

# Suplementação de simbióticos: terapia adjuvante no tratamento da resistência insulínica em mulheres com síndrome do ovário policístico

Symbiotic supplementation: adjuvanted therapy for the treatment of insulin resistance in woman with polycystic ovary syndrome

Emille Tejo Viana <sup>1</sup>, Julia Kelman <sup>1</sup>, Marina Gravina Pereira <sup>1</sup>, Carlos Rocha Oliveira <sup>1,2</sup>

## Resumo

**Introdução:** O estado inflamatório crônico e as alterações hormonais causadas pela Síndrome do Ovário Policístico são fatores que, somados à resistência insulínica e a hiperinsulinemia compensatória, complicam ainda mais o estado dessas pacientes. Por outro lado, estudos indicam que o uso de simbióticos – probióticos e prebióticos – podem reduzir os índices glicêmicos e a resistência insulínica. **Objetivos:** analisar artigos prévios que investigassem o uso de cápsulas simbióticas para a melhora do perfil insulínico, fatores inflamatórios e biomarcadores de estresse oxidativo em pacientes com SOP. **Material e Método:** Esta revisão selecionou cinco artigos principais encontrados nas bases de dados Scielo, PubMed e Google Acadêmico. **Resultados:** Evidenciou-se o benefício do uso de simbióticos na redução da resistência insulínica, níveis de insulina sérica, glicose plasmática, índices QUICK e HOMAR-IR e apelina-36. **Conclusão:** A suplementação com cápsulas simbióticas sustenta evidências benéficas para o tratamento da SOP e deve ser considerada uma como opção de terapia adjuvante, uma vez que auxilia no prognóstico dessa afecção.

**Palavras-chave:** Síndrome do ovário policístico, Simbióticos, Microbiota, Resistência à insulina, Glicemia

## Abstract

**Introduction:** The chronic inflammatory state and also the hormonal changes caused by Polycystic Ovary Syn-

drome (PCOS) are factors that, added to insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia, may complicate the condition of these patients. On the other hand, studies indicate that the use of symbiotics, including probiotics and prebiotics, can reduce glycemic indexes and insulin resistance. **Objective:** The present review aimed to analyze previous works investigating the symbiotic capsules usage for improving insulin profile, inflammatory factors, and oxidative stress biomarkers in patients with PCOS. **Methods:** This review selected five main articles found in Scielo, PubMed, and Google Academic databases. **Results:** it was clear the benefits of the use of symbiotics in reducing insulin resistance, serum insulin levels, plasma glucose, QUICK, and HOMAR-IR indexes, and apelina-36. **Conclusion:** supplementation with symbiotic capsules supports beneficial evidence for the treatment of PCOS and should be considered as an adjuvant therapy option, once it helps the prognosis of this disease.

**Keywords:** Polycystic ovary syndrome, Symbiotics, Microbiota, Insulin resistance, blood glucose

## Introdução

A Síndrome do Ovário Policístico (SOP) é uma endocrinopatia bastante frequente em mulheres na idade reprodutiva<sup>(1)</sup>, caracterizada pelo critério de Rotterdam na presença de ao menos dois das três características: hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial, oligomenorreia e morfologia ultrassonográfica de policitose ovariana<sup>(2-3)</sup>. Atualmente, a síndrome é considerada um fator de risco cardiovascular, podendo aumentar em até sete vezes a chance de uma intercorrência cardíaca devido à alta prevalência de distúrbios metabólicos<sup>(4)</sup>, isto é, a resistência insulínica e hiperinsulinemia, presentes em aproximadamente 43% das pacientes com SOP<sup>(5)</sup>.

A complexidade observada na fisiopatologia da SOP indica a presença de diversos mecanismos bioquímicos e genéticos<sup>(1)</sup>. Estudos descrevem que o defeito primário consiste na resistência insulínica no tecido muscular e adiposo, gerando hiperinsulinemia

1. Universidade Anhembi Morumbi. Faculdade de Medicina. São Paulo - SP - Brasil

2. Universidade Anhembi Morumbi. Faculdade de Medicina. São José dos Campos - SP - Brasil

**Trabalho realizado:** Universidade Anhembi Morumbi. Faculdade de Medicina. São Paulo - SP - Brasil

**Endereço para correspondência:** Prof. Dr. Carlos Rocha Oliveira. Universidade Anhembi Morumbi. Faculdade de Medicina, Rua Dr. Almeida Lima, 1134 – Mooca – 03101-001 - São Paulo – SP – Brasil. E-mail: carlos.oliveira@ecosistemaanima.com.br

compensatória, mesmo que os ovários permaneçam sensíveis a insulina. Já a resistência parece apresentar relação com a disfunção intrínseca das células beta pancreáticas<sup>(6)</sup>. Conseqüentemente, a resistência insulínica e hiperinsulinemia possuem associação com o estado inflamatório crônico, alterações hormonais, displasia folicular, alterações nos receptores endometriais, aborto e infertilidade, além de o impacto psicológico e risco aumentado de complicações durante a gestação<sup>(7)</sup>.

Ainda que não incorporada aos critérios diagnósticos, a resistência insulínica encontra-se presente em 50% das mulheres diagnosticadas com SOP, independentemente da obesidade. Essa condição desempenha um papel fundamental na produção do excesso de andrógenos e inibe a síntese hepática de SHBG, aumentando as concentrações séricas de testosterona livre, interferindo indiretamente no desenvolvimento folicular<sup>(8)</sup>. Desse modo, ocorre hirsutismo, acne, alopecia, possível inibição do crescimento e desenvolvimento dos folículos ovarianos e desenvolvimento de distúrbios endometriais<sup>(7)</sup>.

A microbiota, conhecida como “segundo genoma”, é uma combinação de microrganismos residentes de maneira comensal com o trato intestinal humano<sup>(9)</sup>, estima-se que há  $10^{14}$  microrganismos/ml no conteúdo luminal, sendo mais de 5000 bactérias<sup>(10)</sup>. Dado que evidências demonstram que o aumento do estresse inflamatório celular é capaz de levar à resistência insulínica e que a microbiota interage com fatores ambientais e susceptibilidade genética, predispondo ao desenvolvimento de outras doenças metabólicas<sup>(11)</sup>, foi proposta uma hipótese denominada DOGMA (*Dysbiosis of Gut Microbiota*), a fim de esclarecer os três principais componentes da patogênese da SOP. Sendo essa afecção fruto da disbiose da microbiota<sup>(10)</sup>, onde a obesidade ou hiperinsulinemia, gorduras e alimentos pobres em fibras podem causar um desbalanço na flora intestinal, gerando assim, uma destruição da conexão entre as células epiteliais intestinais, responsáveis pelo aumento da permeabilidade da mucosa do intestino.

Somado a isso, a síndrome do intestino permeável (*leaky gut*) causa aumento da permeabilidade dos lipossacarídeos para a circulação sistêmica, levando à ativação do sistema imunológico. O que, por sua vez, interfere no funcionamento do receptor de insulina, causando a resistência insulínica. Além disso, foi sugerido que a microbiota intestinal causa uma endotoxemia capaz de ativar atividades inflamatórias que levam à obesidade e resistência insulínica<sup>(11)</sup> pela ativação de mediadores inflamatórios como lipopolissacarídeos (LPS), aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA), receptores do tipo *troll like* (TRL4) que reduzem a sensibilidade à insulina<sup>(7)</sup>.

Há uma tendência pelo estudo das bactérias intestinais, a qual pesquisadores realizaram o sequencia-

mento, classificação, identificação e quantificação da diversidade da comunidade da microbiota para individualizar o tratamento da SOP, detectando bactérias específicas que impactam no desenvolvimento dessa afecção. Nesse âmbito, percebeu-se que as bactérias das famílias *lactobacilli* e *bifidobacteria*, benéficas para imunidade e absorção de nutrientes, encontram-se, significativamente, diminuídas em mulheres com SOP, de modo que foi estabelecida uma relação íntima entre a flora intestinal e o desenvolvimento de doenças inflamatórias como a SOP. Uma vez confirmado o fato de que a flora intestinal é capaz de regular a síntese e secreção de insulina, além de influenciar no metabolismo andrôgeno e desenvolvimento folicular, foram propostos novos tratamentos simbióticos como adjuvantes da metformina, droga terapêutica de escolha, associada à orientação de estilo de vida saudável<sup>(7)</sup>.

O termo probiótico refere-se ao suplemento composto por microrganismos vivos que afetam benéficamente o organismo pela melhora do equilíbrio do microbioma<sup>(12)</sup>. Enquanto os prebióticos são substâncias que não são digeridas e absorvidas no intestino delgado, mas ao atingirem o cólon, estimulam seletivamente uma bactéria ou grupo de bactérias da microbiota, proporcionando benefícios ao hospedeiro. Já os simbióticos são produtos que apresentam simultaneamente prebióticos e probióticos em sua formulação<sup>(13)</sup>. Cabe ressaltar que os suplementos probióticos são influenciados pela dose inicial, qualidade, temperatura e condições do armazenamento anaeróbico<sup>(14)</sup>.

Probióticos, prebióticos e simbióticos na forma de suplemento alimentar, tornaram-se atrativos ao consumo em virtude do seu benefício extra dietético na resistência insulínica, obesidade e inflamação, apresentando potencial de redução dos sinais e sintomas da SOP<sup>(15)</sup>. Sendo assim, o objeto do estudo dessa revisão foi a suplementação simbiótica em mulheres com SOP, englobando probióticos e prebióticos, capazes de modular a flora intestinal no que se refere aos fatores inflamatórios e biomarcadores de estresse oxidativo em pacientes com resistência insulínica<sup>(16)</sup>.

## Objetivo

Investigar o uso de simbióticos no tratamento de pacientes portadoras da Síndrome do Ovário Policístico, bem como analisar seus impactos e possíveis benefícios na resistência insulínica, sugerindo possibilidades alternativas de terapêutica para essa afecção.

## Método

Este estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura que tem como objetivo reunir outros se-

melhantes e analisá-los, a fim de responder se o uso de simbióticos são benéficos no tratamento da resistência insulínica em pacientes com SOP. Para o levantamento científico, foi realizado uma busca nas plataformas de pesquisa: PubMed, Scielo e Google Acadêmico, por meio da consulta das seguintes palavras chaves e suas combinações nas línguas portuguesa e inglesa: “probióticos”, “Síndrome do Ovário Policístico”, “simbióticos”, “glicemia” e “resistência insulínica”.

Os critérios de inclusão para a seleção dos estudos relevantes abrangeram aqueles que abordassem a resistência insulínica em mulheres com SOP e que apresentassem intervenção com cápsulas de probióticos e/ou prebióticos sem adição de outros componentes. Ademais, foram incluídas publicações em inglês e português, além daquelas indexadas e publicadas nos referidos bancos de dados nos últimos dez anos.

Foram excluídas pesquisas que abordassem o uso de simbióticos no tratamento de SOP em animais geneticamente modificados; acrescentassem outros compostos na intervenção, que não a cápsula simbiótica; considerassem SOP por outros critérios além de o Rotterdam e que não analisassem especificamente a resistência insulínica e a glicemia dessas mulheres. Todavia, também foram excluídas para a composição desta revisão, qualquer pesquisa que não obedecesse aos critérios de inclusão supracitados, tais como, tempo de publicação e idioma.

A seleção e a avaliação dos artigos encontrados foram estruturadas em três etapas: na primeira, foi realizada a leitura dos títulos de estudos potencialmente relevantes para esta revisão e excluídos aqueles que

não se adequaram a quaisquer dos critérios de inclusão previamente decididos ou que foram selecionados, porém duplicados. Na segunda etapa realizou-se a leitura do resumo e da introdução de cada artigo e foram eleitos aqueles que atendessem aos critérios de inclusão. Na terceira e última etapa, todos os estudos considerados relevantes foram lidos, avaliados e verificados em relação à elegibilidade e relevância da pesquisa, através da escala de JADAD. Essa análise e integração dos artigos foram realizadas de maneira analítica, resultando nos estudos que compõem a presente revisão sistemática.

Por fim, foi adotada a estratégia PICO (Tabela 1) como acrônimo de Paciente, Intervenção, Comparação e *Outcomes*, para que a “pergunta guia” fosse elaborada, bem como, o delineamento de possíveis hipóteses e metodologias. Uma vez que este trabalho faz uma revisão das evidências disponíveis nas plataformas citadas, o estudo em questão não investiga os pacientes de maneira direta, sendo dispensada a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa.

Das bases de dados pré-definidas, na primeira fase de seleção de artigos, foram encontradas 178 citações. Após o processo de seleção de títulos e resumos e exclusão de artigos duplicados, foram selecionados 16 artigos para leitura de texto integral. Finalmente, 11 estudos foram excluídos devido à incompatibilidade da metodologia escolhida. Assim, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, 5 artigos foram incluídos para a análise qualitativa, que foi selecionada para avaliação crítica, análise, e extração de dados (Figura 1).

Tabela 1

Estratégia PICO

P – População	I – Intervenção	C – Comparison	O – Outcomes (resultados)	Referências
60 participantes diagnosticadas com SOP de acordo com os critérios de Roterdão, entre 18-40 anos de idade. Mulheres grávidas, hiperandrogenismo e/ou anovulação, síndrome de Cushing, tumores secretores de andrógenos, hiperprolactinemia e disfunção da tireóide, foram excluídos	Os participantes foram aleatorizados em dois grupos para receber uma cápsula simbiótica (n=30) ou placebo (n=30) por dia durante 12 semanas.	Cápsula simbiótica contendo <i>Lactobacillus acidophilus</i> T16 (IBRC-M10785), <i>Lactobacillus casei</i> T2 (IBRC-M10783), e <i>Bifidobacterium bifidum</i> T1 (IBRC-M10771) (2×10 <sup>9</sup> CFU/g cada) somado a 800 mg de inulina e a cápsula de placebo continha amido, mas sem microorganismos.	Synbiotic supplementation to women with PCOS for 12 weeks had beneficial effects on markers of insulin resistance, triglycerides, VLDL-cholesterol concentrations, and AIP, but did not influence other lipid profiles.	[17]
60 participantes com PCOS, entre 18-40 anos de idade, com um IMC superior a 19 kg/m.	Os participantes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos de tratamento para a ingestão de suplementos probióticos (n=30) ou placebo (n=30) durante 12 semanas.	A cápsula probiótica consistia em <i>Lactobacillus acidophilus</i> (2×10 <sup>9</sup> UFC/g), <i>Lactobacillus casei</i> (2×10 <sup>9</sup> UFC/g) e <i>Bifidobacterium bifidum</i> (2×10 <sup>9</sup> UFC/g) e cápsula placebo que continha amido, mas sem bactérias.	We found that probiotic supplementation among PCOS women for 12 weeks had favorable effects on weight loss, markers of insulin resistance, triglycerides, and VLDL-cholesterol concentrations.	[18]

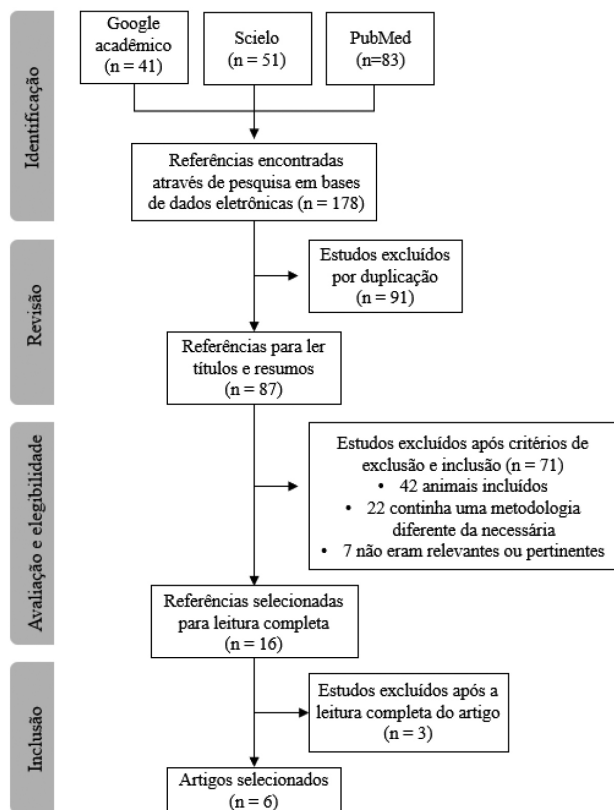
Tabela 1

Estratégia PICO				
P – População	I – Intervenção	C – Comparison	O – Outcomes (resultados)	Referências
72 participantes com SOP, entre 18-40 anos de idade foram escolhidas, contanto que não possuíssem: doenças cardiovascular, renal, hepática e pulmonar crônicas, doenças da tireóide, síndrome do intestino delgado, doenças autoimunes, alergia a cápsulas probióticas ou placebo ou que fizessem uso de quimioterapia, corticosteroides, antibióticos, suplementos minerais multivitamínicos ou omega-3.	Os participantes foram atribuídos aleatoriamente a um dos dois grupos para receber ou suplemento probiótico (n=36) ou placebo (n=36) durante 8 semanas.	A cápsula de probiótica continha <i>Lactobacillus casei</i> 7×10 <sup>9</sup> CFU/g, <i>Lactobacillus acidophilus</i> 2×10 <sup>9</sup> CFU/g, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> 1. 5×10 <sup>9</sup> UFC/g, <i>Lactobacillus bulgaricus</i> 2×10 <sup>8</sup> UFC/g, <i>Bifidobacterium breve</i> 2×10 <sup>10</sup> CFU/g, <i>Bifidobacterium longum</i> 7×10 <sup>9</sup> UFC/g, <i>Streptococcus thermophiles</i> 1,5×10 <sup>9</sup> UFC/g e a cápsula de placebo continha amido e maltodextrinas, mas sem bactérias.	An 8-week multispecies probiotics supplementation had non significantly beneficial effect on pancreatic β-cell function and CRP in PCOS patients. After adjustment for some covariates, serum insulin changes were significantly different between groups.	[14]
Um total de 88 participantes com SOP entre 19 e 37 anos de idade e IMC ≥25 kg/m2.	Os participantes foram designados aleatoriamente para receber tratamento ativo com simbióticos (n=44) ou placebo (n=44) por 6 semanas.	Cada cápsula simbiótica (500 mg) continha <i>Lactobacillus acidophilus</i> 3 ×10 <sup>10</sup> unidades formadoras de colônias (UFC)/g, <i>Lactobacillus casei</i> 3 ×10 <sup>9</sup> UFC/g, <i>Lactobacillus bulgaricus</i> 5 ×10 <sup>8</sup> UFC/g, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> 7 ×10 <sup>9</sup> UFC/g, <i>Bifidobacterium longum</i> 1 ×10 <sup>9</sup> CFU/g, <i>Bifidobacterium breve</i> 2×10 <sup>10</sup> CFU/g e <i>Streptococcus thermophilus</i> 3 ×10 <sup>8</sup> CFU/g), inulina prebiótica (frutooligossacarídeo), e a cápsula placebo continha amido e maltodextrina, sem bactérias.	A 12-week synbiotic supplementation has no significant beneficial effects on HOMA-IR and CRP in PCOS patients, whereas the level of apelin 36 significantly decreased.	[15]
Um total de 68 pacientes obesos ou com excesso de peso (20-44 anos de idade) com SOP.	Um total de 34 pessoas do grupo intervenção receberam um suplemento simbiótico e 34 pessoas do grupo controle receberam placebo, diariamente durante 8 semanas.	Cada cápsula simbiótica incluiu: <i>Lactobacillus casei</i> 3×10 <sup>9</sup> unidades formadoras de colônias (UFC)/g, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> 7×10 <sup>9</sup> UFC/g, <i>Lactobacillus bulgaricus</i> 5×10 <sup>8</sup> UFC/g, <i>Lactobacillus acidophilus</i> 3×10 <sup>10</sup> CFU/g, <i>Bifidobacterium longum</i> subsp1×10 <sup>9</sup> CFU/g, e <i>Streptococcus thermophilus</i> subsp3×10 <sup>8</sup> CFU/g e prebióticos do tipo inulina (Frutooligossacarídeos (FOS)). A cápsula de placebo continha amido com cor e forma idênticas, mas sem bactérias.	Synbiotic supplementation improved glycemic indices, lipid profile and obesity values in women with PCOS. These beneficial effects were not related with alterations in serum apelin levels.	[19]

## Resultados

Samimi et al (17) selecionaram sessenta mulheres por doze semanas e metade dos voluntários receberam cápsulas contendo a cepa de *Lactobacillus acidophilus* (2 × 10<sup>9</sup> CFU / g), cepa de *Lactobacillus*

*casei* (2 × 10<sup>9</sup> CFU / g) e cepa *Bifidobacterium bifidum* (2 × 10<sup>9</sup> UFC / g) adicionado a 800 mg de inulina e a outra metade recebeu placebo. Quando comparada ao placebo, a suplementação simbiótica reduziu significativamente as concentrações de insulina no soro (- 2,8 ± 4,1 vs. + 1,8 ± 6,4 μIU / mL, P = 0,002) e a resis-



**Figura 1** - Fluxo de informação através das diferentes fases da revisão sistemática

tência à insulina ( $-0,7 \pm 1,0$  vs.  $+0,4 \pm 1,5$ ,  $P = 0,002$ ), além de detectar uma elevação significativa no índice de verificação de sensibilidade à insulina quantitativa ( $+0,01 \pm 0,01$  vs.  $-0,01 \pm 0,03$ ,  $P < 0,001$ ).

Karimi et al<sup>(15)</sup> conduziram um estudo sobre os efeitos da suplementação simbiótica sobre os parâmetros metabólicos e apelinina 36 em mulheres com SOP. Neste cenário, oitenta e oito mulheres foram aleatoriamente designadas a dois grupos, um grupo de intervenção ( $n = 44$ ) que recebeu cápsulas contendo *Lactobacillus acidophilus*  $3 \times 10^{10}$  unidades formadoras de colônia (UFC) / g, *Lactobacillus casei*  $3 \times 10^9$  UFC / g, *Lactobacillus bulgaricus*  $5 \times 10^8$  CFU / g, *Lactobacillus rhamnosus*  $7 \times 10^9$  CFU / g, *Bifidobacterium longum*  $1 \times 10^9$  CFU / g, *Bifidobacterium breve*  $2 \times 10^{10}$  CFU / g, *Streptococcus thermophilus*  $3 \times 10^8$  CFU / g) e inulina probiótica (frutooolacarídeo), enquanto o outro recebeu placebo por doze semanas. Uma diferença significativa na apelinina 36 após a intervenção foi observada nos grupos simbiótico e placebo ( $-4,05$ ; IC 95%  $-7,15$ ,  $-0,96$ ,  $P = 0,004$ ). No entanto, a suplementação com cápsulas simbióticas não mostrou benefício no índice HOMA-IR, QUICKI e CRP em pacientes com sobrepeso ou obesos com SOP, mesmo com a redução nas concentrações séricas de apelinina 36, diminuindo de 27 (sd 21) nmol / L

no início para 14,4 (sd 4-5) nmol / L após três meses, em comparação com o aumento no grupo de placebo com início de 26 (sd 15) nmol / L após três meses para 18,4 (sd 2-9) nmol / L. Finalmente, também não houve benefício na HbA1c e na glicemia de jejum de duas horas (PGF2h).

Ahmadi et al<sup>(18)</sup> avaliaram os efeitos da suplementação de probióticos na perda de peso, glicemia e perfil lipídico em mulheres com SOP por meio de um ensaio clínico duplo-cego randomizado no qual trinta mulheres receberam uma cápsula de *Lactobacillus acidophilus* ( $2 \times 10^9$  CFU / g), *Lactobacillus casei* ( $2 \times 10^9$  CFU / g) e *Bifidobacterium bifidum* ( $2 \times 10^9$  CFU / g) e foram comparados com trinta que receberam placebo. Quanto aos resultados, houve redução significativa no peso ( $-0,5 \pm 0,4$  vs.  $+0,1 \pm 1,0$  kg,  $p = 0,004$ ) e no IMC ( $-0,2 \pm 0,2$  vs.  $+0,03 \pm 0,4$  kg / m<sup>2</sup>,  $p = 0,004$ ) em comparação com o placebo, além de uma redução na glicose plasmática em jejum ( $-2,4 \pm 8,4$  vs.  $+2,1 \pm 7,0$  mg / dL,  $p = 0,02$ ), as concentrações de insulina no soro ( $-2,0 \pm 5,8$  vs.  $+1,6 \pm 5,0$   $\mu$ IU / mL,  $p = 0,01$ ), avaliação do modelo homeostático - resistência à insulina ( $-0,5 \pm 1,4$  vs.  $+0,3 \pm 1,1$ ,  $p = 0,01$ ), avaliação do modelo homeostático - função das células beta ( $-7,5 \pm 22,3$  vs.  $+6,3 \pm 21,7$ ,  $p = 0,01$ ), triglicerídeos séricos ( $-13,3 \pm 51,3$  vs.  $+13,6 \pm 37,1$  mg / dL,  $p = 0,02$ ) e um aumento significativo no índice de verificação de sensibilidade à insulina quantitativa (QUICKI) ( $+0,006 \pm 0,01$  vs.  $-0,005 \pm 0,02$ ,  $p = 0,01$ ).

Shoaei et al<sup>(14)</sup> analisaram os efeitos da suplementação de probióticos nas células  $\beta$  pancreáticas e na proteína C reativa em mulheres com SOP. Para tanto, setenta e duas mulheres com SOP entre quinze e quarenta anos foram divididas em dois grupos de acordo com a idade e o IMC, o que implica trinta e seis mulheres tomando placebo e as outras trinta e seis consumindo cápsulas probióticas de *Lactobacillus casei*  $7 \times 10^9$  UFC / g, *Lactobacillus acidophilus*  $2 \times 10^9$  CFU / g, *Lactobacillus rhamnosus*  $1,5 \times 10^9$  CFU / g, *Lactobacillus bulgaricus*  $2 \times 10^8$  CFU / g, *Bifidobacterium*  $2 \times 10^{10}$  CFU / g, *Bifidobacterium longum*  $7 \times 10^9$  CFU / g, *Streptococcus termófilos*  $10^9$  CFU / g por oito semanas. Os resultados, quando comparados ao placebo, mostraram uma redução na glicemia de jejum ( $-4,15 \pm 2,87$  vs.  $2,57 \pm 5,66$  mg / dL, respectivamente,  $P = 0,7$ ) e na insulina sérica ( $-0,49 \pm 0,67$  vs.  $0,34 \pm 0,82$   $\mu$ IU / mL, respectivamente,  $P = 0,09$ ), enquanto não houve impacto significativo na PCR e na função das células  $\beta$  pancreáticas ( $-0,25 \pm 0,18$  vs.  $-0,05 \pm 0,18$ , respectivamente,  $P = 0,14$ ).

Darvishi et al<sup>(19)</sup> realizaram um estudo que analisou a suplementação de simbióticos na melhora de fatores metabólicos e obesidade em mulheres com SOP, desconsiderando a modulação dos níveis de apelinina 36. Sessenta e oito pacientes foram analisados, nos quais

trinta e quatro receberam placebo e o restante recebeu uma cápsula contendo *Lactobacillus casei*  $3 \times 10^9$  UFC / g, *Lactobacillus rhamnosus*  $7 \times 10^9$  UFC / g, *Lactobacillus bulgaricus*  $5 \times 10^8$  UFC / g, *Lactobacillus acidophilus*  $3 \times 10^{10}$  CFU / g, *Bifidobacterium longum* subsp  $1 \times 10^9$  CFU / g, (strain ACS-071-V-Sch8b)  $2 \times 10^{10}$  CFU / g *Streptococcus thermophilus* subsp  $3 \times 10^8$  CFU / g prebióticos do tipo inulina (frutooligosacarídeos).<sup>(20)</sup> Os resultados mostraram que a suplementação simbiótica reduziu a glicemia, a insulina sérica e o HOMA-IR em 1,35, 13,92 e 15,68%, respectivamente, em comparação ao grupo placebo, assim como no estudo de Samimi et al.<sup>(18)</sup> e Esmaeilnezhad et al.<sup>(21)</sup>. Reduções significantes (2,52% e 1,75%, respectivamente) foram observadas na CC (circunferência da cintura) e RCE (relação cintura-altura) após a intervenção simbiótica em comparação com os valores basais ( $P = 0,009$  e  $P = 0,02$ , respectivamente). Peso e IMC aumentaram no grupo placebo (respectivamente em 0,74%,  $P = 0,003$  e 0,87%,  $P = 0,003$ ).

## Discussão

De acordo com os resultados encontrados no estudo de Samimi et al.<sup>(17)</sup>, pode-se afirmar que a suplementação simbiótica em mulheres com SOP obteve efeitos benéficos sobre a insulina sérica, avaliação da homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR), verificação quantitativa da sensibilidade à insulina (RÁPIDO), sem interferir na glicemia de jejum<sup>(17)</sup>. Além disso, outra análise indicou que alguns simbióticos têm função imunomoduladora e controlam diretamente a hiperglicemia e o HOMA-IR<sup>(21)</sup>, sendo possível a hipótese, ainda que parcialmente, de melhora do metabolismo da insulina por modificação da microbiota intestinal, redução dos níveis de endotoxinas, a elevação do pH fecal e a produção de citocinas pró-inflamatórias<sup>(22)</sup>. Além disso, levando-se em consideração que pacientes com SOP apresentam maior risco de desenvolver síndrome metabólica, o uso de simbióticos surge como uma estratégia para auxiliar na redução do seu desenvolvimento, pois poderiam aumentar a secreção de peptídeos semelhantes ao glucagon 1 (GLP-1) de enteroendócrinos Células L, melhorando o metabolismo da insulina e reduzindo a glucotoxicidade<sup>(23)</sup>.

Da mesma forma, Karimi et al.<sup>(15)</sup> relataram que também não houve benefício na HbA1c e na glicemia de jejum de duas horas (PGF2h). Nesse viés, apesar de estudos anteriores relatarem os benefícios da suplementação de probióticos, capaz de modular a microbiota intestinal<sup>(7)</sup> como coadjuvante no tratamento da SOP, além de mudanças no estilo de vida como dieta alimentar e exercícios para o controle da obesidade e inflamação<sup>(24)</sup>, a ferramenta de pesquisa

atual não apóia esta análise, mesmo relatando melhora nos níveis séricos de apelina 36 e resistência à insulina. Em geral, a apelina 36 - um peptídeo endógeno que se liga ao receptor acoplado à proteína G da família das adipocinas - utilizado como biomarcador<sup>(25)</sup>, tem sua expressão aumentada em detrimento da resistência à insulina<sup>(26)</sup>.

Estudos estabeleceram que a insulina estimula a secreção de apelina 36, enquanto a apelina 36 inibe a secreção de insulina, modulação que contribuiria para a patogênese da SOP<sup>(27)</sup>. Ainda assim, uma meta-análise anterior envolvendo 81 estudos não revelou alterações significantes nas concentrações séricas de apelina 36 em pacientes com SOP, embora nenhuma intervenção simbiótica tenha sido realizada, apenas considerando os aspectos fisiopatológicos desse transtorno<sup>(28)</sup>. A ausência de alterações significantes no HOMA-IR, QUICKI e CRP pode ser decorrente de fatores como duração do tempo de análise, metodologia, espécie, cepa, quantidade de bactérias probióticas utilizadas e idade e características dos participantes em cada estudo são fatores variantes de cada pesquisa e podem interferir no resultado.

Pode-se dizer que os resultados do estudo realizado por Ahmadi et al.<sup>(18)</sup>, sugerem que a suplementação de probióticos tem efeitos benéficos na perda de peso, IMC, glicemia, triglicerídeos e VLDL. Complementando o estudo acima sobre o perfil glicêmico, sugere-se que a ingestão de probióticos poderia melhorar a glicemia por redução do estresse oxidativo<sup>(29)</sup>, fenômeno evidente na hiperglicemia<sup>(30)</sup>. Somado a isso, um estudo descreve a importância de cepas bacterianas produtoras de ácido lático, que exibiriam propriedades antioxidantes<sup>(31)</sup>, como no caso do leite fermentado contendo *Lactobacillus acidophilus* e *Lactobacillus casei*, que retardou o início da intolerância à glicose, hiperglicemia, e hiperinsulinemia pela diminuição do estresse oxidativo em ratos diabéticos induzidos por frutose<sup>(32)</sup>. Da mesma forma, respostas de modulação imunológica e diminuição da inflamação sistêmica com o uso de probióticos podem resultar em melhores marcadores de resistência à insulina, auxiliando nos índices glicêmicos<sup>(33)</sup>. Quanto as concentrações séricas de triglicerídeos e VLDL, isso poderia ser explicado pela alteração promovida pelos probióticos nos níveis desses compostos por meio da produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), principalmente propionato, que inibiria a síntese hepática de ácidos graxos<sup>(34)</sup>.

Considerando Shoaie et al.<sup>(14)</sup> e estudos anteriores mostraram que os probióticos realizam sinergias com a microbiota intestinal e, conseqüentemente, podem influenciar condições metabólicas e inflamatórias, como a resistência à insulina, presentes na SOP. No entanto, os resultados encontrados neste estudo não



corroboram com a literatura anterior, uma vez que a suplementação de probióticos por oito semanas não apresentou efeitos sobre a PCR pancreática e a função das células  $\beta$ . Porém, após o ajuste de algumas variáveis, apenas as concentrações séricas de insulina apresentaram redução significativa no grupo probiótico em relação ao grupo controle. Nesse acompanhamento, a resistência à insulina e a hiperinsulinemia compensatória contribuem para o excesso de andrógenos e a regulação do hormônio luteinizante presentes na fisiopatologia da SOP, demonstrando o papel fundamental da microbiota na secreção de insulina<sup>(35)</sup>.

Além disso, acredita-se que o objetivo de explorar a PCR seja devido ao fato de os marcadores inflamatórios da SOP decorrentes das citocinas serem o principal fator de risco para o desenvolvimento dessa patologia<sup>(36)</sup>. O ímpeto para o estudo das células  $\beta$  pancreáticas, por outro lado, justifica-se por seu possível papel genético na base dos defeitos da secreção de insulina, pois o agravamento da resistência à insulina amplifica a demanda por células  $\beta$  pancreáticas, contribuindo para a disfunção ovariana, manifestada na SOP por hiperandrogenismo e anovulação precisamente por hiperinsulinemia compensatória<sup>(37)</sup>. Ressalta-se que este estudo foi pioneiro na PCR e na análise de células  $\beta$  pancreáticas e, portanto, apresentou como limitação a falta de avaliação hormonal e do Teste Oral de Tolerância à Glicose. Por outro lado, as discrepâncias entre esta análise e a análise similar realizada por Darvishi et al<sup>(19)</sup>, podem ser explicadas pela dosagem e cepas do suplemento utilizadas, bem como pelo tempo de intervenção, pureza e biodisponibilidade<sup>(19)</sup>.

Darvishi et al<sup>(19)</sup> realizaram um estudo que observou reduções significantes na CC (circunferência da cintura) e na RCE (relação cintura-altura) após a intervenção simbiótica em comparação aos valores basais). No entanto, as alterações em outras variáveis antropométricas não foram significantes dentro do grupo simbiótico e não foram relacionadas a alterações nas concentrações séricas de apelina 36, como no estudo de Olszanecka-Glinianowic et al<sup>(34)</sup> e ao contrário do que foi mostrado no estudo de Karimi et al<sup>(15)</sup>, em que houve diminuição significativa das concentrações séricas de apelina 36 durante a suplementação, embora uma concentração duas vezes maior do suplemento tenha sido utilizada por um período mais longo (doze semanas).

Consequentemente, nota-se diminuição da insulina sérica no grupo de participantes que recebeu suplementação com simbiótico, fato esse que não tem justificativa concreta, mas sim que caracteriza hipóteses, como as diferenças significantes ( $P < 0,05$ ) entre os dois grupos na energia média diária e ingestão de carboidratos no início do estudo. Outra hipótese

possível sobre a diminuição da insulina é que o simbiótico pode produzir ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) e, indiretamente, desencadear o aumento da sensibilidade à insulina. Além disso, o simbiótico também aumenta a produção de mucina e diminui a quantidade de bactérias gram-negativas (inadequadas) no cólon, o que promove melhorias na função do receptor de insulina, reduz as concentrações séricas de insulina e aumenta a função ovariana normal<sup>(38)</sup>. Em última análise, este é o único estudo realizado em pacientes com SOP que receberam suplemento de 500 mg e também não avalia os impactos dos anexos circulantes na microbiota intestinal, bem como não avalia o papel desta adipocina na patogênese da SOP.

Nesse contexto, limitações foram identificadas, tais como o curto tempo de intervenção, alterações na microbiota intestinal e ácidos graxos de cadeia curta, que não foram avaliados nas amostras de fezes. Por fim, consideramos a impossibilidade de generalizar os achados para todas as mulheres com SOP, inclusive as de baixo peso ou normal, uma vez que o estudo foi realizado apenas em pacientes com sobrepeso ou obesidade.

## Conclusão

Em geral, os benefícios da suplementação terapêutica com cápsulas simbióticas em mulheres com SOP foram estabelecidos com base nos resultados desta revisão que foram sintetizados na Tabela 2. Os componentes simbióticos contêm ativos capazes de modular a microbiota intestinal através de vários mecanismos fisiopatológicos, implicando o controle de respostas imunitárias exacerbadas presentes em doenças inflamatórias, tais como na PCOS. Assim, a suplementação proporciona uma redução na resistência à insulina, uma vez que interfere positivamente nas concentrações séricas de insulina, glicose plasmática, índices QUICK e HOMAR-IR, e apelina-36.

A contribuição deste trabalho para o desenvolvimento da pesquisa sobre a SOP, se baseia na busca por evidências sobre a suplementação simbiótica de pacientes com a síndrome e melhora de parâmetros bioquímicos como, perfil insulínico, inflamação e estresse oxidativo, fornecendo elementos que possam ser úteis ao manejo clínico da SOP como um adjuvante no tratamento farmacológico convencional.

Assim, foi evidenciado o papel da suplementação alimentar específica como um instrumento de melhoria do estado clínico e prognóstico no grupo estudado, também como uma alternativa adjuvante e sinérgica ao tratamento convencional da SOP com metformina. No entanto, devem ser realizados mais estudos, devido às limitações e variáveis encontradas na literatura anterior, tais como divergência na composição da cápsula

Tabela 2

Artigos selecionados para realização do estudo

Posologia	Resultados	Esclarecer/ hipóteses	Referência
<i>Lactobacillus acidophilus strain</i> ( $2 \times 10^9$ UFC /g), <i>Lactobacillus casei strain</i> ( $2 \times 10^9$ UFC /g) e <i>Bifidobacterium bifidum strain</i> ( $2 \times 10^9$ UFC /g) somado à 800mg inulina por 12 semanas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução significativa nas concentrações de insulina sérica, assim como na resistência insulínica;</li> <li>• Elevação no índice de verificação de sensibilidade à insulina quantitativa (QUICK) e na avaliação de homeostase de resistência à insulina (HOMA-IR);</li> <li>• Sem efeitos nos níveis de glicose plasmática em jejum.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Função imunomoduladora dos probióticos que controla a hiperglicemia e resistência insulínica;</li> <li>• Secreção de peptídeos capazes de melhorar o metabolismo insulínico e reduzir a glicotoxicidade;</li> </ul>	[17]
<i>Lactobacillus acidophilus</i> ( $2 \times 10^9$ UFC/g), <i>Lactobacillus casei</i> ( $2 \times 10^9$ UFC/g) e <i>Bifidobacterium bifidum</i> ( $2 \times 10^9$ UFC/g) por 12 semanas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução da glicose plasmática em jejum, concentrações de insulina no soro, modelo de homeostático de avaliação-função das células beta e triglicerídeos séricos;</li> <li>• Aumento no índice de verificação de sensibilidade à insulina (QUICK);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inibição de ácidos graxos capazes de transportar VLDL e triglicerídeos;</li> <li>• Redução do estresse oxidativo através de propriedades anti oxidativas;</li> </ul>	[18]
<i>Lactobacillus casei</i> $7 \times 10^9$ UFC / g, <i>Lactobacillus acidophilus</i> $2 \times 10^9$ UFC / g, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> $1,5 \times 10^9$ UFC/g, <i>Lactobacillus bulgaricus</i> $2 \times 10^8$ UFC/g, <i>Bifidobacterium breve</i> $2 \times 10^{10}$ UFC/g, <i>Bifidobacterium longum</i> $7 \times 10^9$ CFU/g, <i>Streptococcus thermophiles</i> $1,5 \times 10^9$ CFU / g durante 8 semanas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução na glicemia de jejum e na insulina sérica;</li> <li>• Não houve impacto no PCR e na função das células beta pancreáticas;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinergismo dos probióticos com a microbiota intestinal;</li> <li>• Papel genético no defeito de secreção de insulina nas células beta pancreáticas;</li> <li>• Limitação do estudo na avaliação hormonal das pacientes;</li> <li>• Intervenção da dosagem, cepas e biodisponibilidade na avaliação do PCR;</li> </ul>	[14]
<i>Lactobacillus acidophilus</i> $3 \times 10^{10}$ unidades formadoras de colônia (CFU) / g, <i>Lactobacillus casei</i> $3 \times 10^9$ CFU / g, <i>Lactobacillus bulgaricus</i> $5 \times 10^8$ CFU / g, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> $7 \times 10^9$ CFU / g, <i>Bifidobacterium longum</i> $1 \times 10^9$ CFU / g, <i>Bifidobacterium breve</i> $2 \times 10^{10}$ CFU /g <i>Streptococcus thermophilus</i> $3 \times 10^8$ UFC / g) e inulina probiótica (frutooligossacarídeo) durante 12 semanas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução dos níveis de apelina 36 no final da intervenção;</li> <li>• Não houve mudança no índice HOMA-IR, QUICKI e PCR, assim como na HbA1c e glicemia de jejum de duas horas (PGF2h)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relação entre apelina 36 e insulina;</li> <li>• Fatores variantes como tempo de análise, metodologia, espécie, cepa, quantidade e características dos participantes interferiram no resultado da pesquisa.</li> </ul>	[15]
<i>Lactobacillus casei</i> $3 \times 10^9$ unidades formadoras de colônias (CFU) / g, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> $7 \times 10^9$ CFU / g, <i>Lactobacillus bulgaricus</i> $5 \times 10^8$ CFU /g, <i>Lactobacillus acidophilus</i> $3 \times 10^{10}$ CFU / g, <i>Bifidobacterium longum</i> subsp $1 \times 10^9$ CFU / g, (cepa ACS-071-V-Sch8b) $2 \times 10^{10}$ CFU/g <i>Streptococcus thermophilus</i> subsp $3 \times 10^8$ CFU/g probióticos do tipo inulina (frutooligossacarídeos (FOS)) 500mg, durante 8 semanas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução da glicemia, insulina sérica, HOMA-IR, assim como da CC e RCE</li> <li>• Não houve alteração nos níveis de apelina 36;</li> <li>• Aumento do peso e IMC no grupo que não recebeu intervenção;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limitação do estudo na não avaliação dos ácidos graxos de cadeia curta;</li> <li>• Diferenças significativas entre os dois grupos na média de ingestão diária de energia e carboidratos;</li> <li>• Aumento da sensibilidade à insulina devido a produção de ácidos graxos;</li> <li>• Melhorias na função dos receptores de insulina devido ao aumento da produção de mucina.</li> </ul>	[19]



(espécie, estirpe, e número de bactérias), gama de intervenção, critérios de inclusão, e dieta do paciente.

**Contribuições dos autores:** E.T.V., J.K., e M.G.P. conceitualizaram o estudo em discussão com C.R.O., e E.T.V., J.K., M.G.P., prepararam o manuscrito com contribuições de C.R.O. Todos os autores aprovaram a versão final.

**Conflito de interesses:** E.T.V., J.K., M. G. P e C.R.O. declaram ausência de conflito de interesses.

**Financiamentos:** Este estudo não foi apoiado por agências de financiamento, portanto, este trabalho não foi modificado de acordo com os requisitos dessas agências e organismos de fomento.

## Referências

1. Yarak S, Bagatin E, Hassun KM, Parada MB, Silva Filho T. Hyperandrogenism and skin: polycystic ovary syndrome and peripheral insulin resistance. *An Bras Dermatol*. 2005; 80(4):395-410.
2. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004; 19(1):41-7.
3. Sá MFS. Widding the use of insulin sensitizers to patients with polycystic ovarian syndrome-a late, but wise decision. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2019; 41(3):137-41.
4. Marcondes JAM, Barcellos CRGR, Rocha MP. Dificuldades e armadilhas no diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011; 55(1):6-15.
5. Silva RC, Pardini DP, Kater CE. Síndrome dos ovários policísticos, síndrome metabólica, risco cardiovascular e o papel dos agentes sensibilizadores da insulina. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006; 50(2):281-90.
6. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*. 1997; 18(6):774-800.
7. He FF, Li YM. Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: a review. *J Ovarian Res*. 2020; 13(1):73.
8. Tremellen K, Pearce K. Dysbiosis of gut microbiota (DOGMA). A novel theory for the development of the polycystic ovarian syndrome. *Med Hypotheses*. 2012; 79(1):104-12.
9. Sun L, Hu W, Liu Q, Hao Q, Sun B, Zhang Q, et al. Metabonomics reveals plasma metabolic changes and inflammatory marker in polycystic ovary syndrome patients. *J Proteome Res*. 2012; 11(5):2937-46.
10. Gomes AC, Bueno AA, Souza RGM, Mota JF. Gut microbiota, probiotics, and diabetes. *Nutr J*. 2014; 13:60.
11. Cani PD, Daubioul CA, Reusens B, Remacle C, Catillon G, Delzenne NM. Involvement of endogenous glucagon-like peptide-1 amide on the glycemia-lowering effect of oligofructose in streptozotocin-treated rats. *J Endocrinol*. 2005; 185(3):457-65.
12. Fooks LJ, Gibson GR. Probiotics as modulators of the gut flora. *Br J Nutr*. 2002; 88(suppl. 1):S39-49.
13. Morais MB, Jacob CMA. The role of probiotics and prebiotics in pediatric practice. *J Pediatr (Rio J)*. 2006; 82(5 suppl):S189-97.
14. Shoaie T, Heidari-Beni M, Tehrani HBG, Feizi A, Esmailzadeh A, Askari G. Effects of probiotic supplementation on pancreatic beta-cell function and c-reactive protein in women with polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Int J Prev Med*. 2015; 6:27.
15. Karimi E, Moini A, Yaseri M, Shirzad N, Sepidarkish M, Hossein-Boroujerdi M, et al. Effects of synbiotic supplementation on metabolic parameters and apelin in women with polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Br J Nutr*. 2018; 119(4):398-406.
16. Zheng HJ, Guo J, Jia Q, Huang YS, Huang W, Zhang W, Zhang F, et al. The effect of probiotic and synbiotic supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2019; 142:303-13.
17. Samimi M, Dadkhah A, Haddad HK, Tajabadi-Ebrahimi M, Hosseini ES, Asemi Z. The effects of synbiotic supplementation on metabolic status in women with polycystic ovary syndrome: randomized double-blind clinical trial. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2019; 11(4):1355-61.
18. Ahmadi S, Jamilian M, Karamali M, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Taghizadeh M, et al. Probiotic supplementation and the effects on weight loss, glycemia and lipid profiles in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hum Fertil (Camb)*. 2017; 20(4):254-61.
19. Darvishi S, Rafraf M, Asghari-Jafarabadi M, Farzadi L. Synbiotic supplementation improves metabolic factors and obesity values in women with polycystic ovary syndrome independent of affecting apelin levels: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Int J Fertil Steril*. 2021; 15(1):51-9.
20. Esmaeilnezhad Z, Babajafari S, Sohrabi Z, Eskandari M, Amooee S, Barati-Boldaji R. Effect of synbiotic pomegranate juice on glycemic, sex hormone profile and anthropometric indices in PCOS: A randomized, triple blind, controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019; 29(2):201-8.
21. Fernandes R, Rosario VA, Mocellin MC, Kuntz MG, Trindade EB. Effects of inulin-type fructans, galactooligosaccharides and related synbiotics on inflammatory markers in adult patients with overweight or obesity: a systematic review. *Clin Nutr*. 2016; 36(5):1197-206.
22. Li Z, Yang S, Lin H, Huang J, Watkins PA, Moser AB, al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2003; 37(2):343-50.
23. Malaguarnera M, Vacante M, Bertino G, Neri S, Gargante MP, Motta M, et al. The supplementation of acetyl-L-carnitine decreases fatigue and increases the quality of life in patients with hepatitis C treated with pegylated interferon-alpha 2b plus ribavirin. *J Interf Cytokine Res*. 2011; 31(9):653-9.
24. Lim SS, Hutchison SK, Van-Ryswyk E, Norman RJ, Teede HJ, Moran LJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 3(3):CD007506.
25. Wysocka MB, Pietraszek-Gremplewicz K, Nowak D. The Role of apelin in cardiovascular diseases, obesity and cancer. *Front Physiol*. 2018; 9:557.
26. Tersigni C, Di Nicuolo F, D'ippolito S, Veglia M, Castellucci M, Simone ND. Adipokines: new emerging roles in fertility and reproduction. *Obstet Gynecol Surv*. 2011; 66(1):47-63.
27. Xu S, Tsao PS, Yue P. Apelin and insulin resistance: another arrow for the quiver? *J Diabetes*. 2011 Sep;3(3):225-31.
28. Lin K, Sun X, Wang X, Wang, Chen X. Circulating adipokine levels in nonobese women with polycystic ovary syndrome and nonobese control women: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jan 7; 11:537809.
29. Laitinen K, Poussa T, Isolauri E. Probiotics, and dietary counseling contribute to glucose regulation during and after pregnancy: a randomized controlled trial. *Br J Nutr*. 2009; 101(11):1679-87.

30. Trautwein EA, Rieckhoff D, Erbersdobler HF. Dietary inulin lowers plasma cholesterol and triacylglycerol and alters the biliary bile acid profile in hamsters. *J Nutr*. 1998; 128(11):1937-43.
31. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition*. 2012; 28(5):539-43.
32. Ferreira L, Teixeira-de-Lemos E, Pinto F, Parada B, Mega C, Vala H, et al. Effects of sitagliptin treatment on dysmetabolism, inflammation, and oxidative stress in an animal model of type 2 diabetes (ZDF rat). *Mediators Inflamm*. 2010; 592760.
33. Amaretti A, Nunzio M, Pompei A, Raimondi S, Rossi M, Bordoni A. Antioxidant properties of potentially probiotic bacteria: in vitro and in vivo activities. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2013; 97(2):809-17.
34. Olszanecka-Glinianowicz M, Madej P, Nylec M, Owczarek A, Szanecki W, Skalba P, et al. Level of circulating apelin in relation to nutritional status in polycystic ovary syndrome and its association with metabolic and hormonal disorders. *Clin Endocrinol*. 2013; 79 (2):238-42.
35. Qi X, Yun C, Pang Y, Qiao J. The impact of the gut microbiota on the reproductive and metabolic endocrine system. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1-21.
36. Abraham Gnanadass S, Divakar Prabhu Y, Valsala Gopalakrishnan A. Association of metabolic and inflammatory markers with the polycystic ovarian syndrome (PCOS): an update. *Arch Gynecol Obstet*. 2021; 303(3):631-43.
37. Diamanti-Kandarakis E, Xyrafis X, Boutzios G, Christakou C. Pancreatic beta-cells dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Panminerva Med*. 2008; 50(4):315-25.
38. Moraes ACF, Silva IT, Almeida-Pititto B, Ferreira SRG. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014; 58(4):317-27.

---

Trabalho recebido: 03/12/2021

Trabalho aprovado: 30/05/2022

Trabalho publicado: 31/05/2022

**Editor Responsável:** Prof. Dr. Eitan Naaman Berezin (Editor Chefe)