeadores da resposta imune inata em indivíduos sensíveis ao glúten. Os ATIs do trigo são uma família de mais de 17 proteínas, altamente resistentes à proteólise intestinal. Eles são conhecidos por serem os principais alérgenos responsáveis pela asma do padeiro, um tipo de alergia ao glúten, que envolve principalmente sintomas respiratórios. Evidências preliminares sugerem que, a adição de ATIs a monócitos derivadas de células dendríticas estimula a liberação de IL-8 de uma forma dose-dependente (SCHUPPAN, 2015).

Biesiekierski et al. (2011), em estudo clínico randomizado duplo-cego em humanos, mostrou que o grupo placebo apresentou os escores de gravidade de dor, satisfação com a consistência das fezes e cansaço significativamente menores quando comparado ao grupo que consumiu glúten. Além disso, os autores não obtiveram evidência de inflamação intestinal, lesão, ou DC latente que justificasse a piora dos sintomas causada pelo glúten.

Sendo assim, este estudo corrobora a tese de que a SNCG faz parte do espectro de distúrbios relacionados ao glúten, conforme achados de estudos realizados a mais de 30 anos (COOPER, 1980).

Os sintomas da SNCG incluem obstipação intestinal, diarreia, distensão abdominal, cólicas, queda de cabelo, anemia persistente, osteoporose, osteopenia, unhas fracas, fadiga, dores musculares, enxaqueca, dificuldades de concentração, depressão, adormecimento de membros e dores articulares. Tais sintomas aumentam o risco de complicações metabólicas e impactam negativamente na qualidade de vida do indivíduo (CZAJA-BULSA, 2015; GUANDALINI, 2015).

3 JUSTIFICATIVA

O aumento da incidência de doenças crônicas não transmissíveis, tais como a obesidade, a síndrome metabólica, a hipertensão, as dislipidemias é uma realidade observada tanto na população brasileira, como na população mundial. Tal quadro gera extensos prejuízos na qualidade de vida dos portadores e seus familiares e altos investimentos do setor público em serviços, atendimentos e medicamentos utilizados na terapia dessas patologias.

O grande interesse da população pelos componentes alimentares que interferem na quantidade de gordura corporal, na prevenção e tratamento das doenças crônicas não transmissíveis, o interesse da mídia na divulgação desses achados e, principalmente o impacto dessas informações nas estratégias de mercado e movimentação financeira nas indústrias de alimentos, de suplementos e farmacêutica norteiam modificações dos hábitos alimentares e no estilo de vida dos indivíduos.

Essas vertentes influenciaram não só no aumento da disponibilidade de produtos sem glúten nas prateleiras dos supermercados, mas também no aumento dos adeptos das dietas livres de glúten com objetivos diversos como tratamento de sintomas alérgicos ou de reações hipersensibilidade, mas principalmente perda de peso e redução da quantidade de gordura abdominal.

Já que a única condição que justifica a retirada do glúten da dieta é a DC, o desenvolvimento de estudos que investiguem o impacto da ingestão deste composto proteico em respostas metabólicas distintas é imprescindível para nortear estratégias de saúde e de conscientização da população.

Até onde sabemos, não há na literatura científica estudos clínicos randomizados em humanos que justifiquem a retirada do glúten em indivíduos não-celíacos, dada a dificuldade inerente de adesão dos participantes, questões éticas e custo elevado. Neste sentido, o uso de modelos animais pode ser uma boa alternativa para responder algumas perguntas experimentais quando o assunto é saúde humana.

Nosso estudo, portanto, pretende contribuir com uma questão ainda não respondida, qual seja, a de que a presença de glúten na dieta de ratos normais altera parâmetros como a ingestão alimentar, o ganho de massa corporal e alguns marcadores metabólicos.

4 OBJETIVOS

Os objetivos traçados para este trabalho estão descritos nos próximos itens.

4.1 Objetivo Geral

Avaliar se a ingestão de glúten altera a massa corporal, a ingestão alimentar e os perfis lipídico e glicêmico de ratos.

4.2 Objetivos específicos

- a) Avaliar a influência do glúten na ingestão alimentar;
- b) Mensurar o efeito da ingestão de glúten no ganho de massa corporal e no tecido adiposo branco;
- c) Analisar o impacto da ingestão de glúten sobre os níveis de colesterol não- HDL, colesterol total, colesterol HDL e triglicerídeos no sangue;
- d) Avaliar a influência da ingestão de glúten nos níveis séricos basais de glicose e insulina.

5 METODOLOGIA

A metodologia utilizada nessa dissertação está descrita nos próximos itens.

5.1 Animais

Neste experimento, foram utilizados 54 ratos machos Wistar, com idade de 25 a 30 dias, pesando entre 270 g a 350 g., provenientes do biotério central da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL – MG). Protocolo de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Animal da UNIFAL: 578/2014.

Para aclimatação, cinco dias antes do início do experimento, os animais foram separados em grupos de três e mantidos em caixas coletivas no Laboratório de Fisiologia da UNIFAL-MG, em temperatura de $23 \pm 2^\circ\text{C}$, sob regime de luz com ciclo claro-escuro de 12h (Luz 7:00 – 19:00h) e alimentados com ração controle AIN 93-G. Todos os animais receberam água e ração *ad libitum*.

5.2 Treinamento

Visando atenuar a influência de fatores estressantes no momento do experimento, os animais foram manipulados diariamente, com manobras utilizadas no procedimento experimental.

5.3 Grupos experimentais

Os animais foram divididos em três grupos de 18 animais cada, que diferiram entre si pelos diferentes tipos de ração consumida ao longo do experimento:

Grupo 1 (G1 → controle negativo) : dieta AIN-93 G padrão.

Grupo 2 (G2 → glúten 15%) : dieta AIN-93 G modificada com 15% do teor de proteína à base de glúten.

Grupo 3 (G3 → glúten 30%) : dieta AIN-93 G modificada com 30% do teor de proteína à base de glúten.

Para coleta e avaliação das variáveis, seis animais de cada grupo foram sacrificados após sete, quatorze e vinte e oito dias de tratamento, conforme ilustrado na figura 2.

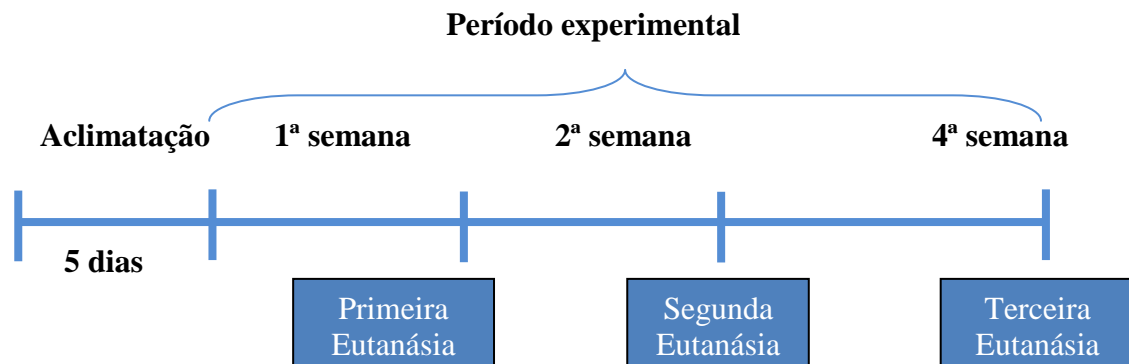


Figura 2 - Delineamento experimental.

Fonte: Do autor.

5.4 Dieta

A dieta foi elaborada no Laboratório de Fisiologia da UNIFAL-MG, de acordo com o protocolo preconizado por REEVES (1993).

A AIN 93-G é utilizada para roedores em fase de crescimento e as modificações nos grupos experimentais incluíram a substituição parcial da fonte proteica (TABELA 2).

Após a mistura dos ingredientes, a ração foi umidificada, peletizada manualmente e submetida à secagem em estufa de circulação de ar, a 60°C, por 18 horas. Finalmente, a ração foi conservada à -10° C e oferecida *ad libitum* aos animais, em temperatura ambiente.

Tabela 2 - Composição das dietas utilizadas durante o ensaio biológico

Ingredientes (g/ Kg)	Grupo 1 (G1)	Grupo 2 (G15%)	Grupo 3 (G30%)
Óleo de Soja	70	70	70
Celulose	50	50	50
AIN-93 Mix Minerais	35	35	35
AIN-93 Mix Vitaminas	10	10	10
L- Cistina	3	3	3
Bitartarato de Colina	2,5	2,5	2,5
Caseína (89%)	177	152,8	125,8
Glúten (82,6%)	-	29	58,1
Amido de Milho	397,1	392,3	390,2
Maltodextrina	145	145	145
Sacarose	110,4	110,4	110,4
TOTAL	1Kg	1 Kg	1 Kg

Fonte: Do autor.

O score químico é definido pelo teor do aminoácido essencial na fonte proteica avaliada, dividido pelo teor do aminoácido numa proteína padrão (FAO/WHO), considerada eficiente para promover o crescimento adequado do animal.

Uma proteína que apresenta escore químico maior que o valor 1,0 para todos os aminoácidos é considerada de alto valor nutricional, entretanto o aminoácido que apresentar escore químico menor que 1,0 é chamado aminoácido limitante.

Na elaboração das dietas experimentais, a caseína foi utilizada como fonte de proteína complementar, para corrigir possíveis deficiências de aminoácidos essenciais que pudessem interferir nos resultados das variáveis analisadas.

Conforme mostrado na Tabela 3, o score químico de aminoácidos das dietas experimentais foi analisado e de acordo com tal parâmetro concluiu-se que as fontes proteicas utilizadas são de alto valor biológico.

Tabela 3 - Score químico de aminoácidos das dietas experimentais (em mg/ g de proteína).

AMINOÁCIDO	Padrão FAO/WHO 2 a 5 anos	Dieta 15% Glúten				DIETA 30% Glúten			
		Caseína	Glúten	Total	EQ	Caseína	Glúten	Total	EQ
Fenilalanina + Tirosina	63	93,2	8,29	101,49	1,61	76,79	16,5	93,29	1,48
Histidina	19	16,1	3,02	19,2	1,00	13,29	6,04	19,33	1,00
Isoleucina	28	39,9	6,19	46,09	1,64	32,83	12,4	45,23	1,61
Leucina	66	79	10,8	89,08	1,34	65,1	21,6	86,7	1,31
Lisina	58	66,86	2,41	69,27	1,19	55,06	4,82	59,88	1,03
Metionina + Cisteína	25	25,61	2,23	27,84	1,11	21,09	4,47	25,56	1,02
Treonina	34	36,73	3,82	40,55	1,19	33,4	7,68	41,08	1,20
Triptofano	11	--	--	--	--	--	--	--	--
Valina	35	46,7	7,29	53,99	1,54	38,46	14,58	57,04	1,51

Fonte: Do autor.

5.5 Avaliação da ingestão alimentar

Para a avaliação da ingestão alimentar, os animais foram mantidos em caixas coletivas, com três animais por caixa, onde a ração peletizada foi oferecida à vontade.

A ração foi pesada diariamente e a ingestão alimentar cumulativa corrigida pela massa do animal (em g/ 100 g de massa corporal) determinada pela soma da ingestão alimentar diária, ao longo de cada semana do experimento.

5.6 Avaliação do ganho ponderal

Os animais foram pesados em balança analítica a cada dois dias, para controle da evolução da massa corporal.

A evolução da massa corporal dos animais foi expressa em gramas, pela diferença entre a massa do animal no final e no início do experimento (delta).

5.7 Coleta de sangue

O sangue foi coletado do tronco, após a decapitação, em tubos de separação com gel, mantidos sob gelo. O soro foi separado por centrifugação 1500g por 10 minutos e as alíquotas mantidas em freezer (-20°C) para análises hormonais.

Após centrifugação, o soro foi separado e utilizado para a determinação da glicemia de jejum e perfil lipídico.

5.8 Avaliação do tecido adiposo branco

Após a decapitação foi coletado o tecido adiposo branco periepididimal, que foi pesado em balança analítica e os resultado corrigido pela massa do animal e expresso em gramas por 100 gramas de massa corporal.

5.9 Avaliação da glicemia de jejum e do perfil lipídico

A glicemia de jejum, colesterol total, triglicerídeos e colesterol HDL foram determinadas no soro por método enzimático colorimétrico baseado na reação de Trinder, em equipamento da marca Labtest modelo Lab Max Plenno (BURTIS; ASHWOOD, 1999). A concentração de colesterol não HDL foi estimada pela Equação de Friedewald.

5.10 Avaliação da insulina

Para realização do ensaio de insulina foi utilizada uma placa com 96 poços lavada por 3 vezes com solução Wash Buffer 10%. Foi pipetado 10 µL de solução de bloqueio nos poços

da amostra e 10µL de Matrix Solution nos poços da solução padrão, controle de qualidade e no branco.

Na sequência, foram pipetados 10 µL de amostra, dos pontos da curva-padrão e do controle de qualidade (QC1 e QC2) em seus respectivos poços, aos quais foram adicionados mais 80 µL do anticorpo de detecção.

Após 2 horas de incubação em temperatura ambiente, o conteúdo dos poços foi aspirado e a placa lavada por 3 vezes. Após isso, foi pipetado 100 µL de enzyme Solution seguido de incubação por 30 minutos, em temperatura ambiente e lavagem da placa por 6 vezes.

Finalmente, foi pipetado 100 µL de Substrate solution e a placa levada à incubação por 15 minutos e após a remoção da mesma foi adicionado 100 µL de Stop Solution. O monitoramento da reação colorimétrica se deu em leitor de placas a um comprimento de onda de 405 nm. O kit comercial disponível utilizado para a dosagem foi o EZRMI-13K, da Millipore.

5.11 Cálculo do HOMA IR

O HOMA IR (Homeostasis model assessment) é um modelo matemático desenvolvido por Matthews e colaboradores (1985) que visa traduzir a sensibilidade à insulina por meio das aferições da glicemia e da insulinemia de jejum.

Para o cálculo do HOMA IR foi realizada a conversão da unidade de medida para Uu/ml, à partir do resultado expresso em ng/ml na análise descrita no item anterior, dividindo por 0,0347. Assim como os valores de glicemia em mg/dl foram multiplicados por 0,0555 para obtenção dos valores em mMol/L.

Após a conversão os resultados foram inseridos na seguinte fórmula:

$$HOMA-IR = Glicemia (mMol/L) \times Insulina (uU/mL) \div 22,5$$

5.12 Análise estatística

Todos os resultados obtidos nestes estudos foram expressos como média \pm EPM. Para a comparação entre grupos foi feita a análise de variância de uma via (one-way ANOVA) seguida do pós-teste de Newman-Keuls, quando apropriado. Valores de $p < 0.05$ foram considerados como significantes.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados encontrados no estudo estão descritos nos tópicos a seguir, bem como as referências bibliográficas que deram suporte para discussão dos dados.

6.1 Ingestão alimentar

Não foram observadas diferenças significativas no consumo cumulativo de ração nos animais tratados com glúten (G15% e G30%) quando comparados ao grupo controle, conforme observado na Figura 3.

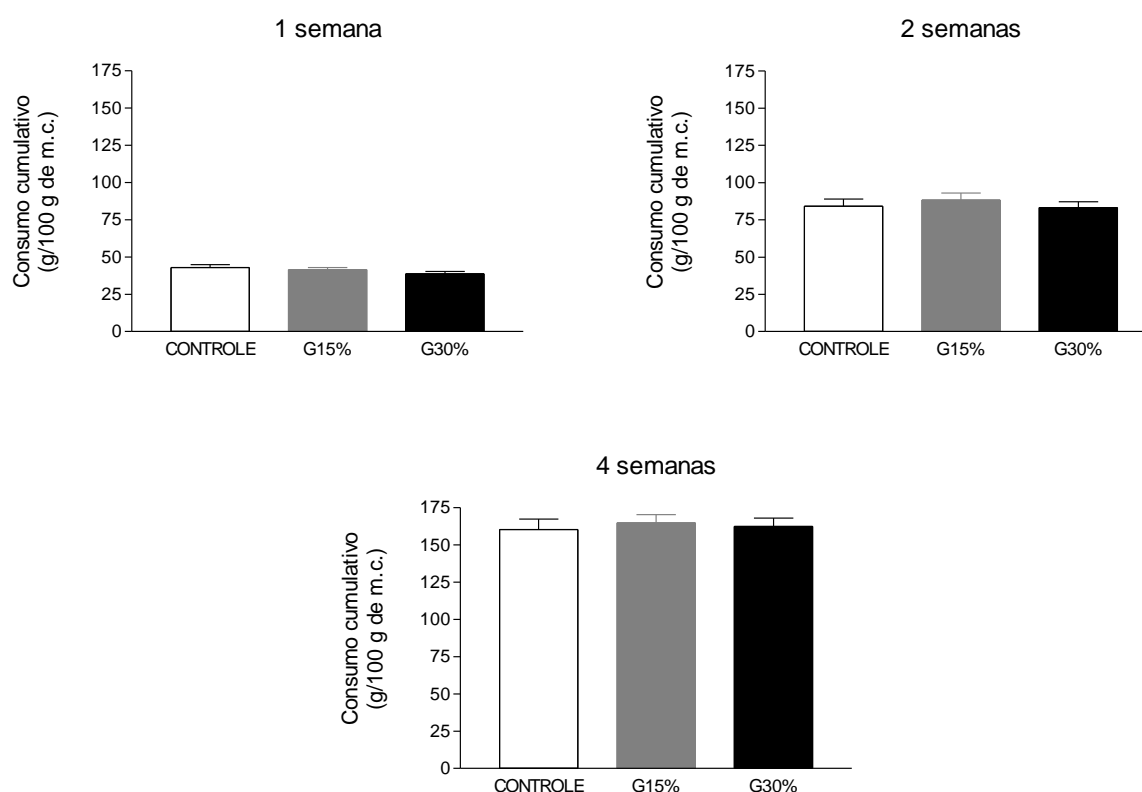


Figura 3 - Consumo cumulativo de ração, em gramas por 100 gramas de massa corporal, de ratos alimentados com ração contendo glúten durante 1, 2 e 4 semanas em comparação aos seus respectivos controles. (m.c., massa corporal. g, gramas; G15%: glúten 15%; G30%: glúten 30%. Análise estatística: One-way ANOVA seguido do pós-teste Neuman-Keuls.

Fonte: Do autor.

Estudos têm demonstrado que a digestão enzimática do glúten gera peptídeos semelhantes estruturalmente às endorfinas, sendo por isso, chamados de exorfinas

(BAKALKIN, 1992; FUKUDOME, 1997; GLASS, 1999; ZIOUDROU, 1979;). Tais estudos geraram as primeiras evidências que fundamentaram a hipótese de que, talvez, tais peptídeos pudessem alterar certas funções orgânicas, tais como a ingestão alimentar.

Já está bem estabelecido que as exorfinas C-7 e GD-7 são encontradas em grandes concentrações no sangue e na urina de pacientes com autismo e esquizofrenia e também foi encontrada no líquido cérebro espinhal de mulheres com depressão pós- parto (CADE, 2000; LINDSTROM, 1990; REICHEL, 1994; SUN; CADE, 1999;). Recentemente, alguns achados experimentais sugerem que as exorfinas poderiam modular a atividade de neurônios em áreas do sistema nervoso central envolvidas com o controle da ingestão alimentar, já que os efeitos das exorfinas no organismo animal podem ser bloqueados pela administração prévia de naloxona, um antagonista opióide. Assim, as possíveis ações das exorfinas no organismo animal estariam intimamente ligadas à localização dos receptores opióides, amplamente distribuídos no sistema nervoso central, incluindo o hipotálamo e o trato gastrointestinal (DASHWOOD, 1985; GLASS, 1999).

Esta hipótese é reforçada pelo fato de que os opióides endógenos podem afetar a ingestão alimentar modulando a interpretação e integração de características sensoriais e emocionais do alimento, bem como as informações de demanda energética geradas em diferentes áreas do sistema nervoso central (FANCIULLI, 2006; FANCIULLI, 2007; GLASS, 1999).

Adicionalmente, existem evidências de interferências das exorfinas na modulação de certos hormônios orexígenos (indutores da ingestão) ou anorexígenos (inibidores da ingestão), como a leptina, grelina, insulina, adiponectina e os glicocorticoides, embora os estudos na área ainda sejam escassos e inconclusivos.

Por exemplo, Fukudome e cols. (1995) demonstraram que a administração oral prévia da exorfina B5 em ratos potencializou a secreção de insulina pós-prandial, efeito este também observado pela administração intravenosa da exorfina A5. Os autores desse estudo sugeriram que as exorfinas poderiam modular diretamente a secreção de insulina pelo pâncreas. Apesar da escassez de estudos nessa área, do ponto de vista fisiológico sabe-se que uma secreção exagerada de insulina pós-prandial está envolvida com um retorno antecipado glicemia aos valores basais ou até mesmo uma hipoglicemia rebote, o que levaria em último caso a uma frequência maior de procura pelo alimento. No entanto, não há estudos posteriores relacionando secreção de insulina com as exorfinas.

Em outro estudo, foi demonstrado que a administração intracerebroventricular de exorfina B5 em ratos aumentou a secreção de prolactina, efeito este abolido pela naloxona

(FANCIULLI, 2002). A prolactina parece estar envolvida diretamente no controle da ingestão alimentar, já que ratas lactantes apresentam níveis plasmáticos elevados de prolactina e menores níveis de leptina e insulina, o que aumentaria a sensibilidade hipotalâmica a fatores orexígenos como a grelina e o neuropeptídeo Y e aumentaria a ingestão alimentar, garantindo a produção de leite num período de elevada demanda energética (WOODSIDE, 2000).

Jönsson e colaboradores (2015) apontaram que a presença de produtos da digestão do glúten, pela ação da tripsina e da pepsina, é capaz de impedir a ligação da leptina ao seu receptor, bloqueando seu efeito no organismo. Este resultado remete ao quadro de resistência leptínica comumente encontrado em indivíduos obesos com níveis séricos elevados de leptina.

A leptina é um polipeptídeo secretado pelo tecido adiposo branco, com níveis séricos proporcionais a quantidade de tecido adiposo do indivíduo. A concentração sanguínea de leptina funciona como um marcador de adiposidade para o cérebro, atuando em receptores específicos localizados no soma de neurônios do núcleo arqueado do hipotálamo (ZHOU, 2013).

Essa adipocina exerce importante papel da regulação da saciedade, no controle do peso e no equilíbrio energético. Muitos obesos apresentam um alto nível de leptina circulante, em um possível quadro de resistência à leptina, definido com uma redução da habilidade da leptina de suprimir o apetite e controlar o ganho de peso, quadro considerado como fator de risco para sobrepeso e obesidade, consequentemente associado a diversas desordens metabólicas como dislipidemias, doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral, resistência à insulina e diabetes do tipo 2 (PAN, 2014).

Um ponto importante a ser elucidado é se os produtos da digestão do glúten no trato gastrointestinal são absorvidos, transportados pela circulação sistêmica e acessam áreas cerebrais protegidas pela barreira hemato-encefálica. Nesse sentido, os dados da literatura ainda são escassos e inconclusivos, embora as exofinas A5 e B5 do glúten tenham sido encontradas no líquor de ovelhas (FANCIULLI, 2006; FANCIULLI, 2007).

A gliadorfina é um produto da digestão incompleta da gliadina, que também induziu efeitos similares aos opióides, quando aplicada por via intra-venosa em ratos (SUN ; CADE, 2003). Entretanto, a gliadorfina é composta por sete aminoácidos (Tyr-Pro-Gln-Pro-Gln-Pro-Phe) e, por isso, não pode ser absorvida no intestino, pelo fato do peptídeo intestinal transportador Pep T1 carrear apenas di e tri-peptídeos e não haver relatos de transportadores intestinais para peptídeos maiores (GILBERT, 2008). Dessa forma, a gliadorfina não pode ser encontrada intacta na circulação sanguínea em humanos e, portanto é incapaz de alcançar e provocar algum efeito sobre as células do sistema nervoso central (BROUNS, 2013).

Entretanto, segundo Shimizu e Ok Filho (2007), além de utilizar transportadores intestinais, os peptídeos ainda podem ser transportados no epitélio da mucosa intestinal por duas vias: absorção paracelular e transcitose. O primeiro envolve a passagem do peptídeo no espaço entre as células intestinais, esta passagem é limitada por junções, que medeiam a adesão célula-célula e impedem a difusão de moléculas, através do epitélio intestinal entre células adjacentes (GANONG;BARRETT, 2005; SCHILLER, 2014; SHIMIZU, 2010). Neste caso, os peptídeos podem atravessar o epitélio por processos ativos ou passivos (ADSON, 1994; PAPPENHEIMER, 1994; SATAKE, 2002). Já a transcitose é um mecanismo passivo em que um peptídeo é invaginado pela membrana celular, atravessa a célula e então, é translocado através da membrana, em um processo inverso (SAI, 1998; SCHILLER, 2014; SHIMIZU, 1997;).

Adicionalmente, uma condição de desequilíbrio orgânico, conhecida como síndrome de hipermeabilidade intestinal, descrita em diversas doenças como autismo, alergia, fibromialgia, asma e distúrbios da pele, favorece a absorção de macromoléculas impermeáveis à mucosa intestinal em condições fisiológicas normais (De MAGISTRIS, 2010; GOEBEL, 2008; HIJAZI, 2004; JACKSON, 1981 ; PIKE, 1986).

O epitélio intestinal normalmente provém uma barreira efetiva contra macromoléculas, produtos do metabolismo ou constituintes das bactérias como o LPS (lipopolissacarídeo) e os antígenos alimentares, mas um pequeno percentual pode atravessar as proteínas de adesão, ou tight junction (ODENWALD; TURNER, 2013).

As “tight junctions” intestinais são selectivamente permeáveis e a permeabilidade intestinal pode estar aumentada em condições fisiológicas, como em resposta a nutrientes luminiais, ou em condições patológicas por estímulos de células imunes da mucosa e citocinas pró - inflamatórias do sistema nervoso entérico ou de agentes patogênicos (ODENWLAD; TURNER, 2013).

O comprometimento da função intestinal tem sido associado a uma variedade de condições clínicas, tanto intestinais quanto sistêmicas. Diversos estudos apoiam um modelo de correlação, onde os ciclos de aumento da permeabilidade intestinal promovem ativação do sistema imune intestinal, e subsequente perda de barreira imunológica, contribuindo com a progressão da doença. Embora os dados disponíveis na literatura sejam controversos, com relação à reconstituição da integridade intestinal e a melhora da doença, este quadro é conhecido como “Síndrome da hiperpermeabilidade intestinal” (ODENWLAD;TURNER, 2013).

Esses dados reforçam a ideia de que condições fisiológicas ou patológicas do animal interferem na absorção e na ação das exorfinas e que, embora sua ação pareça estar ligada à atividade de receptores opióides, a cascata de reações que antecede essa ligação exerce papel fundamental na resposta gerada, deixando a relação entre a presença de exorfinas e o controle da ingestão alimentar ainda pouco elucidada.

Embora nossos resultados não mostrem um efeito da presença de glúten na dieta sobre a ingestão cumulativa de ração, não se pode descartar a hipótese de uma ação direta das exorfinas sobre o comportamento alimentar. É possível que o tempo de exposição dos animais à dieta utilizado em nossos experimentos tenha sido insuficiente, apesar das diferenças temporais inerentes a cada espécie. Ainda não sabemos, a partir da análise de amostras de sangue, se tais peptídeos derivados da digestão do glúten no trato gastrointestinal podem alcançar a circulação sistêmica e, nem tampouco, interagir com receptores opióides localizados em áreas hipotalâmicas dentro da barreira hemato-encefálica. Se comprovado, este seria um resultado importante para a elaboração de um mecanismo a partir do qual as exorfinas podem afetar o comportamento alimentar.

6.2 Massa Corporal

Como pode ser observado na Tabela 4, não houve diferença significativa da massa corporal dos animais após o período de adaptação, controlando assim possíveis interferências pré-experimentais na interpretação dos resultados.

O ganho de massa corporal foi avaliado em nosso estudo, por meio da variação da massa ao longo do experimento e pela quantidade do tecido adiposo branco periepididimal e não foram observadas diferenças significativas, conforme ilustrado na Figura 4 e 5.

Tabela 4 - Média da massa dos animais (em gramas) após o período de adaptação \pm desvio padrão (DP). G15%: glúten 15%; G30%: glúten 30%. Análise estatística: One-way ANOVA seguido do pós-teste Neuman-Keuls ($P > 0,05$).

Grupo	Média \pm DP		
	1 Semana	2 semanas	4 semanas
Controle	298,5 \pm 23,47	270 \pm 30,8	318 \pm 31,83
G15%	297,5 \pm 27,03	290 \pm 36,2	285,5 \pm 21,52
G30%	276,8 \pm 24,11	315,8 \pm 36,5	315,3 \pm 33,23

Fonte: Do autor.

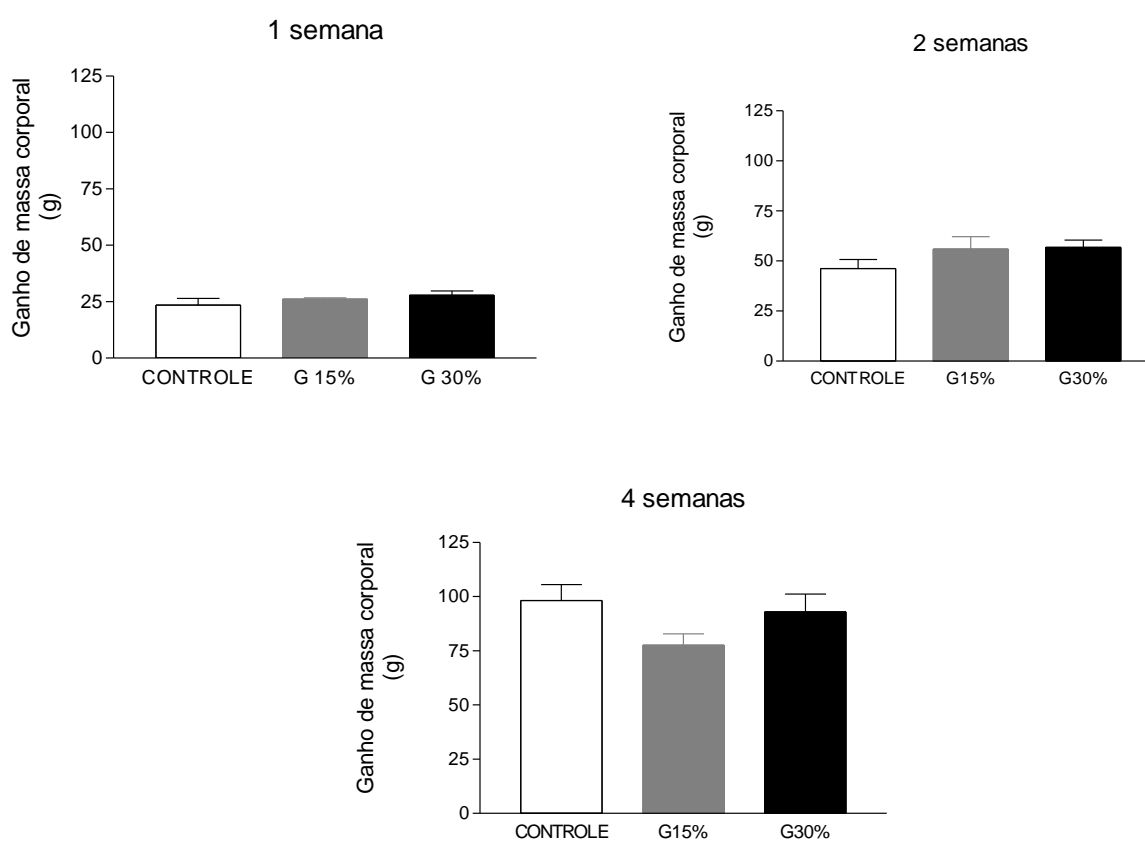


Figura 4 - Ganho de massa corporal, em gramas, de ratos alimentados com ração contendo glúten durante 1, 2 e 4 semanas em comparação aos seus respectivos controles. G gramas; G15%: glúten 15%; G30%: Glúten 30%. Análise estatística: One-way ANOVA seguido do pós-teste Neuman-Keuls.

Fonte: Do autor.

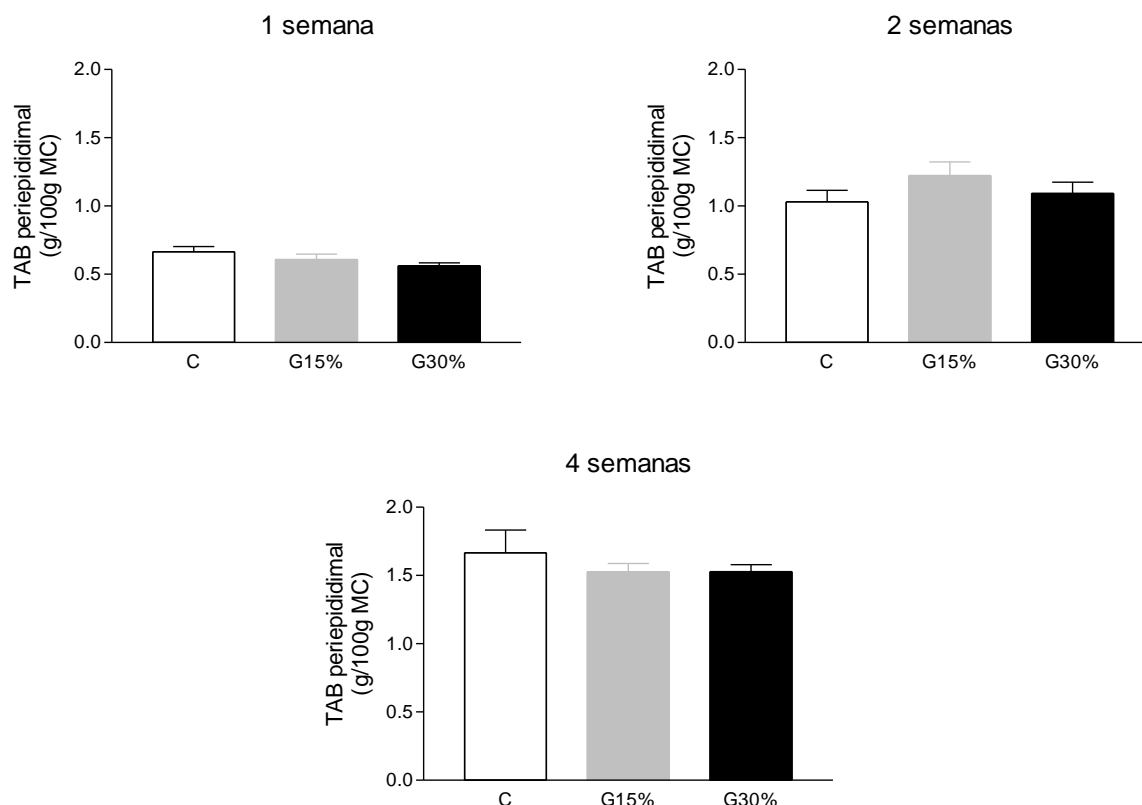


Figura 5 - Quantidade de tecido adiposo branco peri-epididimal (TAB), em g/100 g de massa corporal, de ratos após 1, 2 e 4 semanas de dieta contendo glúten. C: controles; G15%: 15% de glúten e G30%: 30% de glúten. Análise estatística: One-way ANOVA seguido do pós-teste Neuman-Keuls.

Fonte: Do autor.

A massa corporal é constituída por um aglomerado de ossos, músculos, gorduras e outros tecidos (McARDLE, 1990). Bioquimicamente, é formada por água, proteínas, minerais e lipídios (MALINA; BOUCHARD, 1991) e anatomicamente é formada por massa muscular, gordura, massa óssea e massa residual (POLLOCK; WILMORE, 1993). Fatores como crescimento, envelhecimento, alimentação, exercício físico e doenças promovem variações na massa corporal (MALINA; BOUCHARD, 1991).

Reconhecido primariamente como um grande reservatório energético do organismo, sob a forma de triacilgliceróis, com funções de isolante térmico e amortecedor de choques mecânicos (GARCIA; CHAVES, 2001), nos últimos anos, o tecido adiposo branco passou a ser reconhecido também como um tecido endócrino importante para o controle da homeostase energética e como fonte de sinais inflamatórios no organismo (COELHO, 2013; HAJER, 2008; MAURY, 2010; OTTAVIANI, 2011; RIBEIRO FILHO, 2006; SAELY, 2012; ZHANG, 1994).

O adipócito, unidade funcional do tecido adiposo, não somente tem sua função modulada por diversos hormônios como a insulina, as catecolaminas e o cortisol, mas também possui atividade secretora para diversas substâncias e hormônios, participando de maneira

integrada com outros tecidos na regulação do balanço energético e da produção de citocinas inflamatórias. Algumas substâncias produzidas pelo adipócito como a leptina, adiponectina e o fator de necrose tumoral tipo alfa (TNF-alfa) entre outras são importantes na sensibilidade tecidual à insulina (GALIC, 2010). Em indivíduos obesos, esse tecido aumenta a capacidade de síntese de moléculas com ação pró-inflamatória (denominadas adipocitocinas ou adipocinas), como a enzima óxido nítrico sintase induzível (iNOS), o fator de transformação do crescimento-beta (TGF- β), a proteína quimiotática para monócitos (MCP-1), a molécula de adesão intracelular solúvel (sICAM), o angiotensinogênio, o inibidor-1 do ativador do plasminogênio (PAI-1), o TNF- α , a interleucina-6 (IL-6), a leptina e a proteína C reativa (PCR) (BULLO, 2007; SHAH, 2008).

Apesar de não existirem critérios diagnósticos específicos, sabe-se que o estado de inflamação crônica subclínica provoca lesão tissular incipiente por meio da ativação em longo prazo do sistema imune inato, podendo causar posterior manifestação de doenças crônicas não transmissíveis, como as cardiovasculares, o diabetes melito, a obesidade, o câncer, entre outras. O mecanismo pelo qual estes mediadores pró-inflamatórios levam à manifestação dessas doenças parece envolver a atenuação da atividade insulínica, mobilização de gorduras, disfunção endotelial e o estresse oxidativo, com reflexos iniciais sobre os marcadores do perfil lipídico e glicêmicos (LAHOZA, 2007).

Vislumbrando tais fatos, a identificação dos componentes alimentares que interferem tanto no controle da ingestão alimentar, quanto na massa corporal do indivíduo são de suma importância no norteamo de ações de saúde coletiva, redução da incidência de doenças crônicas não transmissíveis e esclarecimento de paradigmas estabelecidos pela indústria de alimentos ou pela mídia, que alimentam proibições e restrições alimentares desnecessárias.

Soares et al. (2013) avaliaram se a presença de glúten na dieta alterava o ganho de peso de camundongos obesos tratados com dieta hiperlipídica. Os autores observaram que após 8 semanas de tratamento, camundongos alimentados com dieta contendo glúten apresentaram um ganho de peso e adiposidade visceral maior que seus controles. No entanto, este estudo teve uma variável a mais, que foi a dieta rica em gordura, um modelo clássico para induzir obesidade em roedores de laboratório.

Neste sentido, nosso estudo é inédito, pois, nossos ratos foram alimentados com dieta normal e não se tornaram obesos. O intuito de trabalhar com animais normais é que a obesidade por si só já altera uma série de marcadores inflamatórios que sabidamente modulam a ingestão alimentar e o metabolismo do tecido adiposo (NUÑES, 2013; VELLOSO, 2011;).

Nossos dados corroboram os encontrados por Freire (2015) e colaboradores, que observaram maior ganho de peso e acréscimo do tecido adiposo subcutâneo em camundongos que receberam glúten, associado tanto a uma dieta com alto percentual de gordura (*high fat* ou *HF*) ou uma dieta padrão, quando comparados aos seus respectivos controles.

Segundo os autores, os efeitos da ingestão de glúten nesses marcadores estão relacionados à redução da expressão de proteína desacopladora de elétrons (UCP-1) no tecido adiposo subcutâneo dos camundongos alimentados com dieta HF ou controle, contendo glúten, assim como acontece no tecido adiposo marrom daqueles tratados somente com a dieta HF. A análise da calorimetria indireta apontou menor consumo de oxigênio pelos animais tratados com glúten.

O acréscimo do glúten à dieta, também reduziu a adiponectina, a expressão de PPAR- γ , de PPAR- α e a lipase hormônio sensível, em cultura de adipócitos de camundongos alimentados com dieta HF e aumento a expressão de IL-6 naqueles alimentados com dieta controle (FREIRE, 2015).

A adiponectina é uma adipocina com propriedades anti-inflamatórias, que melhora a sensibilidade à insulina e é encontrada em baixas concentrações em indivíduos obesos (REIS, 2010). A expressão de PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) exerce um importante papel no metabolismo lipídico e glicêmico do indivíduo. Agonistas de PPAR- α aumentam a oxidação de lipídeos e melhoram a sensibilidade à insulina, enquanto agonistas de PPAR- γ diminuem os níveis intracelulares de Acetil CoA e malonil CoA e aumentam a oxidação de gorduras (FURUHASHI, 2002; LEE, 2011; YOUNG, 2001;). Por fim, a oxidação de gorduras é estimulada via aumento da síntese de CPT-1 (carnitina palmitoil transferase), o que permite um acréscimo no influxo de ácidos graxos na mitocôndria (ABRANCHES, 2011). Já a lipase hormônio sensível é uma enzima com atividade lipolítica, que confere ao adipócito a capacidade de realizar a quebra dos triacilgliceróis, liberando glicerol e ácidos graxos livres na circulação (FONSECA-ALANIZ, 2006).

Os apelos mercadológicos e os benefícios apontados pela indústria de alimentos, os famosos (grandes formadores de opinião) que relatam ter excluído o glúten da dieta com uma lista intensa de benefícios, o impacto das reportagens divulgadas nas revistas de grande circulação influenciam as escolhas alimentares de um grande número de indivíduos que excluíram o glúten da dieta, por considerarem os alimentos “gluten free” opção mais saudável, do que suas versões convencionais, evento que impactou economicamente na venda desses tipos de alimentos. Somente nos Estados Unidos, estimou-se que o mercado de

alimentos e bebidas sem glúten movimentou em 2010 cerca de 2,6 bilhões de dólares (PACKAGED, 2011).

No entanto, os estudos que avaliaram os efeitos da retirada do glúten na redução da massa corporal em humanos, embora escassos, não apontam nenhum efeito positivo dessa estratégia extremamente difundida e praticada pela população em geral (BROUNS, 2013; MARCASON, 2011).

6.3 Perfil lipídico

As lipoproteínas permitem a solubilização e o transporte dos lípidos, que são substâncias geralmente hidrofóbicas, no meio aquoso plasmático. Segundo Xavier (2013), existem quatro grandes classes de lipoproteínas, separadas em dois grupos:

- a) As ricas em triglicerídeos (TGL), maiores e menos densas, representadas pelos quilomícrons, de origem intestinal, e pelas lipoproteínas de densidade muito baixa ou very low density lipoprotein (VLDL-c), de origem hepática;
- b) As ricas em colesterol, incluindo as de densidade baixa ou low density lipoprotein (LDL-c) e as de densidade alta ou high density lipoprotein (HDL-c).

Existe ainda uma classe de lipoproteínas de densidade intermediária ou intermediary density lipoprotein (IDL) e a lipoproteína (a) [Lp(a)], que resulta da ligação covalente de uma partícula de LDL à apo (a), que embora não tenha uma função fisiológica conhecida, tem sido associada à formação e progressão da placa aterosclerótica em estudos *in vitro* e *in vivo* (ARMSTRONG, 1986; BOSTOM, 1996; NORWAK-GOTTLE, 1997).

O colesterol total (CT) é calculado a partir da soma do colesterol HDL e do colesterol não-HDL. O segundo é considerado um marcador de risco mais efetivo do que o LDL-c, principalmente nos casos de hipertrigliceridemia associada ao diabetes, à síndrome metabólica ou à doença renal (XAVIER, 2013).

Em nosso estudo, os ratos alimentados com dieta contendo glúten em qualquer concentração não apresentaram valores de colesterol total (Figura 6), colesterol HDL (Figura 7) e colesterol não-HDL (Figura 8) significativamente diferentes em comparação aos ratos do grupo controle. Em contrapartida, os níveis séricos de triglicerídeos foram significativamente maiores nos animais que receberam ração contendo 15% e 30% de glúten, por uma e duas

semanas, assim como aconteceu com os animais tratados com ração contendo 30% de glúten, após quatro semanas de exposição (FIGURA 9).

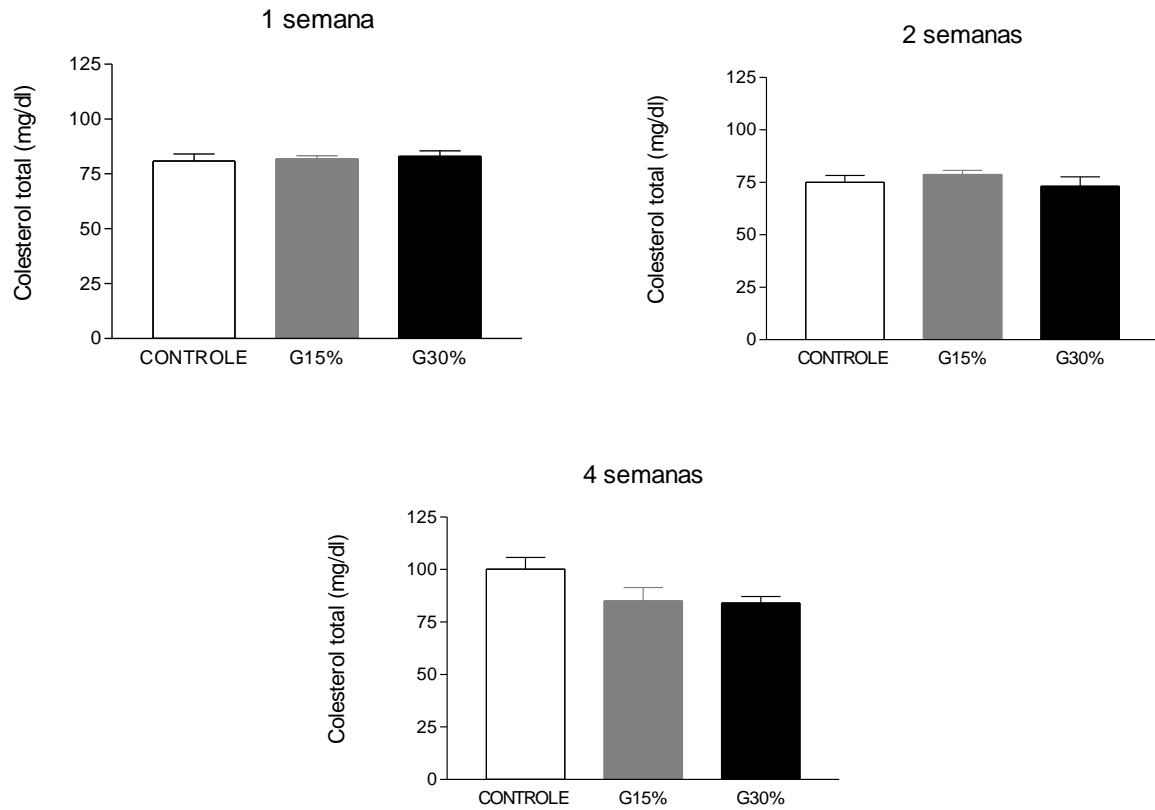


Figura 6 - Colesterol total de ratos alimentados com ração contendo glúten durante 1, 2 e 4 semanas em comparação aos seus respectivos controle. G15%: glúten 15%; G30%: glúten 30%. Análise estatística: One-way ANOVA seguido do pós-teste Neuman-Keuls.

Fonte: Do autor.

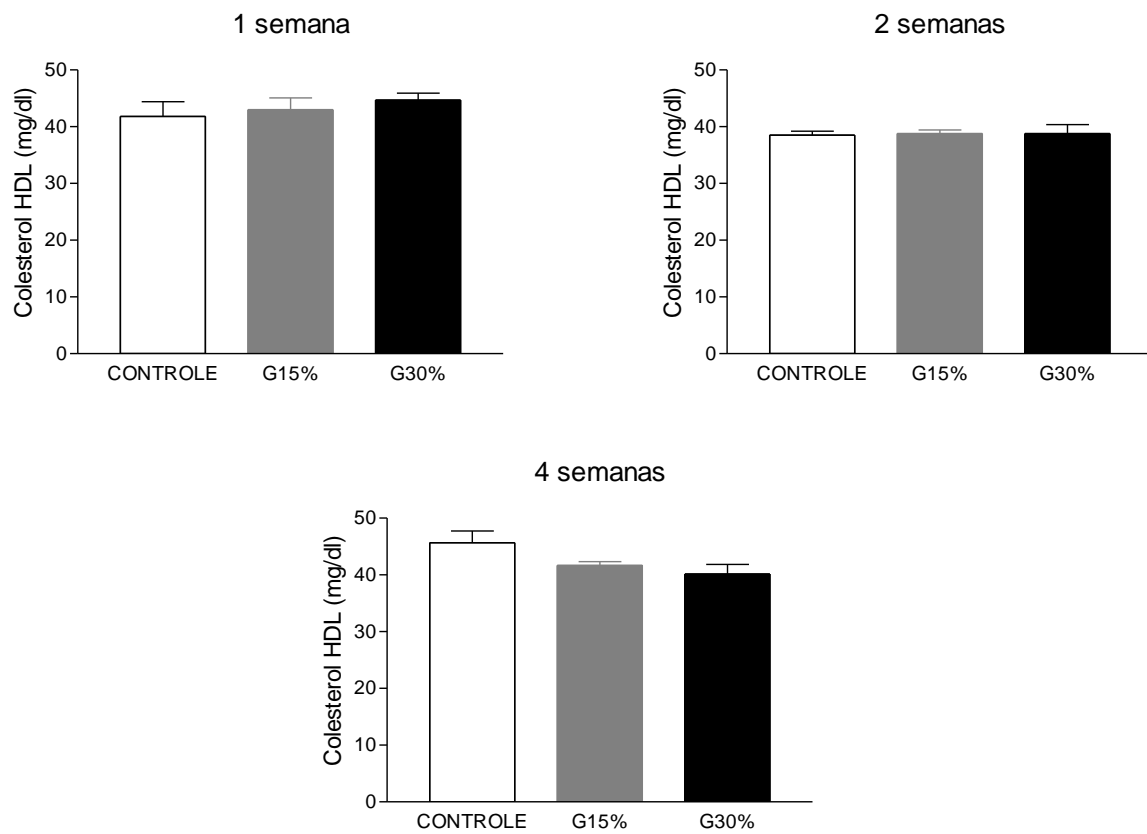


Figura 7 - Colesterol HDL de ratos alimentados com ração contendo glúten durante 1, 2 e 4 semanas em comparação aos seus respectivos controles. G15%: glúten 15%; G30%: glúten 30%. Análise estatística: One-way ANOVA seguido do pós-teste Neuman-Keuls.

Fonte: Do autor.

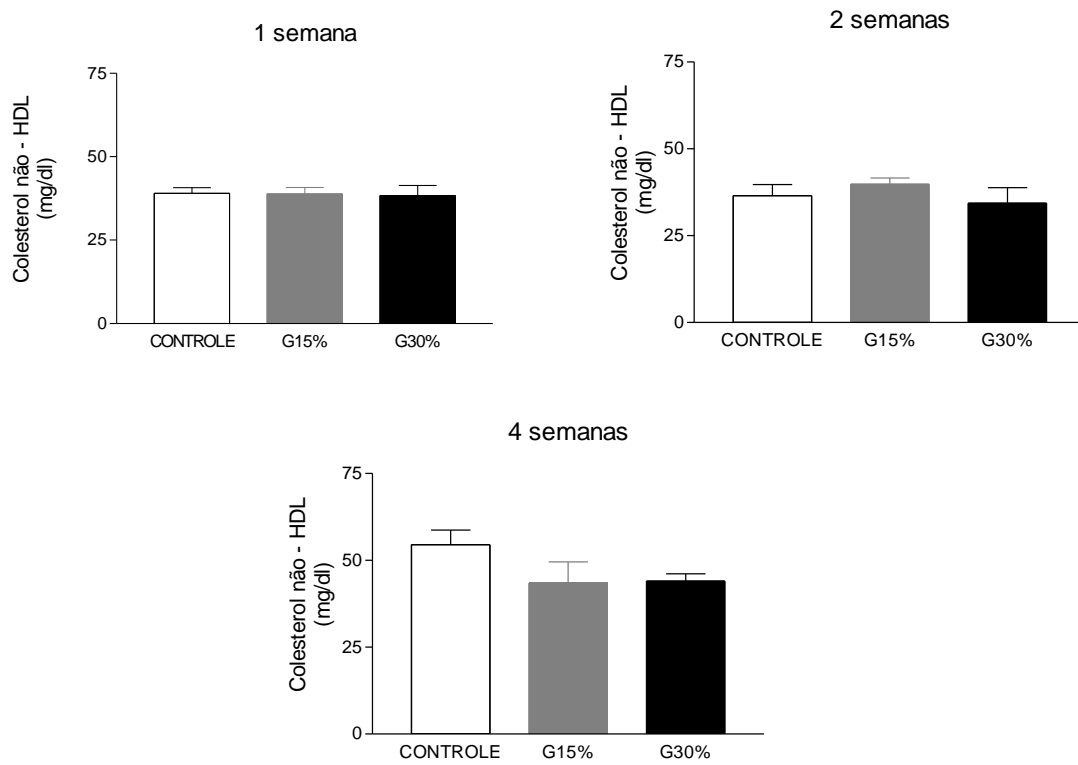


Figura 8 - Colesterol não - HDL de ratos alimentados com ração contendo glúten durante 1, 2 e 4 semanas em comparação aos seus respectivos controles. G15%: glúten 15%; G30% Análise estatística: One-way ANOVA seguido do pós-teste Neuman-Keuls.

Fonte: Do autor.

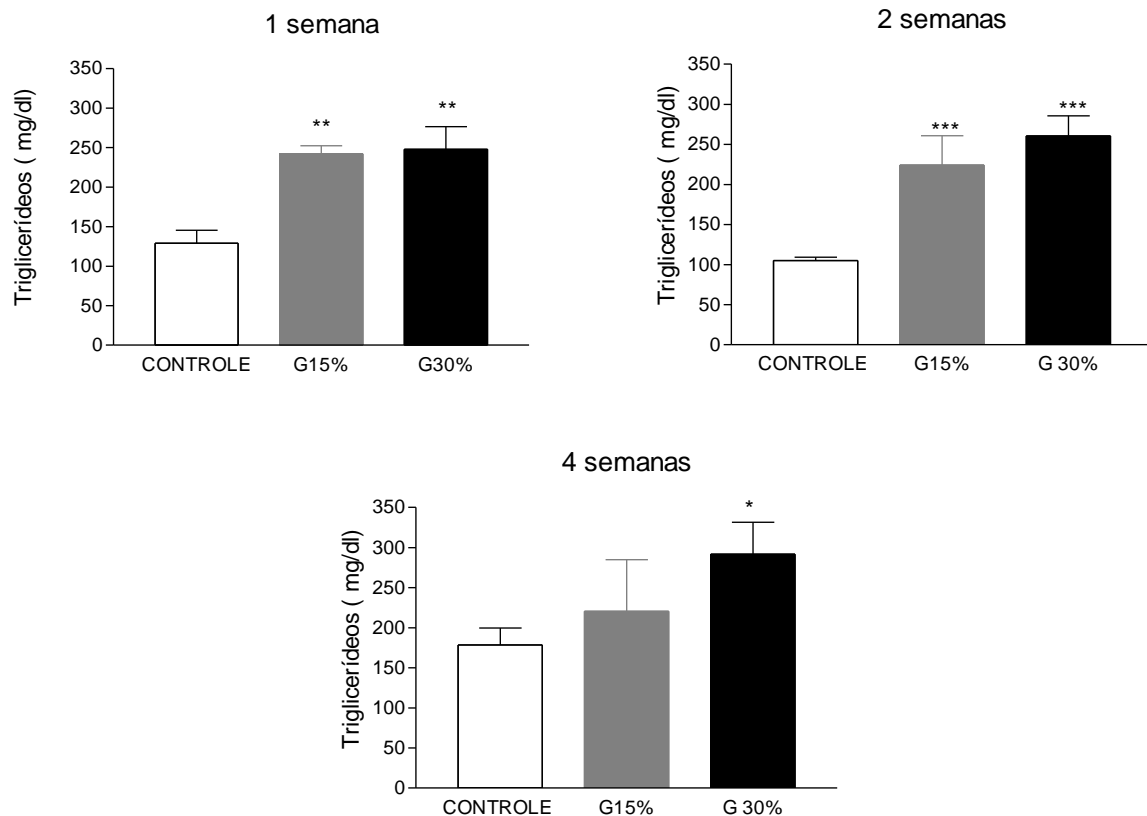


Figura 9 - Níveis séricos de triglicerídeos de ratos alimentados com ração contendo glúten durante 1, 2 e 4 semanas em comparação aos seus respectivos controles. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ *** $P < 0,001$ quando comparado ao grupo controle. C: controle; G15%: glúten 15%; G30%: glúten 30%. Análise estatística: One-way ANOVA seguido do pós-teste Neuman-Keuls.

Fonte: Do autor.

As lipoproteínas VLDL, IDL e LDL são responsáveis pelo transporte de lipídeos de origem hepática. As VLDL são montadas e secretadas pelo fígado e liberadas na circulação periférica, onde podem sofrer a ação da lipase lipoproteica e originar ácidos graxos que serão capturados e armazenados no tecido adiposo ou prontamente utilizados no músculo esquelético, dar origem às IDLs, que serão removidas rapidamente do plasma ou sofrer a ação da lipase hepática, resultando na formação das LDLs (XAVIER, 2013).

O colesterol HDL realiza o transporte reverso do colesterol (TRC), que consiste no transporte de lipídeos, principalmente ésteres de colesterol, dos tecidos periféricos e das partículas de LDL e VLDL para o fígado. Essa propriedade somada a outras ações como proteção antioxidante, inibição da expressão de moléculas de adesão celular, ativação de leucócitos, indução da produção de óxido nítrico (NO), regulação da coagulação sanguínea e da atividade plaquetária, conferem a esta molécula importante ação anti-aterogênica (LIMA; COUTO, 2006).

Distúrbios nos níveis de lipídios circulantes, com ou sem repercussão sobre o território vascular, caracterizam as dislipidemias, um dos principais fatores de risco para a doença cardiovascular (DCV), uma vez que elevadas concentrações de TGL, CT e LDL-c, associadas à diminuição nos valores de HDL-c, aumentam a probabilidade do desenvolvimento dessas enfermidades. Entre as variáveis ambientais envolvidas na determinação do perfil lipídico incluem-se tabagismo, sedentarismo e dieta, além dos fatores não controláveis, como idade, sexo, raça e hereditariedade (NICKLAS, 1995; QUINTÃO, 1992; SANTOS 2001).

O foco principal das recomendações dietéticas para prevenção e tratamento das DCV tem sido a diminuição da ingestão de gorduras saturadas, baseando-se na observação de que dietas com óleos ricos em ácidos graxos monoinsaturados promovem redução do CT, do LDL e do TGL e que dietas ricas em gorduras do tipo trans elevam o LDL (ALLMAN-FARINELLI, 2005; BINKOSK, 2005). Entretanto, a eficácia dessa redução deve ser analisada com cuidado, principalmente no que diz respeito ao macronutriente que será usado em substituição (SIRI-TARINO, 2010).

Os efeitos positivos da substituição dos ácidos graxos saturados pelos ácidos graxos poliinsaturados na redução das DCV, já são estudados há bastante tempo (DAYTON, 1969; TURPEINEN, 1979) e existem fortes evidências que o aumento do consumo de ácidos graxos da série ômega-3 promove impactos positivos, como a redução do LDL – c (De LORGERIL, 1994; De LORGERIL, 1999). Em contrapartida, quando a redução da ingestão das gorduras saturadas estiver relacionada ao aumento do consumo de carboidratos, principalmente os carboidratos refinados, o aumento da resistência à insulina e a obesidade gerados podem exacerbar o potencial aterogênico nas dislipidemias e aumentar o risco cardiovascular (PARKS, 2000; SIRI, 2005).

Liu (2000) e Beulens (2007) encontrara uma relação negativa entre o aumento do índice glicêmico, ou seja, do aumento da capacidade da dieta em elevar os níveis glicêmicos, sobre o risco de DCV , embora outros autores não tenham confirmado essa relação (LEVITAN, 2007; VAN DAM, 2000).

Embora os estudos mostrem que tanto a redução do teor de carboidrato, quanto de gordura da dieta promovam efeitos positivos na redução da massa corporal e dos fatores de risco metabólicos, a dieta hipoglicídica é mais efetiva na redução do CT, TGL e do LDL, bem como na elevação do HDL-c quando comparada à dieta hipolipídica (HU, 2012). O manejo dietético também parece ter efeito sobre o tipo de partícula de LDL que se reduz no plasma (BERNEIS, 2002).

A redução da ingestão de gordura saturada está relacionada com a redução dos níveis séricos de partículas maiores e menos densas de LDL (DREON, 1998). Em contrapartida, Krauss e colaboradores (2006) mostraram que o consumo de uma dieta com teor reduzido de carboidrato promoveu uma redução da concentração das partículas de LDL menores e mais densas, independente do teor de gordura saturada da dieta. Tais achados são importantes no tratamento e prevenção das DCV, pois partículas de LDL pequenas e densas estão mais fortemente envolvidas com aterosclerose e as doenças cardiovasculares, do que partículas de LDL maiores.

Embora não tenhamos observado elevação dos níveis de colesterol e suas frações no grupo alimentado com glúten, não consideramos os dados fortes o suficiente para eliminar a possibilidade de interferência, tanto pelo curto tempo de exposição ao tratamento quanto pela elevação da glicemia e os triglicerídeos, que conforme descrito por Schiavo (2003) são marcadores bioquímicos considerados mais precoces

Além disso, embora a escassez de dados dos laudos dos fornecedores da matéria prima e a ausência da análise bromatológica das dietas elaboradas limitem nossas informações sobre a composição de macronutrientes das mesmas, provavelmente as variações do teor de carboidrato entre a dieta controle e as experimentais são muito sutis. O que não acontece no padrão de consumo alimentar da população em geral, haja vista que um aumento do consumo de glúten, está necessariamente ligado ao aumento do consumo de carboidratos, com todos os impactos negativos outrora descritos.

A hipertrigliceridemia é um fator de risco independente para doenças coronarianas, devido ao efeito aterogênico direto das lipoproteínas ricas em triglicerídeos (ABBASI, 2000, NAKAYA, 2002; RAPP, 2002; SCHIAVO, 2003).

Os níveis de triglicerídeos sanguíneos parecem responder de maneira mais imediata a alterações da composição da dieta. Schiavo e colaboradores (2003) observaram diferença significativa do nível de triglicerídeos do mesmo indivíduo aferido na segunda- feira, quando comparado ao valor detectado na quinta-feira, com aumento do impacto nos indivíduos do sexo masculino, ainda que o paciente tenha respeitado um jejum rigoroso de 12 horas. Os autores do estudo concluíram que alterações na composição da dieta nos finais de semana, tais como a tradicional predileção por alimentos mais gordurosos e de alto valor lipídico, principalmente pelos pacientes do sexo masculino são as responsáveis por tais influências.

Em contrapartida, o aumento do consumo de ácidos graxos da série ω -3, presente na linhaça, peixes de água muito frias e profundas, como o salmão, sardinha, cavala, arenque

podem reduzir os níveis de triglicérides plasmáticos por inibição da secreção de VLDL (COSTA;SILVA, 2002).

A hipertrigliceridemia é caracterizada pelo acúmulo de quilomícrons e/ou de VLDL no compartimento plasmático decorrente da diminuição da hidrólise dos TGL destas lipoproteínas pela lipase lipoproteica ou do aumento da síntese de VLDL (XAVIER, 2013).

A lipase lipoprotéica é uma enzima localizada na superfície endotelial de capilares do tecido adiposo e músculos, que promove a liberação de ácidos graxos, glicerol e de colesterol não esterificado da superfície dessas partículas. Após esse processo de lipólise, ácidos graxos são capturados por células musculares e também adipócitos, importantes reservatórios de TGL (XAVIER, 2013).

Na hipertrigliceridemia, o aumento da atividade da lipase lipoproteica e o excesso de ácidos graxos livres (AGL) circulantes aumentam a produção de glicose, triglicérides e VLDL-c no fígado, associando-se redução do colesterol contido na lipoproteína HDL-c e aumento da densidade das lipoproteínas de baixa densidade LDL-c (VASQUES, 2009; XAVIER, 2013).

Os efeitos do aumento da disponibilidade e oxidação de ácidos graxos e corpos cetônicos sobre o metabolismo de carboidratos no músculo são estudados há anos, no diabetes mellitus, jejum e em dietas cetogênicas (RANDLE, 1963). No músculo, o aumento da disponibilidade de AGL dentro da célula reduz a sensibilidade à insulina, devido a uma redução da expressão de GLUT4 no sarcolema, inibindo assim a captação de glicose insulino-dependente (DANDONA, 2005; PANKOW, 2004). Adicionalmente, o acúmulo intracelular de AGL no músculo leva a inibição da atividade da fosfofrutoquinase e da piruvato desidrogenase, enzimas chaves da via glicolítica, culminando com menor oxidação da glicose, acúmulo de glicose-6-fosfato, inibição da hexoquinase e aumento da glicemia (ASHOUR, 1983; RENNIE, 1977; ROBINSON, 1980).

O aumento da glicemia associado ao aumento da liberação de AGL estimula a secreção de insulina do pâncreas, resultando em hiperinsulinemia e redução da atividade deste hormônio ou resistência à insulina (RI), condição que estimula oxidação dos ácidos graxos no tecido muscular, proporcionando maior acúmulo de glicose, e conseqüentemente maior estímulo à produção de insulina, perpetuando o ciclo (GINSBERG, 2005; KAHN, 2000; MACHADO, 2006).

Além disso, a RI reduz a atividade da lipase lipoproteica e aumenta a atividade da lipase hormônio sensível, responsável pelo aumento dos AGL no plasma e em menor proporção, para a elevação dos TGL. Assim, a combinação entre maior síntese de VLDL-c,

menor atividade da lipase lipoproteica e maior atividade da lipase hormônio sensível explica a hipertrigliceridemia característica da RI (CARVALHEIRA, 2002; VASQUES, 2009).

As reações bioquímicas e hormonais descritas caracterizam a hipertrigliceridemia e a RI como duas situações sinérgicas, uma vez que a fisiopatologia de ambas estabelece entre si uma via de mão dupla, em que as alterações provocadas pela primeira condição alimentam a segunda, e vice-versa.

Estudos realizados em humanos comprovam tal relação. Bonora e colaboradores (1998) identificaram maiores ocorrências de RI nos indivíduos hipertrigliceridêmicos ou naqueles com baixos níveis de HDL-C (~85%) que nos indivíduos hipercolesterolêmicos (~53,5%), sugerindo que esta última alteração metabólica está menos associada à RI em relação às demais. Em concordância, Oliveira et al. (2007) identificaram maiores níveis de HOMA-IR nos indivíduos com hipertrigliceridemia, embora o mesmo não tenha sido observado para o HDL-C.

McLaughlin et al. (2003) avaliaram 258 indivíduos (127 homens) caucasianos não-diabéticos, normotensos, com excesso de peso corporal e identificaram que a relação TGL/HDL-c e os TGL apresentaram melhor eficácia em avaliar a presença de RI comparados ao HDL-c, ao CT e à relação CT/ HDL-c. Hannon et al. (2007) identificaram a relação TGL-HDL-c e os TGL como os melhores indicadores de RI comparados ao LDL-c, ao CT e ao HDL-c em adolescentes.

Em nosso estudo, apesar do glúten ter provocado aumento nos níveis séricos de TGL, não houve diferença estatística para os valores de TGL/HDL entre os grupos experimentais e o grupo controle.

6.4 Perfil glicêmico

A regulação do perfil glicêmico é um processo preciso e coordenado, desempenhado pela secreção e atividade dos hormônios reguladores da homeostasia da glicose, que podem ter atividade anabólica ou catabólica. A secreção e atividade desses hormônios sofre influência de fatores como idade, quantidade de gordura corporal, influência genética, dieta, nível de exercício físico, estresse oxidativo, entre outros.

Os animais alimentados com a ração contendo glúten, em ambas as concentrações em todos os intervalos de tempo observados, apresentaram glicemia de jejum significativamente

maior do que os animais do grupo controle (Figura 10). Em contrapartida, não foram observadas diferenças significativas entre os níveis de insulina de jejum (Figura 11) e os valores do HOMA-IR (Figura 12) dos animais tratados com glúten, quando comparados aos animais do grupo controle.

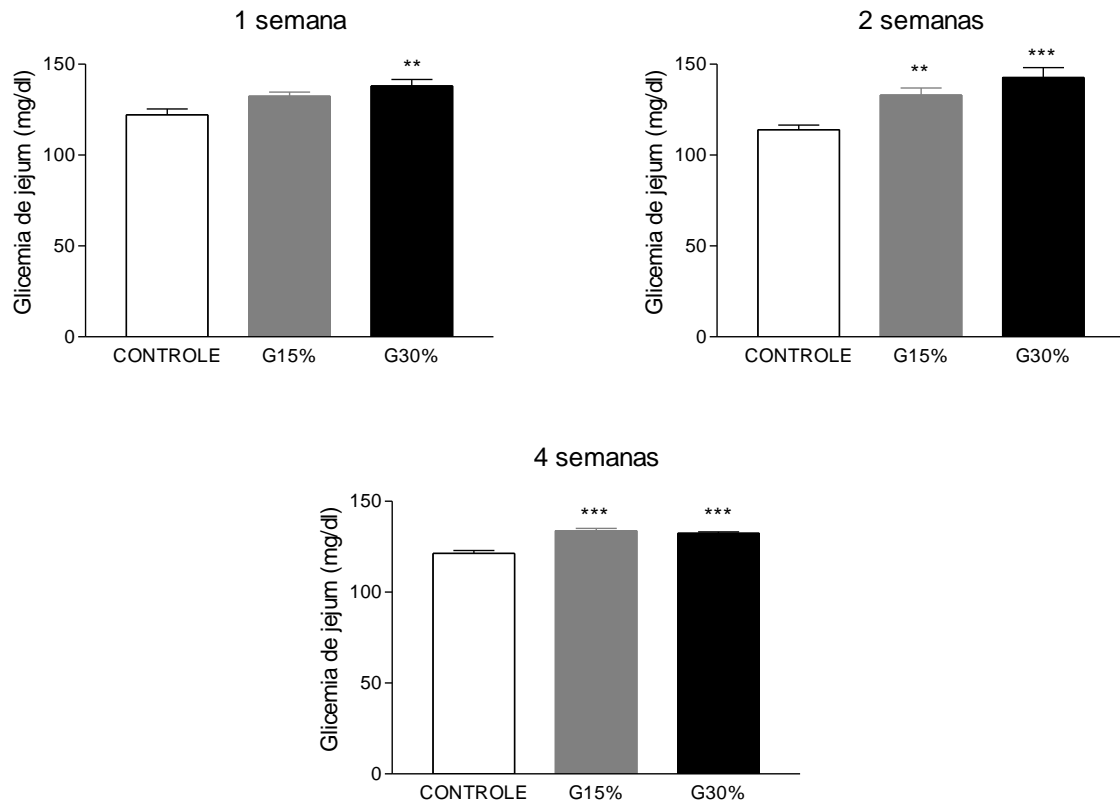


Figura 10. Glicemia de jejum de ratos alimentados com ração contendo glúten durante 1, 2 e 4 semanas em comparação aos seus respectivos controles. *, $P < 0,05$; ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ quando comparado ao grupo controle. C: controle; G15%: glúten 15%; G30%: glúten 30%. Análise estatística: One-way ANOVA seguido do pós-teste Neuman-Keuls.

Fonte: Do autor.

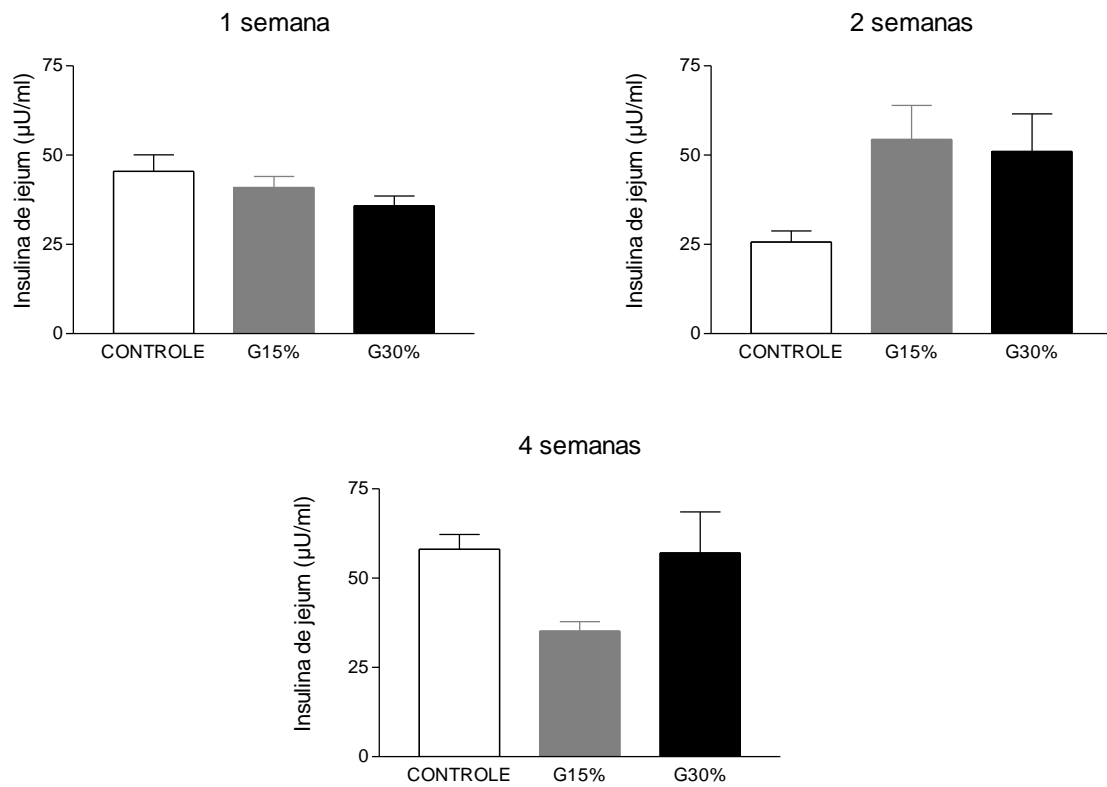


Figura 11 - Insulina de jejum de ratos alimentados com ração contendo glúten durante 1, 2 e 4 semanas em comparação aos seus respectivos controles. G15%: glúten 15%; G30%: glúten 30%. Análise estatística: One-way ANOVA seguido do pós-teste Neuman-Keuls.

Fonte: Do autor.

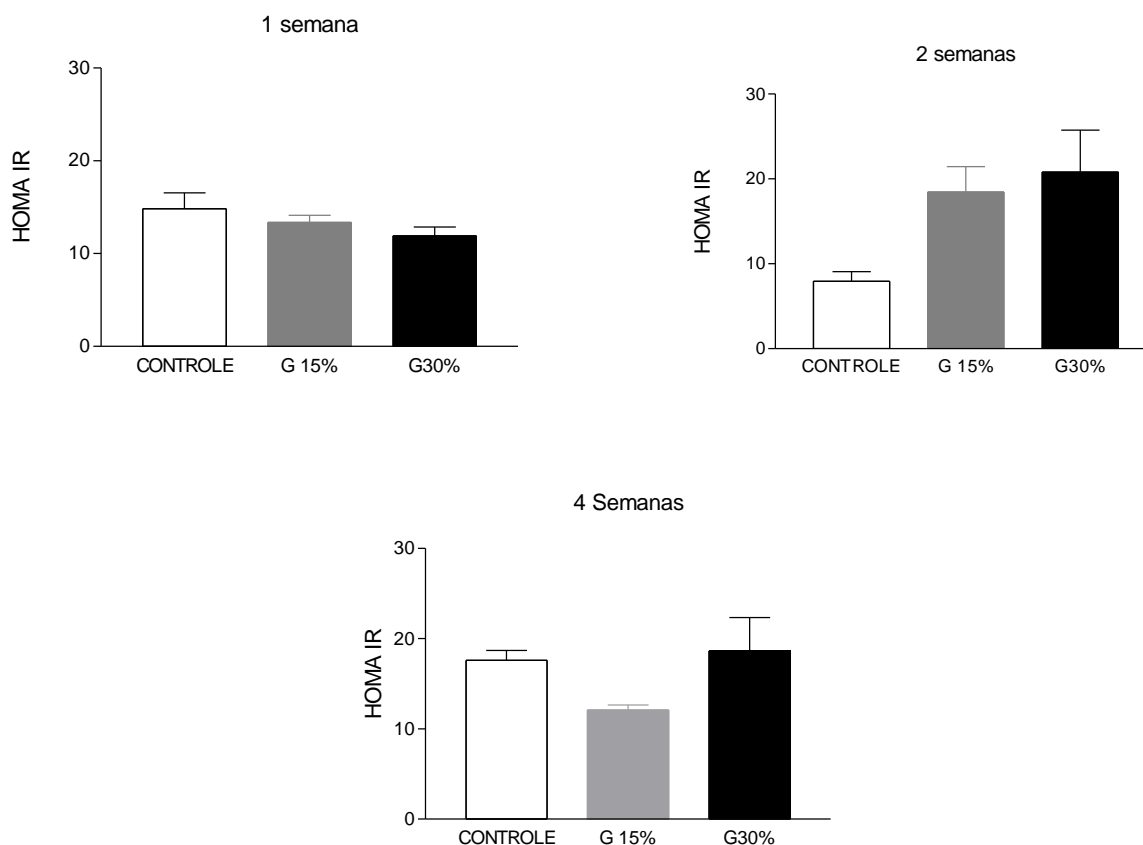


Figura 12 - Valores de HOMA IR de ratos alimentados com ração contendo glúten durante 1, 2 e 4 semanas em comparação aos seus respectivos controles. G15%: glúten 15%; G30%: glúten 30%. Análise estatística: One-way ANOVA seguido do pós-teste Neuman-Keuls.

Fonte: Do autor.

A tolerância à glicose depende de uma complexa interação entre a capacidade de secreção de insulina das células beta e a capacidade da insulina de estimular o aproveitamento da glicose pelo organismo e inibir a produção endógena de glicose (TANIGUSH, 1992). Falhas em qualquer um desses pontos, associadas ou não a desequilíbrios na composição da dieta promovem uma elevação dos níveis de glicose sanguínea.

Ainda que o teor e o tipo de carboidrato tenha sido o foco principal dos estudos de tratamento e prevenção da hiperglicemia, apontamentos recentes descrevem a influência do tipo e teor de gorduras do tipo de proteína, a baixa ingestão de fitoquímicos e de alguns micronutrientes no controle da homeostase da glicose (ANDERSON, 2008; ANDREW, 2007; DUARTE, 2006; HOPPE, 2009; JOVANOCH-PETERSON, 1996; MOBASSERI, 2013; RANILLA, 2010; TAKAHASHI, 2012; TIWARY, 2002).

Essas e outras características específicas do alimento interferem na sua capacidade de promover a elevação da glicemia e conseqüentemente estimular a secreção de insulina, determinando sua resposta glicêmica (CAPRILES, 2016). O índice glicêmico é definido como

o potencial do alimento em elevar a glicemia pós-prandial, quando comparado a um alimento padrão (solução de sacarose ou pão), já a carga glicêmica é calculada considerando o teor de carboidrato presente na porção (VENN, 2007).

Preparações livres de glúten levam em sua composição farinhas à base de arroz, milho, mandioca e estão relacionadas com respostas glicêmicas mais elevadas, em estudos desenvolvidos *in vivo* e *in vitro* (BACCHETTI, 2014; CAPRILES, 2016; SCAZZINA, 2015;).

Desta forma, a identificação de componentes dietéticos que interferem nos níveis glicêmicos direta ou indiretamente são de suma importância no tratamento e prevenção do diabetes do tipo 2, doença associada ao aumento de complicações cardiovasculares como a aterosclerose, o infarto agudo do miocárdio, trombose e infarto cerebral, bem como gangrena de membros inferiores, numa incidência duas vezes maior que a população não- diabética (LERCO, 2003).

A insulina é o hormônio anabólico mais conhecido e é essencial para a manutenção da homeostase de glicose e do crescimento e diferenciação celular. Esse hormônio é secretado pelas células β das ilhotas pancreáticas em resposta ao aumento dos níveis circulantes de glicose e aminoácidos após as refeições. Sua função é regular a homeostase da glicose em vários níveis, reduzindo a produção hepática (via diminuição da gliconeogênese e glicogenólise), aumentando a captação periférica, principalmente nos tecidos muscular e adiposo, estimulando a lipogênese no fígado e nos adipócitos e reduzindo a lipólise, bem como aumentando a síntese e inibindo a degradação proteica. Além disso, apresenta atividades anti-inflamatórias, de forma que um estado de resistência à insulina (RI) não apenas reduz a utilização de glicose pelos tecidos insulino-sensíveis, mas também estimula a sinalização pró-inflamatória (CARVALHEIRA, 2002; DEFRONZO, 1992).

Alterações em diversos pontos da via de absorção de glicose, como redução da concentração e da atividade quinase do receptor, da concentração e da fosforilação do IRS-1 e -2, da atividade da PI 3-quinase, da translocação dos transportadores de glicose (GLUTs) e da atividade das enzimas intracelulares caracterizam a RI (PESSIN, 2000).

A RI é definida como a ineficiência da insulina plasmática em concentrações usuais, em promover adequada captação periférica de glicose, suprimir a gliconeogênese hepática e inibir a produção de lipoproteína de muito baixa densidade. É característica de indivíduos com diabetes tipo 2, diabetes tipo 1 descontrolado, cetoacidose diabética, obesidade e acúmulo de gordura visceral, com prevalência de 20 a 25% em populações normais

(BONADONNA, 1990; DEFRONZO, 1992; KISSEBAH, 1991; LUZI, 1988; REAVEN, 1988; YKI-JÄRVINEN, 1986;).

Por alterar o metabolismo glicêmico e lipídico, a RI desempenha um papel fundamental na gênese e no desencadeamento dos diferentes componentes da síndrome metabólica (SM). Tal condição associada à elevação dos AGL, a um estado pró-inflamatório, ao aumento do estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e a alterações no perfil de adipocinas têm sido descrito tanto em modelos animais como em pacientes com SM (GRUNDY, 2004; LAM, 2015).

A SM foi primeiramente descrita por Reaven (1993) e mais recentemente definida pela American Heart Association (AHA)/ National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) (GRUNDY, 2005) como a presença de pelo menos três dos seguintes critérios diagnósticos: circunferência da cintura elevada (≥ 102 cm em homens e 88 cm em mulheres), triglicerídeos ≥ 150 mg/dL, HDL-c < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres), hipertensão (PA $\geq 130/85$ mm Hg) e glicemia elevada (100 mg/dL).

A SM é vista atualmente como uma epidemia mundial, com números alarmantes, associada à alta morbi-mortalidade cardiovascular, elevado custo socioeconômico e está associada com o aumento da ocorrência de doença hepática gordurosa não alcoólica, síndrome do ovário policístico, apneia obstrutiva do sono, disfunção sexual e câncer (LAM, 2015; RIBEIRO FILHO, 2006) .

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na SM são altamente complexos, mas parecem estar relacionados inicialmente com o quadro de resistência à insulina, associada ou não a obesidade (LAM, 2015).

A confirmação da RI se faz com medidas de insulina e glicose plasmáticas, por meio de índices com base na insulinemia e na glicemia de jejum, após teste oral de tolerância à glicose (TOTG) ou por intermédio dos estudos de *clamp* de insulina e glicose (TEN, 2004).

O HOMA IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) foi desenvolvido por Matthews et al. (1985) como uma ferramenta de avaliação da sensibilidade à insulina. Alguns autores questionam a validade do método, devido a limitações metodológicas, como o índice ter somente parâmetros exclusivos de jejum, momento em que estão captando glicose principalmente os tecidos independentes da ação da insulina, a superestimação da insulinemia por considerar os níveis de pró- insulina e a normalização da sensibilidade à insulina para o corpo total, assumindo que a RI seria a mesma no fígado e nos tecidos periféricos (GELONEZE, 2006).

Apesar destas críticas, o HOMA tem ganhado aceitação com a publicação de extensos estudos realizados em indivíduos com graus variados de obesidade e tolerância à glicose, devido à facilidade e baixo custo quando comparado a outros métodos de avaliação da resistência à insulina, como o *clamp* (BONORA et al., 2000). Embora o índice HOMA-IR não seja a técnica padrão-ouro para avaliação da RI, ele representa um método adequado para estudos populacionais pela forte correlação demonstrada com a técnica de *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico (GELONEZE, 2006; VASQUES, 2008).

Cacho et al (2008) avaliaram a eficiência do HOMA-IR e outros modelos matemáticos de estimativa da sensibilidade à insulina, em ratas durante a gestação e observaram um bom desempenho do parâmetro, quando comparado ao *clamp*, definindo o HOMA IR como uma forma fácil, barata e de boa reprodutibilidade da RI também em modelos animais.

O estudo desenvolvido por Hoppe et al. (2009), com humanos, demonstrou que embora a ingestão de proteínas do soro do leite (Whey protein) promova um aumento de 21% da insulinemia quando comparada ao grupo controle, o mesmo não acontece com a ingestão da caseína, embora a mesma promova elevação dos níveis de IGF (insulin-like grown factor). Desta forma, a caseína não exibiu potencial de elevar os níveis de insulina de jejum podendo ser considerada uma boa fonte proteica para o grupo controle.

Soares (2013) e colaboradores encontraram efeitos protetores de uma dieta sem glúten na homeostase da glicose: valores de glicemia, insulinemia, HOMA-IR, associados à melhora da sensibilidade à insulina em camundongos. Os animais tratados com glúten neste estudo apresentaram maior acúmulo de adiposidade visceral, o que está relacionado com redução da sensibilidade à insulina e aumento da incidência de diabetes mellitus tipo 2 (HAJER, 2008).

Nossos dados também corroboram os encontrados por Jönsson (2005), que observou melhora da sensibilidade à insulina, associada a menores concentrações de proteína C-reativa em porcos após exclusão do glúten na dieta.

6 CONCLUSÃO

Com base nos resultados apresentados, foi possível concluir que a presença de glúten na dieta de ratos é capaz de promover uma elevação significativa dos níveis séricos de glicose e triglicerídeos, sem elevação paralela da massa corporal, da ingestão alimentar, da insulinemia de jejum, dos níveis de colesterol e suas frações e dos valores de HOMA-IR.

Porém, é necessária a realização de novos estudos com maior tempo de exposição e maior número de animais para resultados mais conclusivos.

REFERÊNCIAS

ABBASI, F. et al. High carbohydrate diets, triglyceride-rich lipoproteins, and coronary heart disease risk. **Am J Cardiol** , v.85, n.1, p.45-8, 2000.

ABELE, M. et al. The aetiology of sporadic adult-onset ataxia. **Brain**, v. 125, n. 5, p. 961-968, 2002.

Associação Brasileira da Indústria do Trigo . ABITRIGO. **Dados brasileiros de importação de trigo e derivados e exportação de trigo e farinha (2014)**. Disponível em <<http://www.abitrigo.com.br/index.php?mpg=09.00.00>>. Acesso em : 24 jan 2016.

Associação Brasileira da Indústria do Trigo. ABITRIGO. **Evolução mensal e anual do preço do trigo, consumo, produção e estoque mundial de trigo (2013)**. Disponível em <<http://www.abitrigo.com.br/index.php?mpg=09.01.00>>. Acesso em: 24 jan 2016.

Associação Brasileira da Indústria do Trigo . ABITRIGO. **O trigo na história** (2010). Disponível em <<http://www.abitrigo.com.br/index.php?mpg=02.04.00>>. Acesso em: 24 jan 2016.

ABRANCHES, M. V. ; OLIVEIRA, F. C. E. ; BRESSAN, J. Peroxisome proliferator-activated receptor: effects on nutritional homeostasis, obesity and diabetes mellitus. **Nutr Hosp**, v. 26, n. 2, p. 271-9, 2011.

Associação dos Celíacos do Brasil. ACELBRA. Disponível em <<http://www.ancelbra.org.br/2004/dieta.php>>. Acesso em: 25 jan 2016.

ADSON, A. et al. Quantitative approaches to delineate paracellular diffusion in cultured epithelial cell monolayers. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 83, n. 11, p. 1529-1536, 1994.

ALLMAN-FARINELLI, M.A. et al. A diet rich in high-oleic-acidsunflower oil favorably alters low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and factor VII coagulantactivity. **Journal of the American Dietetic Association**, v.105, n.7, p.1071-1079, 2005.

ALTPETER, F. et al. Integration and expression of the high-molecular-weight glutenin subunit 1Ax1 gene into wheat. **Nature biotechnology**, v. 14, n. 9, p. 1155-1159, 1996.

ANDERSON, R. A. Chromium in the prevention and control of diabetes. 2008. Disponível em <<http://www.em-consulte.com/en/article/79857>>. Acesso em: 15 de março de 2016.

ANDREW J. H et al. Glucose infusion causes insulin resistance in skeletal muscle of rats without changes in Akt and AS160 phosphorylation. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 293, n. 5, p. E1358-E1364, 2007.

ARAÚJO, H,M,C. et al. Doença celíaca, hábitos e práticas alimentares e qualidade de vida. **Rev. Nutr.**, Campinas, v.23,n.3,p.467-474, 2010.

ARENTZ-HANSEN, H. et al. The molecular basis for oat intolerance in patients with celiac disease. **PLoS Med**, v. 1, n. 1, p. e1, 2004.

ARMSTRONG, V. W. et al. The association between serum Lp (a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis: dependence on serum LDL levels. **Atherosclerosis**, v. 62, n. 3, p. 249-257, 1986.

ASHOUR, B.; HANSFORD, R. G. Effect of fatty acids and ketones on the activity of pyruvate dehydrogenase in skeletal-muscle mitochondria. **Biochemical Journal**, v. 214, n. 3, p. 725-736, 1983.

BACCHETTI, T. et al. The postprandial glucose response to some varieties of commercially available gluten-free pasta: a comparison between healthy and celiac subjects. **Food & function**, v. 5, n. 11, p. 3014-3017, 2014.

BAKALKIN, G. ; DEMUTH, H.U. ; NYBERG, F. Relationship between primary structure and activity in exorphins and endogenous opioid peptides, **FEBS Letters**, v. 310,n.1,p.13-16, 1992.

BARROSO, L. R. **Cinco lições sobre a vida e o direito** (2014). Disponível em : <http://www.migalhas.com.br/Quentes/17,MI217918,61044-Cinco+licoas+sobre+a+vida+e+o+Direito+por+ministro+Barroso>. Acesso em 16 mai 2016.

BERNEIS, K. K.; KRAUSS, R. M. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. **Journal of lipid research**, v. 43, n. 9, p. 1363-1379, 2002.

BEULENS, J. W.J. et al. High dietary glycemic load and glycemic index increase risk of cardiovascular disease among middle-aged women: a population-based follow-up study. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 50, n. 1, p. 14-21, 2007.

BIESIEKIERSKI, J. R. et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. **The American journal of gastroenterology**, v. 106, n. 3, p. 508-514, 2011.

BINKOSKI, A.E.et al. Balance of unsaturated fatty acids is important to a cholesterol-lowering diet: comparison of mid-oleic sunflower oil and olive oil on cardiovascular disease risk factors. **Journal of the American Dietetic Association**, v.105, n.7, p.1080-1087, 2005.

BLECHL, A. E. et al. Agronomic, biochemical and quality characteristics of wheats containing hmw-glutenin transgenes. **SPECIAL PUBLICATION-ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY**, p. 6-9, 2004.

BONADONNA, R. C. et al. Obesity and insulin resistance in humans: a dose-response study. **Metabolism**, v. 39, n. 5, p. 452-459, 1990.

BONORA, E. et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. **Diabetes care**, v. 23, n. 1, p. 57-63, 2000.

BONORA, E. et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. **Diabetes**, v. 47, n. 10, p. 1643-1649, 1998.

BOSCOLO, S. et al. Anti transglutaminase antibodies cause ataxia in mice. **PLoS One**, v. 5, n. 3, p. e9698, 2010.

BOSTOM, A. G. et al. Elevated plasma lipoprotein (a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger: a prospective study. **Jama**, v. 276, n. 7, p. 544-548, 1996.

BREGITZER, P. et al. Changes in high molecular weight glutenin subunit composition can be genetically engineered without affecting wheat agronomic performance. **Crop science**, v. 46, n. 4, p. 1553-1563, 2006.

BROUNS, F. J.P.H; VAN BUUL, V. J.; SHEWRY, P. R. Does wheat make us fat and sick?. **Journal of Cereal Science**, v. 58, n. 2, p. 209-215, 2013.

BULLO, M.et al. Inflammation, obesity and comorbidities: the role of diet. **Public Health Nutr**. v. 10, n.10 A, p. 1164-72,2007.

BURTIS, C. A.; ASHWOOD, E. R. . W.B. **Tietz extbook of Clinical Chemistry**, 3ed. Philadelphia, 1999.

CACHO, J. et al. Validation of simple indexes to assess insulin sensitivity during pregnancy in Wistar and Sprague-Dawley rats. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 295, n. 5, p. E1269-E1276, 2008.

CADE, R. et al. Autism and schizophrenia: intestinal disorders. **Nutritional Neuroscience**, v. 3, n. 1, p. 57-72, 2000.

CAPRILES, V. D.; AREAS, J. A. G. Approaches to reduce the glycemic response of gluten-free products: In vivo and in vitro studies. **Food & Function**, 2016.

CARVALHEIRA, J. B. C. ; ZECCHIN, H. G.; SAAD, M. J.A. Vias de sinalização da insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, n. 4, p. 419-425, 2002.

CASTELLANETA, A. et al. Functional modification of CD11c+ liver dendritic cells during liver regeneration after partial hepatectomy in mice. **Hepatology**, v. 43, n. 4, p. 807-816, 2006.

CATASSI, C. et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. **The American journal of clinical nutrition**, v. 85, n. 1, p. 160-166, 2007.

CATASSI, C. et al. Non-celiac gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. **Nutrients**, v. 5, n. 10, p. 3839-3853, 2013.

CATASSI, C. ; FASANO, Alessio. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. **The American journal of medicine**, v. 123, n. 8, p. 691-693, 2010.

CATASSI, C. ; FORNAROLI, F; FASANO,A. Celiac disease: from basic immunology to bedside practice. **Clin Appl Immunol Rev**.v.3,n.2,p.61-71,2002.

COELHO,M, OLIVEIRA, T, FERNANDES, R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. **Archives of Medical Science**, v. 9 ,n.2 , p. 191-200, 2013.

COOKE, W. T.; SMITH, W. T. Neurological disorders associated with adult celiac disease. **Brain**, v. 89, n. 4, p. 683-722, 1966.

COOPER, B. T. et al. Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. **Gastroenterology**, v. 79, n. 5 Pt 1, p. 801-806, 1980.

CORAZZA, G. R.; VILLANACCI, V. Coeliac disease. **Journal of clinical pathology**, v. 58, n. 6, p. 573-574, 2005.

CORNISH, G. B. et al. Prediction of dough properties for bread wheats. **Gliadin and Glutenin. The Unique Balance of Wheat Quality**, p. 243-280, 2006.

COSTA, M. G. et al . Qualidade tecnológica de grãos e farinhas de trigo nacionais e importados. **Ciênc. Tecnol. Aliment.**, Campinas , v. 28, n. 1, p. 220-225, Mar. 2008 .

COSTA R. P., SILVA C.C. Doenças cardiovasculares. Em: Cuppari L. **Nutrição clínica do adulto. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar**. UNIFESP/EPM. São Paulo: Manole, 2002.

CZAJA-BULSA, G. Non coeliac gluten sensitivity—A new disease with gluten intolerance. **Clinical Nutrition**, v. 34, n. 2, p. 189-194, 2015.

DA SILVA CÉSAR, A. et al. Elaboração de pão sem glúten. **Revista Ceres**, v. 53, n. 306, p. 150, 2006.

DANDONA, P. et al. Metabolic syndrome a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. **Circulation**, v. 111, n. 11, p. 1448-1454, 2005.

DASHWOOD, M. R.; GILBEY, M. P.; SPYER, K. M. The localization of adrenoceptors and opiate receptors in regions of the cat central nervous system involved in cardiovascular control. **Neuroscience**, v. 15, n. 2, p. 537-551, 1985.

DAULATZAI, M. Non-Celiac Gluten Sensitivity Triggers Gut Dysbiosis, neuroinflammation, Gut-Brain Axis Dysfunction, and Vulnerability for Dementia. **CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)**, v. 14, n. 1, p. 110-131, 2015.

DAYTON, S. et al. A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat in preventing complications of atherosclerosis. **Circulation**, v. 40, n. 1S2, p. II-1-II-63, 1969.

DE LORGERIL, M. et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. **The Lancet**, v. 343, n. 8911, p. 1454-1459, 1994.

DE LORGERIL, M. et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. **Heart failure**, v. 11, p. 6, 1999.

DE MAGISTRIS, L. et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 51, n. 4, p. 418-424, 2010.

DEFRONZO, R. A. Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: a balanced overview. **Diabetologia**, v. 35, n. 4, p. 389-397, 1992.

DREON, D. M. et al. Change in dietary saturated fat intake is correlated with change in mass of large low-density-lipoprotein particles in men. **The American journal of clinical nutrition**, v. 67, n. 5, p. 828-836, 1998.

DUARTE, A. C. G. O. et al. High-fat diet and secretory capacity of insulin in rats. **Revista de Nutrição**, v. 19, n. 3, p. 341-348, 2006.

ELLI, L. et al. Evidence for the Presence of Non-Celiac Gluten Sensitivity in Patients with Functional Gastrointestinal Symptoms: Results from a Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Gluten Challenge. **Nutrients**, v. 8, n. 2, p. 84, 2016.

FANCIULLI, G. et al. Liquid chromatography–mass spectrometry assay for quantification of Gluten Exorphin B5 in cerebrospinal fluid. **Journal of Chromatography B**, v. 852, p.485–490, 2007.

FANCIULLI, G. et al. Prolactin and growth hormone response to intracerebroventricular administration of the food opioid peptide gluten exorphin B5 in rats. **Life sciences**, v. 71, n. 20, p. 2383-2390, 2002.

FANCIULLI, G. et al. Quantification of Gluten Exorphin A5 in cerebrospinal fluid by liquid chromatography–mass spectrometry, **Journal of Chromatography B**, v. 833, p.204–209, 2006.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION. FAO. **Energy and protein requirements**, Geneva, p. 724, 1985.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION / WORLD HEALTH ORGANIZATION. FAO (WHO). INFORME DE UNA RE-INFORME DE UNA REUNIÓN CONSULTIVA CONJUNTA FAO/WHO/UNU DE EXPERTOS. **Necesidades de energía y de proteínas**, Geneva, p.220 , 1985.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION/WORLD HEALTH ORGANIZATION FAO (WHO) . **Protein quality evaluation: report of a joint FAO/WHO expert consultation group**.Rome, FAO/WHO, 1990.

FARONI, L. R. D. et al. Qualidade da farinha obtida de grãos de trigo fumigados com dióxido de carbono e fosfina. **Rev. Bras. Eng. Agric. Amb.**, Campina Grande, v. 6, n. 2, p. 115-119, 2007.

FASANO, A. ; CATASSI, C. Celiac disease. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 25, p. 2419-2426, 2012.

FASANO, A.. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. **Physiological reviews**, v. 91, n. 1, p. 151-175, 2011.

FENNEMA, O. R. ; DAMODARAM , S. ; PARKIN, K. L. **Química de Alimentos de Fennema**. 4^a ed. Porto Alegre: Artmed , 2010.

FERREIRA, J. S. ; AYDOS, R. D. Prevalência de hipertensão arterial em crianças e adolescentes obesos. **Ciênc saúde coletiva**, v. 15, n. 1, p. 97-104, 2010.

Federação das Indústrias do Estado do Paraná. FIERP. **Programa de aumento das vendas dos produtos paraenses: farinha de trigo**. 2006. Disponível em <<http://www.fierpr.org.br>>. Acesso em 17 jun 2015.

FONSECA-ALANIZ, M. A. ; TAKADA, J. ; ALONSO-VALE, M. I. C.; LIMA, F. B. Tecido Adiposo Como Centro regulador do Metabolismo. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 50, n. 2, p. 216-229, 2006.

FREIRE, R. H. et al. Wheat gluten intake increases weight gain and adiposity associated with reduced thermogenesis and energy expenditure in an animal model of obesity. **International Journal of Obesity**, 2015.

FUKUDOME S.; JINSMAA, Y.; MATSUKAWA, T.; SASAKI, R.; YOSHIKAWA, M .
Release of opioid peptides, gluten exorphins by the action of pancreatic elastase, **FEBS Letters**, v. 412, p.475-479, 1997.

FUKUDOME, S. et al. Effect of gluten exorphins A5 and B5 on the postprandial plasma insulin level in conscious rats. **Life sciences**, v. 57, n. 7, p. 729-734, 1995.

FURUHASHI, M. et al. Fenofibrate improves insulin sensitivity in connection with intramuscular lipid content, muscle fatty acid-binding protein, and beta-oxidation in skeletal muscle. **Journal of endocrinology**, v. 174, n. 2, p. 321-329, 2002.

GALIC, S.; OAKHILL, J. S.; STEINBERG, G. R. Adipose tissue as an endocrine organ. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 316, n. 2, p. 129-139, 2010.

GANDOLFI, L. et al. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil, **Am J Gastroenterol**, v.95, p.689-92, 2000.

GANONG, W. F., BARRETT, K. E. (2005). **Gastrointestinal function digestion and absorption**. In K. Barrett, H. Brooks, S. Boitano, & S. Barman (Eds.), *Ganong's review of medical physiology*, p. 451–459, 23 ed. Los Altos, California: LANGE Medical Publications.

GARCIA, M. P.; CHAVES, S. B.. O TECIDDO ADIPOSO. **Entendendo a Gordura-Os Acidos Graxicos**, p. 161, 2001.

GELONEZE, B.; TAMBASCIA, M. A. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. **Arq. bras. endocrinol. metab**, v. 50, n. 2, p. 208-215, 2006.

GIBERT, A. et al. Consumption of gluten-free products: should the threshold value for trace amounts of gluten be at 20, 100 or 200 ppm?. **European journal of gastroenterology & hepatology**, v. 18, n. 11, p. 1187-1195, 2006.

GILBERT, E. R. et al. Dietary protein quality and feed restriction influence abundance of nutrient transporter mRNA in the small intestine of broiler chicks. **The Journal of nutrition**, v. 138, n. 2, p. 262-271, 2008

GINSBERG, H. N. Insulin resistance and cardiovascular disease. **J Clin Invest** , v. 106, p. 453-8, 2005.

GLASS, M.J.; BILLINGTON, C.J.; LEVINE, A.S. Opioids and food intake: distributed functional neural pathways? **Neuropeptides**, v.33,n.5, p.360-368, 1999.

GOEBEL, A. et al. Altered intestinal permeability in patients with primary fibromyalgia and in patients with complex regional pain syndrome. **Rheumatology**, v. 47, n. 8, p. 1223-1227, 2008.

GROSCH, W.; WIESER, H. Redox reactions in wheat dough as affected by ascorbic acid. **Journal of cereal science**, v. 29, n. 1, p. 1-16, 1999.

GRUNDY, S. M. et al. Definition of metabolic syndrome report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. **Circulation**, v. 109, n. 3, p. 433-438, 2004.

GUANDALINI, S. ; POLANCO, I. Nonceliac gluten sensitivity or wheat intolerance syndrome? **J Pediatr**, v. 166, n. 4 , p. 805-11, 2015.

HADJIVASSILIOU, M. et al. Clinical, radiological, neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten ataxia. **The Lancet**, v. 352, n. 9140, p. 1582-1585, 1998.

HAJER, G. R.; VAN HAEFTEN, T. W.; VISSEREN, F. L. J. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. **European heart journal**, v. 29, n. 24, p. 2959-2971, 2008.

HANNON, T. S. et al. Use of markers of dyslipidemia to identify overweight youth with insulin resistance. **Pediatric diabetes**, v. 7, n. 5, p. 260-266, 2006.

HIJAZI, Z. et al. Intestinal permeability is increased in bronchial asthma. **Archives of disease in childhood**, v. 89, n. 3, p. 227-229, 2004.

HOPPE, C. et al. Differential effects of casein versus whey on fasting plasma levels of insulin, IGF-1 and IGF-1/IGFBP-3: results from a randomized 7-day supplementation study in prepubertal boys. **European journal of clinical nutrition**, v. 63, n. 9, p. 1076-1083, 2009.

HU, T. et al. Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. **American journal of epidemiology**, v. 176, n. suppl 7, p. S44-S54, 2012.

HUEBNER, F. R.; BIETZ, J. A. Improved chromatographic separation and characterization of ethanol-soluble wheat proteins. **Cereal Chemistry**, v. 70, p. 506-506, 1993.

HUNT, K. A. et al. Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. **Nature genetics**, v. 40, n. 4, p. 395-402, 2008.

Instituto de Ciência e Tecnologia de Alimentos. ICTA. **Avaliação da farinha de trigo** (2012). Disponível em <<http://www.ufrgs.br/napead/repositorio/objetos/avaliacao-farinha-trigo/1d.php>>. Acesso em 23 fev 2016.

JACKSON, P. G. et al. Intestinal permeability in patients with eczema and food allergy. **The Lancet**, v. 317, n. 8233, p. 1285-1286, 1981.

JANATUINEN, E. K. et al. A comparison of diets with and without oats in adults with celiac disease. **New England Journal of Medicine**, v. 333, n. 16, p. 1033-1037, 1995.

JÖNSSON, T. et al. Agrarian diet and diseases of affluence—Do evolutionary novel dietary lectins cause leptin resistance? **BMC endocrine disorders**, v. 5, n. 1, p. 10, 2005.

JÖNSSON, T. et al. Digested wheat gluten inhibits binding between leptin and its receptor. **BMC biochemistry**, v. 16, n. 1, p. 1, 2015.

JOVANOVIC-PETERSON, L.; PETERSON, C. M. Vitamin and mineral deficiencies which may predispose to glucose intolerance of pregnancy. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 15, n. 1, p. 14-20, 1996.

KAHN, B. B.; FLIER, J. S. Obesity and insulin resistance. **The Journal of clinical investigation**, v. 106, n. 4, p. 473-481, 2000.

KESSOUS, R. et al. Prepregnancy obesity: a risk factor for future development of ovarian and breast cancer. **European Journal of Cancer Prevention**, 2016.

KISSEBAH A. H. Insulin resistance in visceral obesity. **Int J Obes**, v. 15, p. 109-115, 1991.

KOLSTER, P.; KRECHTING, C. F.; VAN GELDER, W. M. J. Quantification of individual high molecular weight subunits of wheat glutenin using SDS—PAGE and scanning densitometry. **Journal of Cereal Science**, v. 15, n. 1, p. 49-61, 1992.

KOLSTER, P.; VEREIJKEN, J. M. Evaluating HMW glutenin subunits to improve bread-making quality of wheat. **Cereal foods world (USA)**, 1993.

KONING, F. Adverse Effects of Wheat Gluten. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 67, n. Suppl. 2, p. 8-14, 2015.

KRAUSS, R. M. et al. Separate effects of reduced carbohydrate intake and weight loss on atherogenic dyslipidemia. **The American journal of clinical nutrition**, v. 83, n. 5, p. 1025-1031, 2006.

KYRIAZIS, G. A.; SOUNDARAPANDIAN, M. M.; TYRBERG, B. Sweet taste receptor signaling in beta cells mediates fructose-induced potentiation of glucose-stimulated insulin secretion. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 109, n. 8, p. E524-E532, 2012.

LAHOZA, C.; MOSTAZAA, J.M. Atherosclerosis as a systemic disease. **Rev Esp Cardiol.**,v. 60,p.184-95, 2007.

LAM, D. W.; LEROITH, D. **Metabolic Syndrome**. 2015.

LEBOVITZ, H. E.; BANERJI, M. A.. Point: visceral adiposity is causally related to insulin resistance. **Diabetes care**, v. 28, n. 9, p. 2322-2325, 2005.

LEE, J.Y. et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor- α enhances fatty acid oxidation in human adipocytes. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 407, n. 4, p. 818-822, 2011.

LEIBA, M. et al. Adolescent weight and height are predictors of specific non-Hodgkin lymphoma subtypes among a cohort of 2,352,988 individuals aged 16 to 19 years. **Cancer**, 2016.

LERCO, M. M. et al. Caracterização de um modelo experimental de Diabetes Mellitus, induzido pela aloxana em ratos. Estudo clínico e laboratorial. **Acta Cir Bras**, v. 18, n. 2, p. 132-42, 2003.

LEVITAN, E. B.; MITTLEMAN, M. A.; WOLK, A. Dietary glycemic index, dietary glycemic load and mortality among men with established cardiovascular disease. **European journal of clinical nutrition**, v. 63, n. 4, p. 552-557, 2009.

LIMA, E. S.; COUTO, R. D. Estrutura, metabolismo e funções fisiológicas da lipoproteína de alta densidade. **J Bras Patol Med Lab**, v. 42, n. 3, p. 169-78, 2006.

LINDSTROM LH, LYRENAS S, NYBERG F, TERENIUS L. **Casomorphins and related peptides in postpartum psychosis**. In: Nybert F, Brandt V, editors. *_-Casomorphins and related peptides*. Uppsala: Fyris Tryck AB; 1990. p. 157-62.

LIU, S. et al. A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 71, n. 6, p. 1455-1461, 2000.

LIU, E. et al. Natural history of antibodies to deamidated gliadin peptides and transglutaminase in early childhood celiac disease. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 45, n. 3, p. 293-300, 2007.

LUZI, L. et al. Metabolic effects of low-dose insulin therapy on glucose metabolism in diabetic ketoacidosis. **Diabetes**, v. 37, n. 11, p. 1470-1477, 1988.

MACHADO, U. F. ; SCHAAN, B. D.; SERAPHIM, Patrícia M.. Transportadores de glicose na síndrome metabólica. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo , v. 50, n. 2, p. 177-189, Apr. 2006 .

MALINA, R.M.; BOUCHARD, C. **Growth, Maturation and Physical Activity**. Human Kinetics Books. Champaign, Illinois, 1991.

MARCASON, W. Is there evidence to support the claim that a gluten-free diet should be used for weight loss?. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 111, n. 11, p. 1786, 2011.

MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n. 7, p. 412-419, 1985.

MAURY, E. ; BRICHARD, S. M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 314, n. 1, p. 1-16, 2010.

MCARDLE, et al.. **Nutrição, controle de peso e exercício**. 3 ed. Rio de Janeiro : Medsi, 1990.

MCLAUGHLIN, T. et al. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. **Annals of internal medicine**, v. 139, n. 10, p. 802-809, 2003.

MECHAM, D. K.; KNAPP, C.. SULFHYDRYL CONTENT OF DOUGHS MIXED UNDER NITROGEN. **Cereal chemistry**, v. 43, n. 2, p. 226-&, 1966.

MOBASSERI, M. et al. The Effects of Omega 3 Fatty Acids Supplementation on Serum Lipid Profiles, C-Peptide and Fasting Blood Glucose in Obese Volunteers. **Journal of Ardabil University of Medical Sciences**, v. 13, n. 4, p. 421-429, 2013.

MOLBERG, O. et al. Mapping of gluten T-cell epitopes in the bread wheat ancestors: implications for celiac disease. **Gastroenterology**, v. 128, n. 2, p. 393-401, 2005.

NAKAYA, N. Hypertriglyceridemia as a cause of atherosclerosis. **Nippon Rinsho**, v. 60, n. 5, p. 860-7, 2002.

NICKLAS, T. A. Dietary studies of children and young adults (1973-1988): the Bogalusa Heart Study. **The American journal of the medical sciences**, v. 310, n. 6, p. S109, 1995.

NOWAK-GÖTTL, U. et al. Lipoprotein (a): its role in childhood thromboembolism. **Pediatrics**, v. 99, n. 6, p. e11-e11, 1997.

NUÑEZ, C. E. et al. Defective regulation of adipose tissue autophagy in obesity. **International Journal of Obesity**, v. 37, n. 11, p. 1473-1480, 2013.

ODENWALD, M. A.; TURNER, J. R. Intestinal permeability defects: is it time to treat?. **Clinical gastroenterology and hepatology**, v. 11, n. 9, p. 1075-1083, 2013.

OLIVEIRA, E. P. ; LIMA, M. D. A. ; SOUZA, M. L. A. Metabolic syndrome, its phenotypes, and insulin resistance by HOMA-IR. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, n. 9, p. 1506-1515, 2007.

OSBORNE, T. B. 1924 **The vegetable proteins**, 2nd edn. London: Longmans, Green and Co.

OTTAVIANI, E. Evolution of immune-neuroendocrine integration from an ecological immunology perspective. **Cell and tissue research**, v. 344, n. 2, p. 213-215, 2011.

PACKAGED FACTS. **Gluten-Free Foods and Beverages in the U.S.**, 3rd Edition. Rockville, MD: Packaged Facts; 2011. Disponível em <<http://www.packagedfacts.com/Gluten-Free-Foods-2710664/>> Acesso em 1 fev 2016.

PAN, Haitao; G., J. ; SU, Z.. Advances in understanding the interrelations between leptin resistance and obesity. **Physiology & behavior**, v. 130, p. 157-169, 2014.

PANKOW, J. S. et al. Fasting Plasma Free Fatty Acids and Risk of Type 2 Diabetes The Atherosclerosis Risk in Communities study. **Diabetes Care**, v. 27, n. 1, p. 77-82, 2004.

PAPPENHEIMER, J. R. et al. Intestinal absorption and excretion of octapeptides composed of D amino acids. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 91, n. 5, p. 1942-1945, 1994.

PARKS, E. J.; HELLERSTEIN, M. K. Carbohydrate-induced hypertriacylglycerolemia: historical perspective and review of biological mechanisms. **The American journal of clinical nutrition**, v. 71, n. 2, p. 412-433, 2000.

PESSIN, J. E.; SALTIEL, A. R. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. **The Journal of clinical investigation**, v. 106, n. 2, p. 165-169, 2000.

PIETZAK, M. Celiac Disease, Wheat Allergy, and Gluten Sensitivity When Gluten Free Is Not a Fad. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 36, n. 1 suppl, p. 68S-75S, 2012.

PIKE, M. G. ; HEDDLE, R. J. ; BOULTON, P. et al. Increased intestinal permeability in atopic eczema. **J Invest Dermatol**, V. 86, p. 101–104, 1986.

POF (IBGE). **Pesquisa de Orçamento Familiar 1995-1996**. Disponível em <ftp://ftp.ibge.gov.br/Orcamentos_Familiares/>. Acesso em 24 jan 2016.

POF (IBGE). **Pesquisa de Orçamento Familiar 2002-2003**. <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/pesquisas/pesquisa_resultados.php?id_pesquisa=25>. Acesso em 24 jan 2016.

POF (IBGE). **Pesquisa de Orçamento Familiar 2008-2009. Despesas rendimentos e condição de vida**. Disponível em <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaoodevida/pof/2008_2009/POFpublicacao.pdf>. Acesso em 24 jan 2016.

POLLOCK, M. & WILMORE J. H. **Exercícios na saúde e na doença: avaliação e prescrição para prevenção e reabilitação**. 2. ed. Rio de Janeiro : Medsi,1993.

PREMANATH, M. et al. Chronic sub-clinical inflammation in the abdominal adipose tissue—Evaluation of inflammatory cytokines and their link with insulin resistance in metabolically obese South Indians: Across-sectional observational study. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 20, n. 1, p. 84, 2016.

PRINCE, H. E. Evaluation of the INOVA diagnostics enzyme-linked immunosorbent assay kits for measuring serum immunoglobulin G (IgG) and IgA to deamidated gliadin peptides. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 13, n. 1, p. 150-151, 2006.

QUINTÃO, E.C.R. **Colesterol e Aterosclerose**. São Paulo: Qualitymark, 1992.

RÁKI, M. et al. A unique dendritic cell subset accumulates in the celiac lesion and efficiently activates gluten-reactive T cells. **Gastroenterology**, v. 131, n. 2, p. 428-438, 2006.

RANDLE, P. J. et al. The glucose fatty-acid cycle its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. **The Lancet**, v. 281, n. 7285, p. 785-789, 1963.

RANILLA, L. G. et al. Phenolic compounds, antioxidant activity and in vitro inhibitory potential against key enzymes relevant for hyperglycemia and hypertension of commonly used medicinal plants, herbs and spices in Latin America. **Bioresource technology**, v. 101, n. 12, p. 4676-4689, 2010.

RAPP, R.J. Hypertriglyceridemia: a review beyond low-density lipoprotein. **Cardiology in Review**, v. 10, n.3, p.163-72, 2002.

RAUEN, M.S. ; BACK, J.C.V.; MOREIRA, E.A.M. Doença celíaca: sua relação com a saúde bucal. **Rev Nutr**,v.18,n.2,p.271-6, 2005.

REAVEN, G. M. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, v. 37, n. 12, p. 1595-1607, 1988.

REAVEN, G. M. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. **Annual review of medicine**, v. 44, n. 1, p. 121-131, 1993.

REEVES, P. G. et al. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. **J nutr**, v. 123, n. 11, p. 1939-1951, 1993.

REICHELT, K. L. et al. Nature and consequences of hyperpeptiduria and bovine casomorphins found in autistic syndromes. **Developmental Brain Dysfunction**, v. 7, p-71-85, 1994.

REIS, C. E. G.; BRESSAN, Josefina; ALFENAS, R. C. G. Efecto de los componentes de la dieta sobre los niveles de adiponectina. **Nutrición Hospitalaria**, v. 25, n. 6, p. 881-888, 2010.

RENNIE, M. J.; HOLLOSZY, J. O. Inhibition of glucose uptake and glycogenolysis by availability of oleate in well-oxygenated perfused skeletal muscle. **Biochemical Journal**, v. 168, n. 2, p. 161-170, 1977.

REYES, M. et al. Relationship of adiposity and insulin resistance mediated by inflammation in a group of overweight and obese Chilean adolescents. **Nutrition journal**, v. 10, n. 1, p. 1, 2011.

RIBEIRO FILHO, F. F. *et al.* Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. **Arq. bras. endocrinol. metab**, v. 50, n. 2, p. 230-238, 2006.

ROBINSON, A. M.; WILLIAMSON, D. H. Physiological roles of ketone bodies as substrates and signals in mammalian tissues. **Physiological reviews**, v. 60, n. 1, p. 143-187, 1980.

ROSSI, R. M. ; NEVES, M.F.; CASTRO, L. T. Quantificação e Coordenação de Sistemas Agroindustriais: o caso do trigo no Brasil – Lavras: Organizações Rurais e Agroindustriais, **Revista de Administração**, v. 7, n. 7, p. 1-13, 2005.

SABATINO, A. et al. New insights into immune mechanisms underlying autoimmune diseases of the gastrointestinal tract. **Autoimmunity reviews**, v. 14, n. 12, p. 1161-1169, 2015.

SAELY, C. H.; GEIGER, K.; DREXEL, H. Brown versus white adipose tissue: a mini-review. **Gerontology**, v. 58, n. 1, p. 15-23, 2012.

SAI, Y. et al. Adsorptive-mediated endocytosis of a basic peptide in enterocyte-like Caco-2 cells. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 275, n. 3, p. G514-G520, 1998.

SALMI, T. T. et al. Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: a 40-year prospective study from Finland. **British Journal of Dermatology**, v. 165, n. 2, p. 354-359, 2011.

SANTOS, R. D. III Diretrizes brasileiras sobre dislipidemias e diretriz de prevenção da aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 77, p. 1-48, 2001.

SAPONE, A. et al. Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. **International archives of allergy and immunology**, v. 152, n. 1, p. 75-80, 2010.

SAPONE, A. et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. **BMC medicine**, v. 9, n. 1, p. 23, 2011.

SAPONE, A. et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. **BMC medicine**, v. 10, n. 1, p. 13, 2012.

SATAKE, M. et al. Transepithelial transport of the bioactive tripeptide, Val-Pro-Pro, in human intestinal Caco-2 cell monolayers. **Bioscience, biotechnology, and biochemistry**, v. 66, n. 2, p. 378-384, 2002.

SCAZZINA, F. et al. Glycaemic index of some commercial gluten-free foods. **European journal of nutrition**, v. 54, n. 6, p. 1021-1026, 2015.

SCHIAVO, M. ; LUNARDELLI, A. ; OLIVEIRA, J. R. Influência da dieta na concentração sérica de triglicérides. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v .39, n.4, p. 283-288,2003.

SCHILER, L. R. (2014). **Absorption of nutrients**. In J. F. Reinus, & D. Simon (Eds.), *Gastrointestinal anatomy and physiology: The essentials* (pp. 108–128). Oxford: John Wiley & Sons, Ltd.

SCHUMANN, M. et al. Cell polarity-determining proteins Par-3 and PP-1 are involved in epithelial tight junction defects in coeliac disease. **Gut**, v. 61, n. 2, p. 220-228, 2012.

SCHUPPAN, D.; ZEVALLOS, V. Wheat Amylase Trypsin Inhibitors as Nutritional Activators of Innate Immunity. **Digestive Diseases**, v. 33, n. 2, p. 260-263, 2015.

SDEPANIAN,V. L. ; MORAIS, M. B. ;FAGUNDES, N. U. Doença celíaca: a evolução dos conhecimentos desde sua centenária descrição original até os dias atuais. **Arq Gastroenterol.**, v. 36, n.4, p.244-57, 1999.

SHAH, A.; MEHTA, N.; REILLY, M,P. Adipose inflammation, insulin resistance, and cardiovascular disease. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v.6, n.32, p. 638-44, 2008.

SHAN, L. et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. **Science**, v. 297, n. 5590, p. 2275-2279, 2002.

SHEWRY, P. R. et al. The classification and nomenclature of wheat gluten proteins: a reassessment. **Journal of cereal science**, v. 4, n. 2, p. 97-106, 1986.

SHEWRY, P. R. et al. The structure and properties of gluten: an elastic protein from wheat grain. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences**, v. 357, n. 1418, p. 133-142, 2002.

SHEWRY P. Wheat. **J Exp Bot**, v. 60, p. 1537–1553, 2009.

SHIMIZU, M. Interaction between food substances and the intestinal epithelium. **Bioscience, biotechnology, and biochemistry**, v. 74, n. 2, p. 232-241, 2010.

SHIMIZU, M.; OK SON, D. Food-derived peptides and intestinal functions. **Current pharmaceutical design**, v. 13, n. 9, p. 885-895, 2007.

SHIMIZU, M. ; TSUNOGAI, Maki; ARAI, Soichi. Transepithelial transport of oligopeptides in the human intestinal cell, Caco-2. **Peptides**, v. 18, n. 5, p. 681-687, 1997.

SILVEIRA, L. A. G. Correlação entre obesidade e diabetes tipo 2. **Rev Digital Vida e Saúde**, v. 2, n. 2, 2003.

SINDITRIGO (2011). **PANORAMA INDUSTRIAL DO TRIGO NO PARANÁ**

Disponível em

<[http://www.fiepr.org.br/sindicatos/sinditrigo/uploadAddress/APRESENTA%25C3%2587%25C3%2583O1a\[31707\].pptx+%&cd=9&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br](http://www.fiepr.org.br/sindicatos/sinditrigo/uploadAddress/APRESENTA%25C3%2587%25C3%2583O1a[31707].pptx+%&cd=9&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br)>. Acesso em 24 de janeiro de 2016.

SIRI, P. W.; KRAUSS, R. M. Influence of dietary carbohydrate and fat on LDL and HDL particle distributions. **Current atherosclerosis reports**, v. 7, n. 6, p. 455-459, 2005.

SIRI-TARINO, P. W. et al. Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. **The American journal of clinical nutrition**, v. 91, n. 3, p. 502-509, 2010.

SOARES, F, L. P. et al. Gluten-free diet reduces adiposity, inflammation and insulin resistance associated with the induction of PPAR-alpha and PPAR-gamma expression. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 24, n. 6, p. 1105-1111, 2013.

SOLLID, L. M. et al. Nomenclature and listing of celiac disease relevant gluten T-cell epitopes restricted by HLA-DQ molecules. **Immunogenetics**, v. 64, n. 6, p. 455-460, 2012.

STAMNAES, J. et al. Gluten T cell epitope targeting by TG3 and TG6; implications for dermatitis herpetiformis and gluten ataxia. **Amino Acids**, v. 39, n. 5, p. 1183-1191, 2010.

SUN, Z. CADE, R. Findings in normal rats following administration of gliadorphin-7 (GD-7). **Peptides**, v. 24, n. 2, p. 321-323, 2003.

SUN, Z. et al. β -Casomorphin induces Fos-like immunoreactivity in discrete brain regions relevant to schizophrenia and autism. **Autism**, v. 3, n. 1, p. 67-83, 1999.

TACO - **Tabela brasileira de composição de alimentos** / NEPA – UNICAMP.- 4. ed. rev. e ampl. - Campinas: NEPA- UNICAMP, 2011. 161 p.

TAKAHASHI, A. et al. Dietary anthocyanin-rich Haskap phytochemicals inhibit postprandial hyperlipidemia and hyperglycemia in rats. **Journal of oleo science**, v. 63, n. 3, p. 201-209, 2014.

TANABE, S. Analysis of food allergen structures and development of foods for allergic patients. **Bioscience, biotechnology, and biochemistry**, v. 72, n. 3, p. 649-659, 2008.

TANIGUCHI, Ataru et al. Pathogenic factors responsible for glucose intolerance in patients with NIDDM. **Diabetes**, v. 41, n. 12, p. 1540-1546, 1992.

TEN, S. ; MACLAREN, N. Insulin resistance syndrome in children. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 6, p. 2526-2539, 2004.

TIWARI, A. K.; MADHUSUDANARAO, J. Diabetes mellitus and multiple therapeutic approaches of phytochemicals: Present status and future prospects. **Current science**, v. 83, 2002.

TOMASINI, R. G. A.; AMBROSI, I. Aspectos econômicos da cultura de trigo. **Cadernos de Ciência & Tecnologia**, v. 15, n. 2, p. 59-84, 1998.

TOMASINI, R. G. Política agrícola e produção de trigo. **Revista de Política Agrícola**, v. 1, n. 2, p. 17-19, 1992.

TSEN, C. C.; BUSHUK, W. Changes in sulfhydryl and disulfide contents of doughs during mixing under various conditions. **Cereal Chem**, v. 40, p. 399-408, 1963.

TSUKITA, S. ; FURUSE, M. The structure and function of claudins, cell adhesion molecules at tight junctions. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 915, n. 1, p. 129-135, 2000.

TURPEINEN, O. et al. Dietary prevention of coronary heart disease: the Finnish Mental Hospital Study. **International Journal of Epidemiology**, v. 8, n. 2, p. 99-118, 1979.

VADER, L. Willemijn et al. Characterization of cereal toxicity for celiac disease patients based on protein homology in grains. **Gastroenterology**, v. 125, n. 4, p. 1105-1113, 2003.

VAN DAM, R. M. et al. Dietary glycemic index in relation to metabolic risk factors and incidence of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 54, n. 9, p. 726-731, 2000.

VASQUES, A. C. J. et al. Análise crítica do uso dos índices do Homeostasis Model Assessment (HOMA) na avaliação da resistência à insulina e capacidade funcional das células-beta pancreáticas:[revisão]. **Arq. bras. endocrinol. metab**, v. 52, n. 1, p. 32-39, 2008.

VASQUES, A. C. J. et al. Indicadores do perfil lipídico plasmático relacionados à resistência à insulina. **Rev Assoc Med Bras**, v. 55, n. 3, p. 342-346, 2009.

VELLOSO, L. A.; SCHWARTZ, M. W. Altered hypothalamic function in diet-induced obesity. **International journal of obesity**, v. 35, n. 12, p. 1455-1465, 2011.

VENN, B. J.; GREEN, T. J. Glycemic index and glycemic load: measurement issues and their effect on diet–disease relationships. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 61, p. S122-S131, 2007.

VIEIRA, E. L. ; FRANCISCO, A. **Determinação de glúten em cultivares brasileiros de aveia e produtos derivados**. 2001. 52 f. Dissertação de mestrado (Curso de pós graduação em Ciência de Alimentos) – Centro de Ciências Agrárias. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis.

VOLTA, Umberto. Gluten-free diet in the management of patients with irritable bowel syndrome, fibromyalgia and lymphocytic enteritis. **Arthritis research & therapy**, v. 16, n. 6, p. 505, 2014.

WIESER, H., 2003. **The use of redox agents**. In: Cauvain, S.P. (Ed.), Bread Making—Improving Quality. Woodhead Publishing Ltd., Cambridge, pp. 424–446.

WIESER, H. Chemistry of gluten proteins. **Food microbiology**, v. 24, n. 2, p. 115-119, 2007.

WOLTERS, V. M.; WIJMENGA, Cisca. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. **The American journal of gastroenterology**, v. 103, n. 1, p. 190-195, 2008.

WOODSIDE, B. ; ABIZAID, A.; WALKER, C.-Dominique. Changes in leptin levels during lactation: implications for lactational hyperphagia and anovulation. **Hormones and behavior**, v. 37, n. 4, p. 353-365, 2000.

WRIGLEY, C. W. et al. Proteins and amino acids. **Wheat: chemistry and technology. Volume I**, n. Ed. 3, p. 159-275, 1988.

XAVIER, H. T. et al. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 101, n. 4, p. 1-20, 2013.

YAHATA, Eriko et al. Relationship between the dough quality and content of specific glutenin proteins in wheat mill streams, and its application to making flour suitable for instant Chinese noodles. **Bioscience, biotechnology, and biochemistry**, v. 70, n. 4, p. 788-797, 2006.

YKI-JÄRVINEN, Hannele; KOIVISTO, Veikko A. Natural course of insulin resistance in type I diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 315, n. 4, p. 224-230, 1986.

YOUNG, Martin E. et al. Regulation of cardiac and skeletal muscle malonyl-CoA decarboxylase by fatty acids. **American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism**, v. 280, n. 3, p. E471-E479, 2001.

ZHANG, Y. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **nature**, v. 372, n. 6505, p. 425-432, 1994.

ZHERNAKOVA, A. et al. Novel association in chromosome 4q27 region with rheumatoid arthritis and confirmation of type 1 diabetes point to a general risk locus for autoimmune diseases. **The American Journal of Human Genetics**, v. 81, n. 6, p. 1284-1288, 2007.

ZIEGLER, A. G. et al. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. **Jama**, v. 290, n. 13, p. 1721-1728, 2003.

ZIOUDROU, C.; STREATY, R. A.; KLEE, W. A. Opioid peptides derived from food proteins. The exorphins. **Journal of Biological Chemistry**, v. 254, n. 7, p. 2446-2449, 1979.

ZHOU, Y.; RUI, L. Leptin signaling and leptin resistance. **Frontiers of medicine**, v. 7, n. 2, p. 207-222, 2013.