

Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício 2017;16(4):226-33

REVISÃO

O efeito de suplementação de simbióticos e exercícios aeróbios sobre a inflamação sistêmica em indivíduos idosos obesos

The effect of symbiotic supplementation and aerobic exercises on systemic inflammation in elderly and obese people

Rubens da Costa Lino Filho*

**Universidade Paulista, Campinas, Pós-Graduado Treinamento Desportivo, Universidade Candido Mendes*

Recebido em 30 de maio de 2017; aceito em 25 de agosto de 2017.

Endereço para correspondência: Rubens da Costa Lino Filho, Rua Antônio Honório, 168, 13920-000 Centro Pedreira SP, E-mail: lino.edfisica@live.com

Resumo

O processo de envelhecimento traz consigo alterações fisiológicas associadas ao avanço da idade que singulariza um aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias, caracterizando uma condição de inflamação crônica de baixo grau. O objetivo deste estudo é verificar os benefícios da suplementação de substância simbiótica junto com exercícios aeróbios, diminuindo a inflamação sistêmica de idosos obesos. Indicando a hipótese de que esta inflamação de baixo nível está associada a um desequilíbrio na microbiota, a alterações na permeabilidade intestinal e a diminuição com exercícios aeróbicos, que estimulam, através da contração muscular, a produção de interleucina-6 (IL-6) que promove um ambiente anti-inflamatório. A estratégia de busca desenvolvida foi encontrar artigos controlados que avaliaram os parâmetros inflamatórios em indivíduos idosos obesos tendo um resultado significativo. Portanto, o uso de substâncias simbióticas e o exercício físico são capazes de reduzir a produção e a ação de marcadores inflamatórios, podendo prevenir doenças crônicas de baixo grau.

Palavras-chave: exercício físico, microbiota, inflamação, sistema imunológico, interleucinas.

Abstract

The aging process brings with itself physiologic alterations associated to advanced age which distinguishes by an increase of pro-inflammatory cytokines production featuring a condition of chronic inflammation of low degree. The study's purpose is to verify the benefits of symbiotic substance supplementation related with aerobic exercises, reducing the systemic inflammation of advanced age and obese people. The study indicates the hypothesis this low level inflammation is associated with a disequilibrium in the microbiota, alterations in the intestinal permeability and the decrease with aerobic exercises, that stimulate, through the muscular contraction, the interleucina-6 production (IL-6) that promotes an anti-inflammatory environment. The search strategy was developed to find controlled articles which measure these evaluated inflammatory parameters in advanced age and obese individuals that manifested a significant result to the research. Therefore, the use of symbiotic substance and the physical exercise is capable to reduce the production and the action of inflammatory markers that could prevent chronic diseases of low degree.

Key-words: physical exercise, microbiota, inflammation, immune system, interleukins.

Introdução

Sob a perspectiva biológica, o envelhecimento caracteriza-se pela diminuição da capacidade de manter o equilíbrio homeostático sob condições de sobrecarga funcional, conduzindo à maior vulnerabilidade [1]. É um processo natural trazendo alterações fisiológicas que afetam de forma direta, como deposição de gordura visceral altamente relacionada à inflamação sistêmica e à redução da gordura subcutânea. No entendimento das pesquisas, a obesidade é vista como uma espécie de inflamação crônica, chamada de subclínica porque não têm sintomas aparentes e, por causa da inflamação, as células de gordura do obeso aumentam o que contribui para o ganho de peso [2,3]. Assim o tecido adiposo pode ser considerado um dos focos de inflamação sistêmica, pois esse é capaz de secretar mediadores inflamatórios na circulação, reconhecidos como base comum para uma gama de desordens do organismo como, por exemplo, resistência à insulina e doenças cardiovasculares [4].

O intestino é outro local ao qual se atribui à origem da inflamação sistêmica, dependendo da microbiota do indivíduo, esse fenômeno inflamatório pode ficar muito acentuado, mas mascarado até não existir. Nenhum estudo ainda conseguiu identificar quais são exatamente essas espécies de bactérias causadoras da obesidade, mas a hipótese dos pesquisadores é que todas sejam do tipo Gram-negativa. Uma bactéria é chamada de Gram-negativa quando não reage ao teste chamado coloração de Gram, isso acontece porque na membrana dessas bactérias existe um composto chamado lipopolissacarídeo (LPS) [5,6].

O sistema imunológico percebe o LPS das bactérias Gram-negativas no intestino como um corpo estranho e é isso que causa inflamação subclínica. Quando alguém se torna obeso, as células da parede intestinal ficam ainda mais permeáveis aos LPS e permitem que entrem em maior quantidade no intestino. Essa inflamação originada no intestino é denominada endotoxemia [5-7]. O LPS adentra nos capilares pela permeabilidade intestinal alterada, ou pela sua incorporação aos quilomícrons (QM).

Posteriormente, o LPS liga-se a receptores específicos (principalmente o toll-like receptor- TLR-4) no tecido adiposo, no tecido muscular, e outros tecidos, estimulando a infiltração de macrófagos, e ativando vias para secreção de citocinas inflamatórias. Quanto mais corpo estranho, maior a reação do sistema imune, e as pesquisas mostraram também que quanto mais o sistema imune trabalha contra a presença da molécula estranha no intestino mais as células dos músculos do tecido adiposo e do fígado ficam resistentes à insulina e esse é um dos fatores que provoca o diabetes [5-7].

Dentre as alterações observa-se um declínio do funcionamento normal do sistema imunológico denominado de imunossenescência, que se refere à deterioração provocada pelo envelhecimento, diminuindo a memória imunológica e a capacidade do organismo em responder a infecções, o que está associado à susceptibilidade dos idosos a doenças infecciosas [8]. Sua etiologia é multifatorial e entre estas a exposição constante a patógenos e vírus ao longo da vida leva a exaustão das células do sistema imune, principalmente, aquelas que fazem parte do sistema imune adquirido [8].

Uma alteração importante é a relacionada com um aumento na concentração de marcadores inflamatórios no sangue, o que tem sido associado com um processo mais amplo, denominado *inflammaging* que está associado ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias caracterizando uma condição de inflamação crônica de baixo grau, que parece ser o fator comum na patogênese de doenças crônicas não transmissíveis como doenças cardiovasculares, Diabetes Mellitus tipo 2, cânceres [8-11]. As citocinas Proteína C Reativa (PCR), Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α), Interleucina-10 (IL-10) e Interleucina-6 (IL-6) podem ser considerados biomarcadores da função imune e associados com as doenças crônicas e as incapacidades relacionadas à idade [12,13].

As respostas aos exercícios físicos, as citocinas pró-inflamatórias são aquelas que estimulam o processo inflamatório e as que estão relacionadas com o processo de regeneração do tecido textural são as citocinas anti-inflamatórias. A inflamação é um fenômeno generalizado em resposta a uma lesão em algum tecido, quer seja por bactérias, calor, ou exposição a contaminantes, e é desencadeada por receptores da imunidade inata que reconhecem patógenos e células danificadas, liberando várias substâncias, acarretando alterações nos tecidos circundantes não inflamados [14,15]. Então o organismo quando tem uma infecção e uma lesão por um trauma, uma cirurgia, uma queimadura que é a resposta inflamatória, ocorre a liberação de duas substâncias: duas citocinas pró-inflamatórias, que é TNF- α , e a interleucina fator 1 Beta. Essas duas interleucinas são exclusivamente inflamatórias, elas promovem a resposta inflamatória, (edema, hiperemia (vermelhidão), aumento da

temperatura, dor) e todos esses sinais diminuem a dilatação periférica e ocorre a liberação de leucócitos na região em virtude dessas estruturas que são liberadas, principalmente pelos neutrófilos e macrófagos, que chegaram ao local lesionado.

À medida que esse processo inflamatório evolui em algumas horas, após o trauma ou a entrada de um antígeno, observa-se um índice secundário chamado de fase aguda da inflamação que é outra citocina chamada interleucina-6. A interleucina-6 é difícil de ser estudada porque ela tem efeito umbigo, pois pode ser tanto pró ou anti-inflamatória. Mas nessa fase ela tem efeito inflamatório, contribuindo para o processo inflamatório, inibindo tanto a TNF- α como a interleucina 1 Beta, estimulando a partir do seu pico a produção de fatores receptores solúveis contrários a essas citocinas que inibem e também por ela interleucina-6 que estimula a produção de citocinas anti-inflamatórias chamada Interleucina 10, que é envolvida com a regeneração tecidual, ativando o citoplasma que começa a se regenerar. Esse é o processo inflamatório normal.

A atividade física pode induzir uma resposta inflamatória, através de aumentos nos níveis séricos de IL-1, TNF- α e da citocina responsiva IL-6, seguido pela liberação de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10, e de IL-1ra, sTNF-r2 que são inibidores das citocinas pró-inflamatórias [16].

Em particular, o efeito do exercício físico em longo prazo pode ser explicado em parte, pelo efeito anti-inflamatório do exercício agudo, sendo mediado pela produção de IL-6 derivada do músculo esquelético [17].

A IL-6 é produzida tanto por células do sistema imune quanto por outras células, como adipócitos. Considerada uma citocina induzida por estresse e um mediador inflamatório com diversas funções em diversos tecidos como a indução do aumento de produção de PCR no fígado. Sua concentração plasmática está associada a gordura e peso corporal [18]. Possui características pró e anti-inflamatórias demonstrando uma natureza ambígua, visto que o aumento dos níveis crônicos de IL-6 está associado com o aumento da inflamação, ao passo que o aumento da IL-6 logo após o exercício físico parece demonstrar efeitos anti-inflamatórios [19].

Já o TNF- α tem propriedades pró-inflamatórias e está relacionado aos distúrbios metabólicos decorrentes da inflamação crônica e também possui correlação com a gordura e peso corporal [18]. Seus níveis aumentam com a progressão da idade [20]. A PCR, por sua vez, é uma proteína de fase aguda produzida, prioritariamente, no fígado em resposta aos estímulos de IL-6 e TNF- α [21,18].

Neste trabalho discutiremos que o uso de suplementações simbióticas com exercícios é claramente promotor do efeito anti-inflamatório, beneficiando muitos sistemas orgânicos e oferecendo proteção contra doenças metabólicas como obesidade e diabetes.

Objetivos

Este estudo foi conduzido para avaliar os efeitos de uma suplementação com substância simbiótica junto com exercícios físicos sobre a inflamação sistêmica de idosos obesos.

Métodologia

Estratégia de busca foi desenvolvida para encontrar artigos controlados que avaliassem parâmetros com benefícios suplementação microbiotas e parâmetros inflamatórios em indivíduos com idade acima de 40 anos obesos após uma intervenção composta por treinamento aeróbio com suplementação com substância simbiótica. Realizou-se a busca no banco de dados Medline, acessado através do Pubmed, em 12 de Nov e 23 Dez de 2016. Foram realizadas duas buscas: a primeira sobre as citocinas anti-inflamatórias e a segunda sobre probióticos simbióticos.

Na primeira busca foram encontrados (n = 504) artigos, excluídos da meta-análise. Resumo e Título (n = 390), excluídos da meta-análise. Texto Completo (n = 112). Artigos incluídos na meta-análise (n = 4) [22-25]. Os termos utilizados para a realizarmos a pesquisa foram elderly, physical exercise, inflammation, immune system.

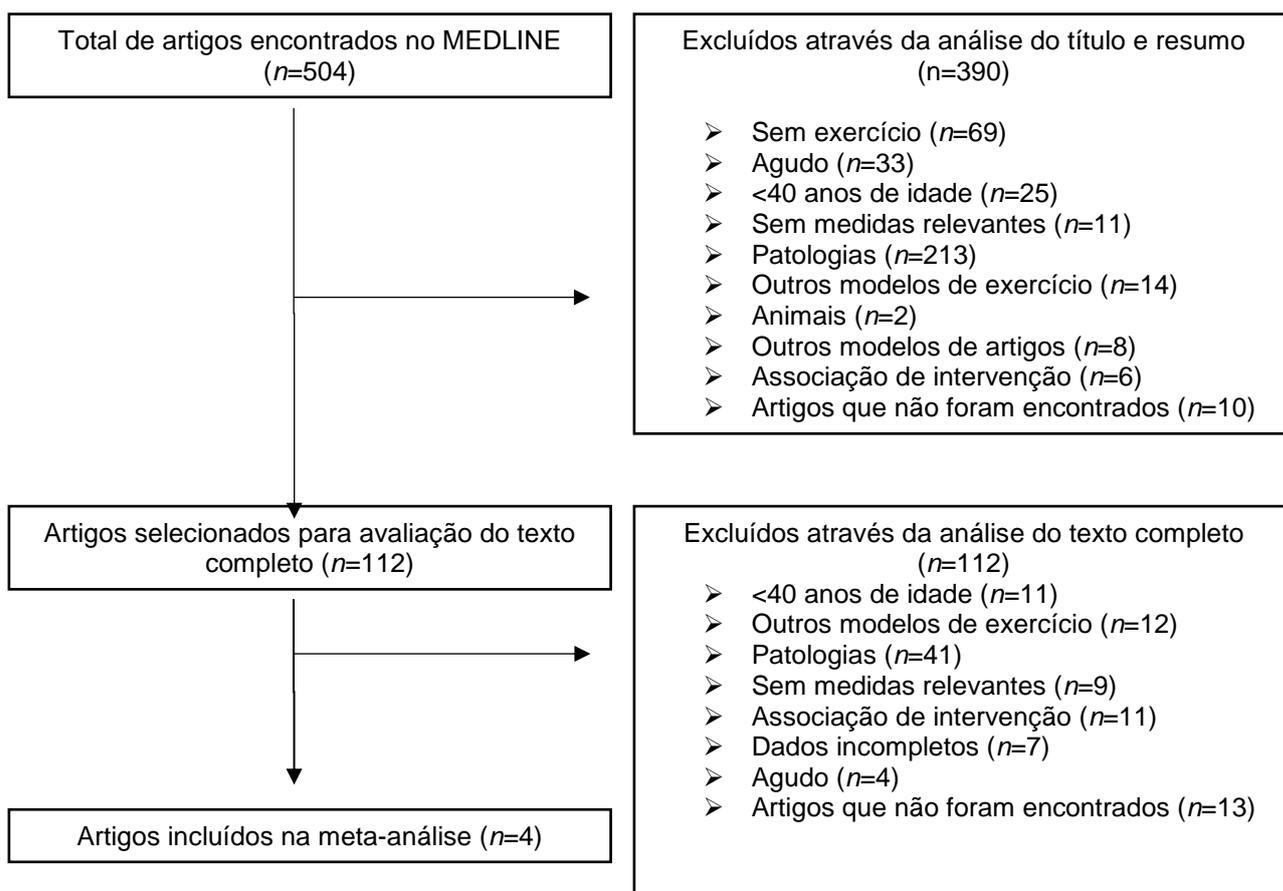


Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos primeira busca.

Na segunda busca foram encontrados (n=18) artigos, excluídos da meta-análise: resumo e texto completo (n=11): Artigos incluídos na meta-análise (n=7): [26-32]. Os termos utilizados para realizarmos a pesquisa foram: *obesity, elderly probiotics and inflammation*.

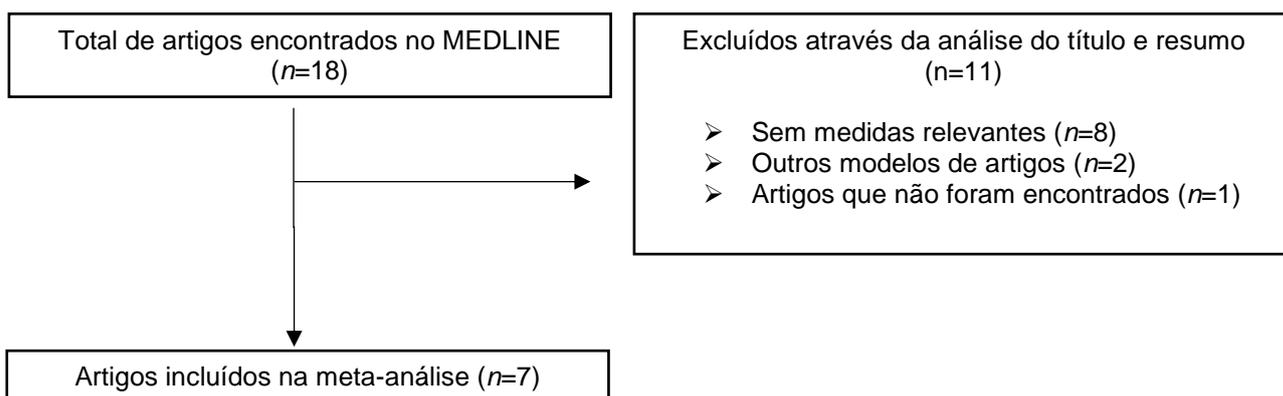


Figura 2 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos segunda busca.

Resultados

De acordo com o exposto nos presentes artigos, o treinamento físico junto com a injeção de alimentação simbiótica podem oferecer proteção contra doenças crônicas induzidas por mediadores inflamatórios. Este efeito pode ser atribuído em parte pela liberação de IL-6 em resposta a contração muscular e também pelas regulagens das bactérias Gram - positivas com suplementação simbióticas.

A tabela I mostra as características de 4 estudos que foram publicados entre os anos de 2009 e 2015 [22-25]. Em relação aos treinamentos, observa-se que a intensidade foi controlada, prioritariamente, pela frequência cardíaca que esteve entre 45-85% da $FC_{máx}$; a frequência semanal variou de 3 a 7 dias por semana; duração da sessão foi de no máximo 60 minutos e a duração do treinamento de 8 a 96 semanas.

A tabela II revelou que o treinamento aeróbio foi eficiente para reduzir os valores plasmáticos de IL-6. Verificou-se que quatro estudos tiveram efeito positivo significativo sobre esta variável levando a um efeito significativo global do TA.

A tabela III mostra resultados significativos dos 6 estudos, em relação aos suplementos, os quais foram publicados entre os anos de 2009 e 2015 [26,27,29,30,31]. Com evidências sobre a eficácia na diminuição do IMC, inflamação, permeabilidade e prevenção da conversão da tolerância à glicose prejudicada pelo diabetes.

Tabela I - Caracterização dos estudos de exercícios selecionados.

Estudo	Gênero	Idade	IMC	n	Caracterização dos treinamentos				
Treinamento aeróbio					Intensidade	Frequência	Volume	Duração	Equipamento
[23]	M	48,6 ± 6,6	29,1 ± 3,8	11	80% $FC_{máx}$	3x/sem.	50 min	8 sem.	Bicicleta ergométrica
[22]	M F	63,2 ± 1	26,2 ± 0,1	40	70-75% $FC_{máx}$	7x/sem.	40-45 min	8 sem.	Caminhada livre
[24]	F	57,1 ± 7,5	25,5 ± 3,9	14	45-65% $FC_{máx}$	3 a 6x/sem.	25-45 min	16 sem.	Caminhada
[25]	M	52 ± 4	28 ± 2,7	41	50-70% $VO_{2máx}$	4x/sem.	30-60 min	26 sem.	-

M = masculino; F = feminino; IMC = índice de massa corporal; TA = treinamento aeróbio; 1RM = 1 repetição máxima; $FC_{máx}$ = frequência cardíaca máxima; DP = desvio padrão.

Tabela II - Efeitos dos modelos de Treinamentos Físicos sobre IL-6.

modelo	Tipo de grupo	estudo	Tempo estudo	Estatística para cada estudo						Est dif em 95% CI				
				Est dif	erro	variação	liminf	limsup	Zvalor	Pvalor	-4,00	-2,00	0,00	2,0
	Aeróbio	25	12 sem	-0,007	0,312	0,098	-0,620	0,605	-0,024	0,981				
	Aeróbio	25	24 sem	-0,788	0,324	0,105	-1,424	-0,152	-2,430	0,015				
	Aeróbio	25	4 sem	-0,464	0,317	0,100	-1,085	0,156	-1,466	0,143				
	Aeróbio	24		-3,193	0,517	0,268	-4,207	-2,179	-6,173	0,000				
	Aeróbio	22		-0,000	0,302	0,091	-0,591	0,591	0,000	1,000				
	Aeróbio			-0,557	0,142	0,020	-0,835	-0,279	-3,927	0,000				
fixo aleatório	Aeróbio			-0,768	0,328	0,107	-1,410	-0,126	-2,343	0,019				

Subgrupos	K	Referências	ES (95%IC)	P (diferença)
TA	4	[25,22,23,24]	-0,77 (-1,41 a -0,13)	0,02*

TA = Treinamento Aeróbio; ES = Effect Size; K = número de estudos; IC = intervalo de confiança.

Tabela III - Caracterização dos estudos microbiotas selecionados.

Estudo	IMC	Inflamação	Permeabilidade	Res. Insulina
[26]	*	*	X	X
[27]	*	X	X	X
[29]	*	X	X	X
[30]	X	X	*	X
[31]	X	X	X	*
[32]	*	X	X	X

*= Significante. x = Sem dados.

Discussão

Diante da importância deste trabalho de estratégias para minimizar os efeitos de citocinas pró-inflamatórias nas doenças crônicas, verifica-se que esta inflamação de baixo nível está associada a um desequilíbrio na microbiota, a alterações na permeabilidade intestinal e ao efeito do envelhecimento, que influenciam na diminuição do funcionamento do sistema músculo esquelético decorrente da inatividade física. Por isso, justifica-se o uso de substâncias simbióticas que em associação com exercícios físicos estimulam, através da contração muscular, a produção de interleucina-6 (IL-6), que promove um ambiente anti-inflamatório [26], capaz de melhorar a transmissão do sinal insulínico [31].

No entanto, no estudo de Marques *et al.* [33], encontrou-se uma redução significativa na IL-6 decorrente do treinamento físico. Da mesma forma, vários estudos [26,27,29,32,34] evidenciaram que houve uma alteração positiva da composição corporal, a qual não foi acompanhada por melhora das concentrações de IL-6, tendo um relacionamento com a obesidade. No estudo [30] a permeabilidade ao intestino dos pacientes aumentou significativamente.

O exercício físico, se não provocar dano, lesão muscular, vai ter na entidade a curva sem a parte inicial, sem TNF- α e a interleucina 1 Beta, aumentando a interleucina-6 e da interleucina 10, por essa razão o exercício físico é reportado claramente na literatura como promotor do efeito anti-inflamatório [35].

O uso de substâncias simbióticas diminui riscos de infecções por patógenos, o que pode causar doenças que também contribuem para a ação no sistema imunológico [26]. As correlações entre exercício físico e suplementação de probióticos mostram resultados satisfatórios. No entanto, no Brasil, os pesquisadores envolvidos com essa temática ainda estão iniciando seus estudos. Dessa forma, este artigo objetiva mostrar novas perspectivas acerca deste assunto, além de promover a disseminação e discussão de trabalhos mais recentes sobre a microbiota e sua relação com o exercício físico e sua atuação sobre a saúde imunológica. Com isso, há possibilidade de ter resultados positivos, porém sugere-se que mais estudos sejam realizados.

Conclusão

Neste estudo conclui-se que os exercícios físicos combinados com alimentação de substâncias simbióticas parecem ser eficazes beneficiando a população idosa obesa. Mais estudos serão necessários para outras etapas intermediárias dos efeitos dos exercícios físicos junto com a composição da microbiota e a inflamação.

Referências

1. Jeckel-Neto EA, Cunha GL. Teorias biológicas do envelhecimento. In: Freitas ET & Neri AL, eds. Tratado de Geriatria e Gerontologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p.14-34
2. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972-8.
3. Engström G, Hedblad B, Stavenow L, Lind P, Janzon L, Lindgärde F. Inflammation-sensitive plasma proteins are associated with future weight gain. *Diabetes* 2003;52:2097-101.
4. Zamboni M, Mazzali G. Obesity in the elderly: an emerging health issue. *Int J Obesity* 2012;36(9):1151-2.
5. Cani PD, Delzene NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Design* 2009;15(13):1546-58.
6. Manco M, Putignani L, Bottazzo GF. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk. *End Rev* 2010;31(6):817-44.
7. Pendyala S, Walker JM, Holt, P.R. A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterology* 2012;142:1100-1.

8. Simpson RJ, Lowder TW, Spielmann G, Bigley AB, La Voy EC, Kunz H. Exercise and the aging immune system. *Ageing RR* 2012;11(3):404-20.
9. Schwarz NA, Rigby BR, Bounty P, Shelmadine B. A review of weight control strategies and their effects on the regulation of hormonal balance. *J Nutr Metab* 2011;15.
10. Thomas GA, Kraemer WJ, Comstock BA, Dunn-Lewis C, Volek JS, Denegar CR, Maresh CM. Effects of resistance exercise and obesity level on ghrelin and cortisol in men. *Metabolism* 2012; 61(6):860-8.
11. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11:607-15.
12. Singh T, Newman AB. Inflammatory markers in population studies of aging. *Ageing Res Rev* 2011;10:319-29.
13. Lara J, Cooper R, Nissan J, Ginty AT, Khaw KT, Deary IJ et al. A proposed panel of biomarkers of healthy ageing. *Biomed Central* 2015;13:222.
14. Ashley NT, Weil ZM, Nelson RJ. Inflammation: Mechanisms, Costs, and Natural Variation. *Annu Rev Ecol Evol Syst* 2012;43:385-406.
15. Cildir G, Akincilar SC, Tergaonkar V. Chronic adipose tissue inflammation: all immune cells on the stage. *Trends Mol Med* 2013;19(8):487-500.
16. Ferrerira FC, Ferreira FC, de Medeiros AI, Nicoli C, Nunes JE, Shiguemoto GE, Prestes J et al. Circuit resist training in sedent women: body composition and serum cytokine levels. *Appl Physiol Nutr Metab* 2009;35(2):23-9.
17. Belotto MF. Efeito do exercício físico sobre o estado inflamatório de diabéticos. [citado 2016 Dez 2]. Disponível em UR: <http://www.efdeportes.com/efd159/efeito-do-exercicio-fisico-sobre-diabeticos.htm>.
18. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11(2):85-97.
19. Petersen AMW, Perdersen BK. The role of IL-6 in mediating the anti-inflammatory effects of exercise. *J Physiol Pharmacol* 2006;10:43-51.
20. Kennedy RL, Chokkalingham K, Srinivasan R. Obesity in the elderly: who should we be treating, and why, and how? *Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2004;7:3-9.
21. Junqueira LC, Carneiro J. *Biologia Celular e Molecular*. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013.
22. Gano LB, Donato AJ, Pierce GL, Pasha HM, Magerko KA, Roeca C. Increased proinflammatory and oxidant gene expression in circulating mononuclear cells in older adults: amelioration by habitual exercise. *Physiol Genomics* 2011;43(14):895-902.
23. Mendham AE, Duffield R, Marino F, Coutts AJ. Small-sided games training reduces CRP, IL-6 and leptin in sedentary, middle-aged men. *Eur J Appl Physiol* 2014;114(11):2289-97.
24. Tartibian B, FitzGerald LZ, Azadpour N, Maleki BH. A randomized controlled study examining the effect of exercise on inflammatory cytokine levels in post-menopausal women. *Post Reprod Health* 2015;21(1):9-15.
25. Thompson D, Markovitch D, Betts JA, Mazzatti D, Turner J, Tyrrell RM (1985). Time course of changes in inflammatory markers during a 6-mo exercise intervention in sedentary middle-aged men: a randomized-controlled tri. *J Appl Physiol* 2010;108(4):769-79.
26. Inglis JE, Ilich JZ. The microbiome and osteosarcopenic obesity in older individuals in long-term care facilities. *Curr Ost Rep* 2015;13(5):358-62.
27. Remely M, Hippe B, Geretschlaeger I, Stegmayer S, Hoefinger I, Haslberger A. Increased gut microbiota diversity and abundance of *Faecalibacterium prausnitzii* and *Akkermansia* after fasting: a pilot study. *Wien Klin Wochenschr* 2015;127(9-10):394-8.
28. See comment in PubMed Commons below Sato J, Kanazawa A, Ikeda F, Yoshihara T, Goto H, Abe H, et al. Research in National Center for Biotechnology Information. *Diabetes Care* 2014;37(8):2343-50.
29. Lee J, Bose S, Seo JG, Chung WS, Lim CY, Kim H. The effects of co-administration of probiotics with herbal medicine on obesity, metabolic endotoxemia and dysbiosis: a randomized double-blind controlled clinical trial. *Clin Nutr* 2014;33(6):973-81.
30. Leber B, Tripolt NJ, Blattl D, Eder M, Wascher TC, Pieber TR, et al. The influence of probiotic supplementation on gut permeability in patients with metabolic syndrome: an open label, randomized pilot study. *Eur J Clin Nutr* 2012;66:1110-15.

31. Qun Yan, Xu Li, Bo Feng. The efficacy and safety of probiotics intervention in preventing conversion of impaired glucose tolerance to diabetes: study protocol for a randomized, double-blinded, placebo controlled trial of the Probiotics Prevention Diabetes Programme (PPDP). *BMC Endocrine Disorders* 2015. [citado 2016 dez 5]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4666047>
32. Woodard GA, Encarnacion B, Downey JR, Peraza J, Chong K, Hernandez-Boussard T et al. Probiotics improve outcomes after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg* 2009;13:1198-204.
33. Marques, Mota J, Viana JL, Tuna D, Figueiredo P, Guimarães JT, Carvalho J et al. Response of bone mineral density, inflammatory cytokines, and biochemical bone markers to a 32-week combined loading exercise program in older men and women, *Arch Gerontol Geriatr* 2013;57(2):226-33.
34. So WY, Song M, Park YH, Cho BL, Lim JY, Kim SH, Song W. Body composition, fitness level, anabolic hormones, and inflammatory cytokines in the elderly: a randomized controlled trial. *Aging Clin Exp Res* 2013;25(2):167-74.
35. Pedersen BK. IL-6 signalling in exercise and disease. *Biochem Soc Trans* 2007;35:1295-7.