



## A suplementação de L-glutamina melhora o perfil inflamatório de idosos obesos exercitados

Adriane Sperandio<sup>1</sup>, Vitória Paixão<sup>2</sup>, Ewin B. Almeida<sup>2</sup>, Jonatas B. Amaral<sup>2</sup>, Tamaris Roseira<sup>1,2</sup>, Fernanda R. Monteiro<sup>1,2</sup>, Roberta Foster<sup>1,2</sup>, Marcelo Rossi<sup>2</sup>, Gislene R. Amirato<sup>2</sup>, Carlos A. F. Santos<sup>3</sup>, Juliana M. B. Santos<sup>4</sup>, André L. L. Bach<sup>2,5,6</sup>

<sup>1</sup>Método Faculdade de São Paulo (FAMESP), São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Otorrinolaringologia, Laboratório de Otorrinolaringologia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil.

<sup>3</sup>Departamento de Medicina, Geriatria, Escola Paulista de Medicina (EPM), São Paulo, SP, Brasil.

<sup>4</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências Humanas e da Reabilitação, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Santos, SP, Brasil.

<sup>5</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo, SP, Brasil.

<sup>6</sup>Instituto Brasileiro de Ensino e Pesquisa em Imunologia Pulmonar e do Exercício (IBEPIPE), São Paulo, SP, Brasil.

### ABSTRACT

#### OBJECTIVE

To elucidate the effect of oral L-glutamine (Gln) supplementation, associated or not with the regular practice of combined-exercise training (CET), on glycemic and lipid profile and systemic inflammatory status in elderly subjects.

#### METHODS

84 elderly subjects, non-practitioners (NP, n=31) and practitioners of CET (n=53), were supplemented with Gln [0.3g/kg of weight plus 10g of maltodextrin, groups: NP-Gln (n=14), and CET-Gln (n=26)], or placebo [10g of maltodextrin, groups: NP-PL (n=17), and CET-PL (n=27)]. Anthropometric and physical data were assessed. Blood sampling was collected pre and post-30 days of supplementation.

#### RESULTS

NP subgroups showed higher BMI and serum IL-6 levels than CET subgroups before and post-supplementation. Higher serum levels of IL-10 with lower IL-6 and IL-6/IL-10 ratio were observed post-supplementation in the CET-Gln subgroup than pre-supplementation. When the volunteers were separated according to their BMI, higher IL-6 levels were found in all obese (OB) subgroups than in the adequate weight (AW) subgroups before supplementation. This difference was not maintained between OB CET-Gln and AW CET-Gln subgroups post-supplementation. Higher levels of IL-10 with lower IL-6 and IL-6/IL-10 ratio were found in the OB CET-Gln subgroup post-supplementation than pre-supplementation. No differences were found in the glycemic and lipid profile.

#### CONCLUSIONS

Oral Gln supplementation when associated with the regular practice of CET can modulate the systemic inflammatory status, especially in obese elderly subjects.

#### DESCRIPTORS

Aging, Inflamm-aging, Body mass index, Obesity, Cytokines, Glycemic and Lipid profile.

DOI: <https://doi.org/10.56242/globalhealth;2021;1;2;78-86>

## RESUMO

### OBJETIVO

Elucidar o efeito da suplementação oral de L-glutamina (Gln), associada ou não à prática regular de exercícios combinados (REC), sobre o perfil glicêmico e lipídico e o estado inflamatório sistêmico de idosos.

### MÉTODOS

84 idosos, não praticantes (NP, n = 31) e praticantes de REC (n = 53), foram suplementados com Gln [0,3g / kg de peso mais 10g de maltodextrina, grupos: NP-Gln (n = 14), e CET-Gln (n = 26)], ou placebo [10g de maltodextrina, grupos: NP-PL (n = 17) e CET-PL (n = 27)]. Dados antropométricos e físicos foram avaliados. Amostras de sangue foram coletadas antes e após 30 dias de suplementação.

### RESULTADOS

Os subgrupos NP mostraram maiores IMC e níveis séricos de IL-6 do que os subgrupos REC antes e após a suplementação. Níveis séricos mais elevados de IL-10 com menor proporção de IL-6 e IL-6 / IL-10 foram observados após a suplementação no subgrupo REC -Gln do que na pré-suplementação. Quando os voluntários foram separados de acordo com seu IMC, níveis mais elevados de IL-6 foram encontrados em todos os subgrupos de obesos (OB) do que nos subgrupos de peso adequado (AW) antes da suplementação. Esta diferença não foi mantida entre os subgrupos OB REC -Gln e AW REC -Gln pós-suplementação. Níveis mais elevados de IL-10 com IL-6 e razão IL-6 / IL-10 mais baixos foram encontrados no subgrupo OB REC -Gln pós-suplementação do que na pré-suplementação. Não foram encontradas diferenças no perfil glicêmico e lipídico.

### CONCLUSÃO

A suplementação de Gln oral quando associada à prática regular de REC pode modular o estado inflamatório sistêmico, principalmente em idosos obesos.

### DESCRITORES

Envelhecimento, Inflamação-envelhecimento, Índice de massa corporal, Obesidade, Citocinas, Perfil Glicêmico e Lipídico.

#### Corresponding author:

André Luis Lacerda Bachi.

Universidade de Santo Amaro (UNISA). Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340 - Jardim das Imbuías, São Paulo, SP, Brasil.

E-mail: [albachil@prof.unisa.br](mailto:albachil@prof.unisa.br)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8266-1416>

**Copyright:** This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons

Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original author and source are credited.

## INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um processo natural e multifatorial que, de maneira geral, se caracteriza por uma evidente perda progressiva das atividades de diversos sistemas, que afetam a capacidade fisiológica de manter a homeostase, resultando em deterioração cognitiva, física, psicológica e social. As consequências do envelhecimento para o indivíduo e a sociedade têm sido amplamente discutidas, principalmente devido ao aumento das taxas de crescimento da população idosa no mundo<sup>1</sup>.

Nesse sentido, estudos têm demonstrado a manifestação de uma inflamação crônica, sistêmica, estéril de baixo grau associada ao envelhecimento, que segundo Franceschi et al.<sup>2</sup>, é um fenômeno denominado envelhecimento inflamatório. Vale ressaltar que, enquanto as citocinas pró-inflamatórias são essenciais para prevenir a ocorrência de infecções em várias fases da vida, principalmente em idosos, a elevação sistêmica das mesmas citocinas desempenha um papel importante no aumento do risco de desenvolvimento de doenças e comorbidades. Por exemplo, tem sido demonstrado que o envelhecimento inflamatório pode favorecer a perda de massa magra, declínio cognitivo, o desenvolvimento de aterosclerose, resistência à insulina, entre outras doenças<sup>3,4</sup>.

Com base na literatura, a elevação de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina (IL) -6 em idosos está frequentemente associada ao aumento

evidente no acúmulo de gordura corporal, principalmente no tecido adiposo central, abdominal e visceral. Nesse sentido, a Organização Mundial da Saúde (OMS) alerta que alterações significativas no índice de massa corporal (IMC) devido ao acúmulo de gordura corporal em idosos estão intimamente relacionadas à manifestação de doenças e comorbidades<sup>5</sup>.

Para prevenir os efeitos deletérios do envelhecimento na saúde do idoso, que inclui o retardo no desenvolvimento do envelhecimento inflamatório, algumas intervenções como dieta nutricionalmente adequada, suplementação de proteínas ou aminoácidos, bem como a prática regular de exercícios físicos tem se destacado nas últimas décadas<sup>1</sup>.

Particularmente no que se refere à prática regular de exercícios físicos, principalmente em intensidade moderada, vale citar que pode atuar aumentando os níveis de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10. Assim, fica evidente que esta notável capacidade do treinamento físico em induzir um estado anti-inflamatório, conseqüentemente, proporciona uma redução do envelhecimento inflamatório, o que leva a uma diminuição do desencadeamento de doenças crônicas e comorbidades claramente observadas em idosos<sup>2</sup>.

Conforme citado anteriormente, além do treinamento físico, a suplementação de aminoácidos é uma intervenção rotineiramente aplicada em nutrição clínica, em especial para idosos. Dentre os diversos aminoácidos, a glutamina, que é o aminoácido mais abundante e versátil do organismo, apresenta a propriedade de

melhorar a recuperação dos pacientes, bem como restaurar as funções imunológicas em atletas de elite e modular a resposta inflamatória<sup>6</sup>. Além disso, recentemente nosso grupo demonstrou que a suplementação de L-glutamina foi capaz de melhorar a resposta de anticorpos à vacinação do vírus Influenza em uma população de idosos<sup>7,8</sup>. Vale ressaltar que a glutamina é amplamente utilizada por diversas células, em especial enterócitos e células do sistema imunológico, como substrato para a síntese dos nucleotídeos (tanto purinas quanto pirimidinas), nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) e antioxidantes, além de para muitas outras vias biossintéticas e energéticas envolvidas na manutenção da integridade e função celular<sup>6</sup>.

Pelas informações anteriores apresentadas, fica evidente que o envelhecimento inflamatório pode ser considerado um dos fenômenos corolários que levam ao efeito negativo do envelhecimento na saúde do idoso. Além disso, intervenções não medicamentosas como a prática regular de exercícios físicos que, além de propiciar a redução da gordura corporal, também se caracterizam como um agente anti-inflamatório, assim como a suplementação nutricional com aminoácidos que podem modular a resposta inflamatória deve ser estudado no contexto do envelhecimento por inflamação. Portanto, neste estudo, objetivamos investigar o efeito da suplementação oral de L-glutamina, associada ou não à prática regular de treinamento físico combinado, sobre o estado nutricional, avaliado pelo índice de massa corporal, perfil lipídico e nível de citocinas sistêmicas em idosos.

## MÉTODOS

### Assuntos e desenho do estudo

Oitenta e quatro idosos, com idades entre 60 e 85 anos, foram incluídos no presente estudo por adesão voluntária. Os idosos voluntários foram inicialmente separados em 02 grupos: não praticantes de um programa de treinamento físico combinado (NP, n = 31) e praticantes de um programa de treinamento físico combinado (CET, n = 53). Vale esclarecer que os idosos participantes deste estudo eram os mesmos que participaram do recente artigo publicado pelo nosso grupo<sup>7</sup> e de forma semelhante ao apresentado anteriormente neste relato, tanto o recrutamento quanto a seleção de todos os participantes foram realizados pelo co-autora CAFS, médica geriatra e coordenadora do Programa de Promoção da Saúde do Idoso, pertencente à Disciplina de Geriatria e Gerontologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Foram realizados exames clínico e físico e avaliadas as características antropométricas (peso, altura e índice de massa corporal (IMC), nível de atividade física, consumo de proteína na dieta e suplementação de aminoácidos. Nenhum dos idosos voluntários apresentou infecções crônicas, câncer, diabetes mellitus tipo I, trombose, doenças renais, hepáticas e neurológicas, ou outras doenças que impedissem a prática regular do programa de treinamento físico.

Todos os participantes voluntários assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido previamente aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CAEE número: 18170619.3.0000.5505) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) sob o número 3.623.247, e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Método da Faculdade de São Paulo (FAMESP) sob o número 03/2019. que o estudo estava de acordo com os Padrões Éticos definidos por Harris e Atkinson<sup>9</sup>, e com a Declaração de Helsinque. Os grupos de voluntários foram divididos aleatoriamente em grupo suplementado com L-glutamina (Gln) e grupo suplementado com placebo (PL).

### Características antropométricas e avaliações da atividade física e nutricional

Os dados relativos à altura, peso, índice de massa corporal

(IMC) e composição corporal por bioimpedância (BIOSCAN 920-2-S Maltron International Limited, Reino Unido) foram avaliados. Além disso, os dados referentes ao consumo nutricional de proteínas e antioxidantes por dia, bem como a suplementação de aminoácidos foram obtidos por meio do Questionário de Frequência Alimentar e da Mini Avaliação Nutricional. O nível de atividade física foi obtido por meio do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), validado para a população brasileira<sup>10,11</sup>.

### Avaliação do índice de massa corporal (IMC)

A presença de baixo peso, peso adequado, sobrepeso e obesidade foram determinados a partir dos pontos de corte para o índice de massa corporal (IMC, kg / m<sup>2</sup>) apresentados por Adams e colaboradores<sup>13</sup>, principalmente para idosos: baixo peso = IMC <18,5kg / m<sup>2</sup>; peso adequado = IMC entre 18,5 a 24,9kg / m<sup>2</sup>; sobrepeso = IMC entre 25 a 29,9kg / m<sup>2</sup>; e obesidade = IMC > 30kg / m<sup>2</sup>.

### Programa de treinamento com exercícios combinados (CET)

O programa de treinamento físico foi composto por uma combinação de exercícios aeróbicos e resistidos realizados em intensidade moderada. Conforme relatado anteriormente por nosso grupo<sup>7,12,13</sup>, os idosos exercitados realizaram seu treinamento físico durante 60-75 min por sessão, 3 vezes por semana, em dias não consecutivos, por pelo menos 12 meses. Além disso, vale ressaltar que o mesmo profissional de educação física experiente supervisionou todos os voluntários.

### Grupo de idosos não praticantes (NP)

Conforme mencionado anteriormente, os voluntários do grupo de idosos não praticantes (NP) foram recrutados pela coautora CAFS por meio do banco de dados da Disciplina de Geriatria e Gerontologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Após o convite para participação no estudo, os idosos foram submetidos aos exames clínico e físico e todos foram questionados sobre a rotina diária. Apesar de serem independentes e ativos, nenhum deles declarou estar em um programa regular de treinamento físico há pelo menos 12 meses. Todos os voluntários foram orientados a manter sua rotina normal durante o estudo.

### Avaliação do nível de atividade física

A diferença nos níveis de atividade física entre os grupos de voluntários foi avaliada por meio do International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)<sup>10</sup>, previamente validado para a população brasileira<sup>14</sup>. O IPAQ é uma ferramenta útil para estimar o tempo semanal gasto em atividades físicas de intensidade moderada e alta, bem como na posição sentada. Os resultados do IPAQ podem ser apresentados em METs (equivalentes metabólicos) ou minutos por semana. De acordo com as recomendações da OMS, idosos que apresentam valores superiores a 150 min por semana de atividade física são considerados fisicamente ativos<sup>15</sup>.

### Suplementação com L-Glutamina ou Placebo

Os dois grupos de idosos voluntários deste estudo foram divididos em 2 subgrupos de acordo com o tipo de suplemento. Na verdade, os grupos de suplementação de L-glutamina (NP-Gln, n = 14; CET-Gln, n = 26) foram orientados a ingerir diariamente uma dose de 0,3g / kg de peso corporal de L-glutamina (Tongliao Meihua Biological Sci- Tech Co. Ltd., Tongliao, China) mais 10g de maltodextrina (PR Netto Indústria e Comércio de Alimentos Ltda., São Paulo, Brasil), enquanto os grupos de

suplementação com placebo (NP-PL, n = 17; CET-PL, n = 27) foram orientados a ingerir diariamente uma dose de 10g de maltodextrina. Todos os voluntários receberam 30 sachês contendo a suplementação, que apresentavam a mesma aparência e sabor.

### Coleta de Amostras de Sangue

A coleta de sangue foi realizada das 7h às 9h, após jejum de 12 horas, em dois momentos distintos: antes (pré) e 30 dias após (pós) da suplementação. Vale ressaltar que os voluntários dos grupos CET foram orientados a realizar sua última sessão de treinamento físico 24h antes da coleta de sangue. Aliquotas de 1 mL de plasma e soro, obtidas após centrifugação (5 min, 800xg) das amostras de sangue, foram armazenadas a -80 ° C para avaliação da glicemia, perfil lipídico e níveis sistêmicos de citocinas.

### Determinação da glicemia e perfil lipídico

A concentração de glicose plasmática e o perfil lipídico (colesterol total, HDL e triglicerídeos) foram determinados por meio de kits comerciais colorimétricos (BioClin, São Paulo, Brasil), seguindo as instruções do fabricante. Os coeficientes de variância intra e interensaio foram 2,5-5% e 5-7%, respectivamente. Além disso, as concentrações plasmáticas de LDL foram determinadas pela fórmula de Friedewald<sup>8</sup>.

### Determinação da concentração de citocinas sistêmicas

As concentrações séricas de citocinas pró-inflamatórias (IL-6) e antiinflamatórias (IL-10) foram determinadas por meio do teste ELISA (kit Invitrogen Human Uncoated ELISA, Califórnia, EUA), seguindo as instruções do fabricante. Os coeficientes de variância intra e interensaio foram de 3-5% e 5-7,5%, respectivamente.

### Análise Estatística

Os resultados obtidos neste estudo foram analisados inicialmente pelo teste de Kolmogorov-Smirnov para verificação de sua normalidade, e a homogeneidade da variância foi avaliada posteriormente pelo teste de Levene.

Devido à constatação de que os dados apresentavam distribuição homogênea ou paramétrica, os resultados foram apresentados em médias e desvios-padrão.

O teste t de Student foi utilizado para avaliar a ocorrência de diferenças estatisticamente significativas entre os resultados obtidos antes (pré) e pós-período de suplementação em ambos os grupos de voluntários (análise intragrupo). O teste ANOVA two-way para medidas repetidas com o teste post hoc de Bonferroni foi utilizado para avaliar a ocorrência de diferenças estatisticamente significativas nos resultados obtidos antes (pré) e pós-suplementação entre os grupos de voluntários (análise intergrupos). O teste Qui-quadrado foi utilizado para verificar se a diferença no número de idosos com peso adequado, sobrepeso e obesidade era significativa. O nível de significância adotado foi de 5% (p <0,05).

## RESULTADOS

Conforme mencionado anteriormente, a população idosa inscrita neste estudo foi a mesma que participou anteriormente do estudo publicado pelo nosso grupo (Monteiro 2020). Portanto, alguns dados apresentados na Tabela 1 são semelhantes aos apresentados neste artigo publicado recentemente. Observou-se que a altura e o peso encontrados no grupo NP-Gln foram maiores do que nos demais grupos. Particularmente, valores de IMC mais elevados foram observados nos subgrupos

NP-PL e NP-Gln do que nos subgrupos CET-PL e CET-Gln, respectivamente. Em relação ao perfil glicêmico e lipídico, não foram encontradas diferenças entre os subgrupos (Tabela 1).

Além disso, a Tabela 1 também apresenta os resultados obtidos com o IPAQ. A esse respeito, verificou-se que os subgrupos NP apresentaram não apenas menores níveis de atividade física, mas também tempos sentados superiores aos valores observados nos subgrupos CET, respectivamente. Vale ressaltar que, embora os subgrupos de PN apresentassem níveis mais baixos de atividade física, os valores observados ficaram acima de 150 min de exercício físico por semana (min / w), o que classifica esses voluntários como idosos ativos.

**Tabela 1.** Características antropométricas [idade (anos), peso (kg), altura (cm), índice de massa corporal (IMC)], índice glicêmico (glicose, em mg / dL), perfil lipídico [colesterol total, HDL, LDL, e triglicerídeos, em mg / dL], e nível de atividade física (IPAQ, em minutos por semana - min / w) de idosos voluntários dos grupos NP e CET suplementados com placebo ou L-glutamina (Gln). Todos os dados são apresentados em média e desvio padrão avaliados estatisticamente pelo teste ANOVA de duas vias para medidas repetidas com o teste posthoc de Bonferroni. O nível de significância adotado foi de 5% (p <0,05).

Variáveis	NP		CET		Valor p
	Placebo (n=17)	Gln (n=14)	Placebo (n=27)	Gln (n=26)	
Idade (ano)	75.1 ± 7.1	72.9 ± 5.4	72.2 ± 5.9	71.4 ± 5.9	NS
Peso (kg)	66.1 ± 10.7	75.7 ± 14.5*	61.9 ± 10.3	62.8 ± 12.7	p<0.05
Altura (cm)	154.2 ± 9.5	162.3 ± 8.3	156.0 ± 9.7	156.4 ± 8.9	NS
IMC (kg / M2)	27.7 ± 4.1 <sup>#</sup>	28.4 ± 3.7 <sup>§</sup>	25.4 ± 3.6	25.5 ± 3.9	p<0.05
Gordura corporal total (%)	39.6 ± 10.1	38.1 ± 9.1	35.4 ± 7.7	35.3 ± 7.7	NS
Massa livre de gordura (%)	60.4 ± 9.3	61.9 ± 9.2	64.6 ± 7.8	64.7 ± 7.5	NS
Massa muscular esquelética (kg)	18.3 ± 4.1	22.3 ± 4.0	19.6 ± 3.6	19.8 ± 3.9	NS
Perfil lipídico (mg / dL)					
Colesterol total	210.8 ± 32.1	220.5 ± 37.3	207.2 ± 11.7	196.2 ± 31.3	NS
HDL	34.8 ± 8.1	34.9 ± 6.1	37.9 ± 6.4	38.9 ± 6.1	NS
LDL	146.4 ± 33.7	161.2 ± 37.1	147.2 ± 30.4	134.9 ± 28.34	NS
Triglicerídeos	122.8 ± 30.8	114.9 ± 14.3	121.8 ± 33.2	110.1 ± 20.3	NS
IPAQ (min / w)					
Atividade física	433.7 ± 76.1 <sup>#</sup>	371.4 ± 69.2 <sup>#</sup>	677.3 ± 60.4	754.1 ± 85.6	p<0.05
Sentado	1685 ± 176.5 <sup>#</sup>	1874 ± 178.6 <sup>#</sup>	1224 ± 112.21	1326 ± 107.74	p<0.05

\* diferença estatística em relação aos outros grupos

# diferença estatística entre o subgrupo NP-PL e o subgrupo CET-PL.

§ diferença estatística entre o subgrupo NP-Gln e o subgrupo CET-Gln.

Para atender aos nossos objetivos, avaliamos o estado nutricional dos participantes de cada grupo de voluntários de acordo com sua classificação de IMC [peso adequado (AW) = IMC entre 18,5 a 24,9kg / m<sup>2</sup>; sobrepeso (EP) = IMC entre 25 a 29,9kg / m<sup>2</sup>; e obesidade (OB) = IMC > 30kg / m<sup>2</sup>].

A Tabela 2 mostra o número de voluntários com peso (AW), sobrepeso (OW) e obesidade (OB) adequados em cada grupo de voluntários. Não foram encontradas diferenças entre os valores encontrados

**Tabela 2.** Separação dos grupos de idosos voluntários (grupos NP e CET) suplementados com placebo (NP-PL e CET-PL) ou L-glutamina (NP-Gln e CET-Gln), de acordo com seu Índice de Massa Corporal (IMC) classificação em peso adequado (IMC entre 18,5 a 24,9kg / m<sup>2</sup>), sobrepeso (IMC entre 25 a 29,9kg / m<sup>2</sup>) e obesidade (IMC > 30kg / m<sup>2</sup>). Todos os dados são apresentados em número absoluto (n) e foram avaliados estatisticamente pelo teste Qui-quadrado. O nível de significância adotado foi de 5% (p <0,05).

Grupos	Não praticantes (NP)		Treinamento de exercícios combinados (CET)	
	Placebo (n=17)	Gln (n=14)	Placebo (n=27)	Gln (n=26)
IMC				
Peso adequado (AW)	5	2	12	15
Sobrepeso (OW)	7	7	12	7
Obeso (OB)	5	5	3	4

A Tabela 3 mostra os resultados obtidos na avaliação do perfil glicêmico e lipídico (colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos) dos subgrupos de voluntários, classificados de acordo com o IMC, em peso adequado (AW), sobrepeso (EP) e obesidade (OB), tanto antes (pré) quanto pós-suplementação. Curiosamente, não foram observadas diferenças estatísticas.

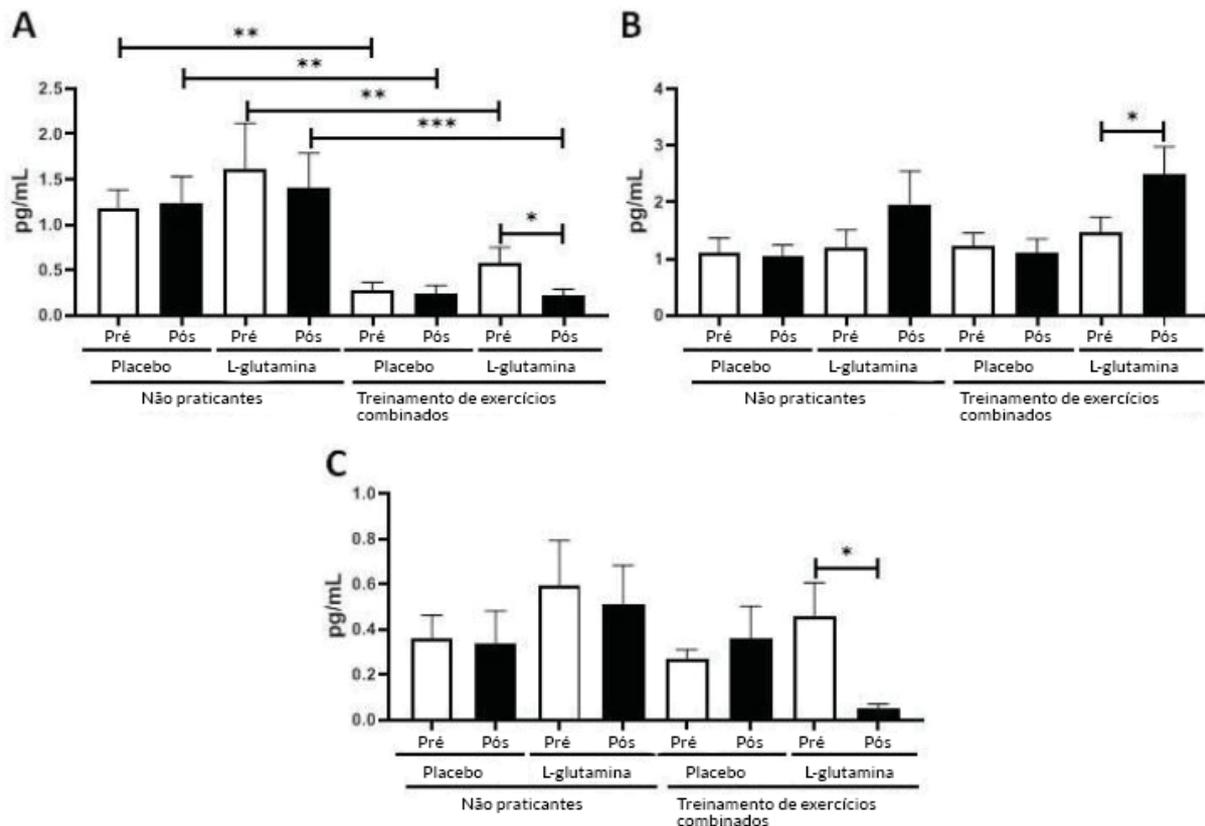
**Tabela 3.** Dados relacionados ao perfil glicêmico e lipídico de idosos voluntários, dos grupos NP e CET, suplementados com placebo (NP-PL e CET-PL) ou L-glutamina (NP-Gln e CET-Gln), ambos antes (pré) e após 30 dias (pós) de suplementação, e separados por sua classificação de IMC em peso adequado (IMC entre 18,5 a 24,9kg / m<sup>2</sup>), sobrepeso (IMC entre 25 a 29,9kg / m<sup>2</sup>) e obesidade (IMC > 30kg / m<sup>2</sup>). Todos os dados são apresentados em média e desvio padrão avaliados estatisticamente pelo teste ANOVA de duas vias para medidas repetidas com o teste posthoc de Bonferroni. O nível de significância adotado foi de 5% (p <0,05).

Grupos	Variáveis (mg/dL)		Variáveis (mg/dL)				
			Glicemia	Coolesterol Total	HDL	LDL	Triglicérides
NP-PL	AW	Pré	113.7±27.26	218.1±30.06	41.7±2.83	152.9±36.63	117.8±31.05
		Pós	115.5±28.34	191.4±22.41	40.5±0.15	134.5±13.95	125.4±31.48
	OW	Pré	106.9±19.43	208.1±37.28	36.6±7.54	141±36.11	152.1±72.19
		Pós	97.67±8.96	212.5±34.82	37.3±7.84	151.7±43.42	117.2±20.51
	OB	Pré	96.29±4.22	207.2±31.89	35.76±6.96	147.3±34.06	120.9±21.16
		Pós	89.68±22.42	264.70±81.5	40.17±5.25	201.7±81.87	114±11.57
NP-Gln	AW	Pré	91.40±23.51	185.6±30.61	27.68±0.69	135.6±30.21	111.4±5.51
		Pós	123.10±15.68	222.8±54.25	36.48±6.201	160.4±43.04	111.4±5.519
	OW	Pré	96.68±3.71	201.2±38.21	40.8±5.31	138±36.85	129.8±25.05
		Pós	102.1±10.2	203.6±43.93	44.05±3.91	137.2±43.08	112.1±12.95
	OB	Pré	105.5±11.37	193.30±23.22	38.93±10.69	130.3±15.48	112.2±18.58
		Pós	108.3±13.59	183.20±54.25	44.02±7.58	113.7±5.94	120.3±18.59
CET-PL	AW	Pré	93.07±8.39	196.1±33.8	35.6±25.80	138.3±35.26	116.9±16.33
		Pós	104.2±11.04	205.7±21.54	38.16±4.57	145.4±20.94	111±16.62
	OW	Pré	97.39±14.3	212.2±23.57	33.8±5.82	150.6±22.02	105.3±15.35
		Pós	90.64±14.98	216.8±18.25	37.41±5.96	163.80±32.82	136.3±49.66
	OB	Pré	96.68±13.14	237.8±37.79	36.77±8.37	171.8±26.39	110.4±19.29
		Pós	93.51±23.63	219.2±30.73	39.54±5.40	157.5±32.51	146.3±44.60
CET-Gln	AW	Pré	89.23±10.35	216.6±39.49	36.93±7.93	157.6±39.43	110.8±17.15
		Pós	97.32±15.58	207.7±32.97	40.64±1.61	137.8±20.27	110.8±22.72
	OW	Pré	95.8±11.96	247±68.09	37.80±6.46	187±62.55	105.8±16.19
		Pós	88.8±14.33	208.6±19.02	40.03±7.62	148.1±20.56	110.8±21.87
	OB	Pré	94.34±5.706	231.20±48.8	40.66±12.32	169.3±51.39	102.3±13.66
		Pós	97.40±23.05	250.5±72.12	44.20±12.20	169.3±51.39	106.1±5.54

Em relação à avaliação das concentrações das citocinas sistêmicas encontradas antes (pré) e pós-suplementação nos grupos de idosos voluntários, na figura 1A é possível observar maiores níveis de IL-6 nos subgrupos NP (NP-PL e NP -Gln) do que os subgrupos CET (CET-PL e CET-Gln) nos períodos pré e pós-suplementação, independentemente do suplemento. Além disso, apenas o subgrupo CET-Gln mostrou uma redução significativa dos níveis de IL-6 pós-suplementação em comparação com os valores basais (pré). Em relação aos níveis sistêmicos de IL-10, a Figura 1B mostra uma redução significativa dos níveis dessa citocina pós-suplementação no subgrupo CET-Gln em comparação aos valores encontrados no período pré-suplementação. Para melhor compreensão do efeito da suplementação de L-glutamina sobre essas citocinas aqui avaliadas, realizamos a análise da razão entre as concentrações séricas das citocinas IL-6 e IL-10 (razão IL-6 / IL-10). Conforme mostrado na figura 1C, uma redução significativa na relação entre essas citocinas foi observada após a suplementação no subgrupo CET-Gln em comparação aos valores encontrados no período pré-suplementação.

Além da análise acima descrita, avaliamos também as concentrações das citocinas sistêmicas encontradas antes (pré) e pós-suplementação entre as voluntárias de cada grupo separadas pelo IMC. Na Figura 2A é mostrado que antes do início da suplementação, todos os subgrupos classificados como obesos (OB) apresentavam níveis aumentados de IL-6 em relação aos valores encontrados nos subgrupos classificados com peso adequado (AW). Curiosamente, após a suplementação, observou-se que os subgrupos compostos por idosos obesos (OB) suplementados com placebo mantiveram níveis mais elevados de IL-6 do que os subgrupos com peso adequado (AW), enquanto os subgrupos compostos por idosos obesos (OB) e suplementado com Gln, os níveis de IL-6 observados não apresentaram

**Figura 1.** Concentração sérica de IL-6 (A) e IL-10 (B), bem como a relação entre IL-6 e IL-10 (IL-6 / IL-10, C) nos grupos de idosos, suplementado com placebo (PL) ou L-glutamina (Gln) antes (pré) e após (pós) 30 dias da suplementação. Todos os dados são apresentados em média e desvio padrão e foram avaliados estatisticamente por um teste ANOVA de duas vias para medidas repetidas com valor de risco de 5% (p <0,05). \* p <0,05; \*\* p <0,01 e \*\*\* p <0,001.



diferenças significativas em relação aos valores encontrados nos subgrupos de idosos com peso adequado (AW).

Além disso, foi observada redução significativa nos níveis de IL-6 no subgrupo com voluntários obesos e suplementados com Gln (CET-Gln) pós-suplementação na comparação com os valores encontrados pré-suplementação. Em relação à concentração sistêmica de IL-10, a Figura 2B mostra um aumento significativo nos níveis dessa citocina pós-suplementação nos voluntários

obesos do subgrupo CET-Gln em relação aos valores obtidos na pré-suplementação. De forma semelhante à apresentada anteriormente, foi realizada a análise da relação entre as concentrações séricas das citocinas IL-6 e IL-10 (relação IL-6 / IL-10).

Conforme mostrado na Figura 2C, uma redução significativa na proporção entre essas citocinas foi observada após a suplementação nos voluntários obesos do subgrupo CET-Gln em comparação com os valores encontrados antes da suplementação.

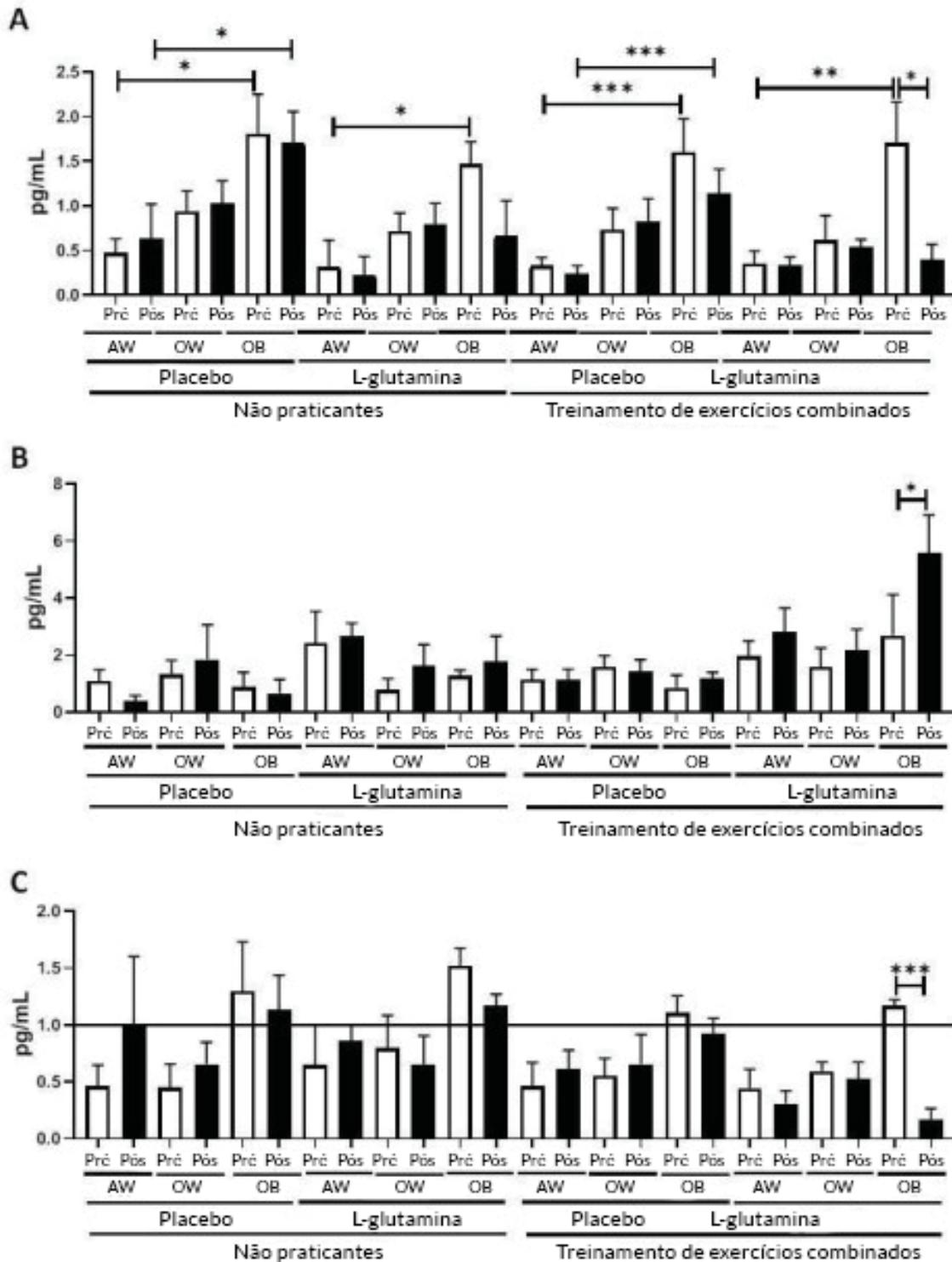


Figura 2. Concentração sérica de IL-6 (A) e IL-10 (B), bem como a relação entre IL-6 e IL-10 (IL-6 / IL-10, C) nos grupos de idosos, suplementado com placebo (PL) ou L-glutamina (Gln) antes (pré) e após (pós) 30 dias da suplementação, e separados por sua classificação de IMC em peso adequado (IMC entre 18,5 a 24,9kg / m<sup>2</sup>), sobrepeso (IMC entre 25 a 29,9kg / m<sup>2</sup>) e obesidade (IMC > 30kg / m<sup>2</sup>). Todos os dados são apresentados em média e desvio padrão e foram avaliados estatisticamente por um teste ANOVA de duas vias para medidas repetidas com valor de risco de 5% (p <0,05). \* p <0,05; \*\* p <0,01 e \*\*\* p <0,001.

## DISCUSSÃO

Com o objetivo de investigar se a suplementação oral de L-glutamina (Gln) seria capaz de modular o perfil metabólico e também o estado inflamatório sistêmico em grupos de idosos que praticam ou não um programa de treinamento físico combinado, posteriormente separados em: peso adequado (AW), sobrepeso (OW) e obesidade (OB) de acordo com seu IMC, neste estudo avaliamos o perfil glicêmico e lipídico e também as concentrações sistêmicas de IL-6 (uma citocina pró-inflamatória), e IL-10 (uma citocina anti-inflamatória), bem como a relação entre essas citocinas.

Os resultados por nós obtidos mostraram que os grupos de idosos voluntários (grupos NP e CET) não apresentaram diferenças no perfil glicêmico e lipídico tanto pré quanto pós-suplementação, independentemente do suplemento fornecido. Em contraste, foram encontradas diferenças significativas no estado inflamatório sistêmico. Nesse sentido, níveis mais elevados de IL-6 foram observados nos subgrupos NP do que nos subgrupos CET antes e após o período de suplementação, enquanto, especificamente, o CET-Gln apresentou não apenas níveis mais elevados de IL-10, mas também níveis mais baixos de IL-6 com uma significativa redução da razão IL-6 / IL-10 pós-suplementação em comparação aos valores basais encontrados.

Em relação aos resultados obtidos quando os subgrupos de idosos voluntários foram separados de acordo com seu IMC, foram encontrados níveis mais elevados de IL-6 em todos os subgrupos de OB do que nos subgrupos de AW no período pré-suplementação. No entanto, após o período de suplementação, essa diferença significativa nos níveis de IL-6 não foi mantida entre os subgrupos OB e AW suplementados com Gln. Além disso, apenas os idosos obesos que compunham o subgrupo CET-Gln apresentaram não apenas redução significativa dos níveis de IL-6, mas também aumento dos níveis de IL-10 pós-suplementação em relação aos valores pré-suplementação. Essas últimas observações tiveram impacto direto na relação entre essas citocinas levando a uma diminuição significativa da relação IL-6 / IL-10 no subgrupo CET-Gln composto por idosos obesos.

Com base na literatura, é amplamente aceito que a IL-10 é uma citocina anti-inflamatória clássica, que apresenta a principal função de regulação do sistema imunológico, principalmente por inibir a expressão e / ou síntese de citocinas pró-inflamatórias<sup>16</sup>. Curiosamente, foi relatado que indivíduos com peso adequado apresentavam secreção de IL-10 por células imunes, principalmente por macrófagos com perfil M2, que infiltram o tecido adiposo<sup>2</sup>. De fato, a produção e liberação de IL-10 do tecido adiposo para a circulação podem atuar regulando o estado inflamatório sistêmico e consequentemente minimizar o desenvolvimento de doenças inflamatórias crônicas, inclusive em idosos<sup>17</sup>.

Diferentemente do observado em indivíduos com peso adequado, o acúmulo de gordura no tecido adiposo, principal fator que leva à obesidade, está intimamente associado à indução de um quadro inflamatório sistêmico e à manifestação de diversos distúrbios, como a insulina resistência, hipercolesterolemia, dislipidemia, distúrbios vasculares<sup>18</sup>. Embora não tenhamos evidenciado diferenças em relação ao perfil glicêmico e lipídico nos subgrupos de voluntários, o que pode ser explicado pelo fato de todos os voluntários incluídos neste estudo serem fisicamente ativos, um aumento significativo nos níveis de IL-6 foi encontrado em todos os subgrupos composto por idosos obesos em relação aos valores observados em todos os subgrupos compostos por idosos com peso adequado.

De acordo com a literatura, idosos que apresentam IMC acima de 30 kg / M<sup>2</sup> são classificados como obesos<sup>19</sup> e o aumento do acúmulo de gordura no tecido adiposo promove atrofia dos adipócitos devido ao intenso aumento do seu volume celular<sup>20,21</sup>. Em consequência, a morte do adipócito desencadeia a

infiltração e ativação de células imunes, principalmente macrófagos, no tecido adiposo para eliminar a célula morta<sup>22,24</sup>. No entanto, conforme mostrado em cortes histológicos, há uma presença proeminente de macrófagos ao redor das células mortas, originando uma célula organizada conhecida como "estruturas em forma de coroa - CLS"<sup>25,26</sup>.

Em resposta a essa infiltração e ativação de células imunes no interior do tecido adiposo, há um aumento significativo na secreção de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 para a circulação, que cronicamente é capaz de induzir uma alteração marcante no estado inflamatório sistêmico de um perfil regulatório para um estado pró-inflamatório<sup>1</sup>.

A interleucina 6 além de ser uma das citocinas mais estudadas, é amplamente aceito que essa citocina tem função imunorreguladora com evidente ação pró-inflamatória e endócrina<sup>29</sup>, dependendo da origem e da situação em que sua produção e secreção foram estimuladas. Segundo Guimaraes<sup>30</sup>, a IL-6 mostra a capacidade de atuar em diferentes situações em diversos tecidos, tanto nos tecidos periféricos quanto no sistema nervoso central. Principalmente dependendo de sua concentração sistêmica, a IL-6 pode influenciar na manutenção do peso corporal, homeostase energética, sensibilidade à insulina e no desenvolvimento de aterosclerose<sup>30</sup>. Em relação a esta última influência, por exemplo, foi relatado que a cronicidade dos altos níveis sistêmicos de IL-6 atua potencializando a formação de células espumosas e placa de ateroma devido a sua ação inibitória sobre a enzima lipoproteína lipase, enzima responsável pela hidrólise de os triglicérides das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), além de favorecer o aumento da captação de lipídeos pelos macrófagos<sup>31-33</sup>. Portanto, levando em consideração essas informações, não há dúvida de que diminuir as concentrações séricas de IL-6, principalmente em obesos, é extremamente importante.

Além de sua notável ação pró-inflamatória, outra marca registrada da IL-6 é a capacidade de atuar na regulação energética do corpo. A propósito, essa ação metabólica está intimamente associada à prática de exercícios físicos, em que foi demonstrado que a concentração plasmática de IL-6 pode aumentar até 100 vezes durante e após uma sessão exaustiva de exercício físico<sup>34</sup>. É consenso na literatura que as elevações sistêmicas de IL-6 observadas após uma sessão de exercício exaustivo ocorrem em resposta à contração das fibras musculares esqueléticas<sup>35</sup>. Principalmente nessa situação, a IL-6 é classificada como uma mioquina, e sua secreção pelo músculo esquelético tem ações metabólicas não apenas locais, por induzir o aumento da captação de glicose pelo músculo esquelético, mas também sistemicamente, por induzir glicogenólise no fígado e a lipólise no tecido adiposo<sup>36</sup>, que aumenta a biodisponibilidade de glicose e ácidos graxos para a musculatura esquelética, além de poder contribuir para a redução do acúmulo de gordura corporal<sup>37-39</sup>.

Curiosamente, a mioquina IL-6 também está associada à regulação da inflamação, uma vez que essa citocina precede a liberação de citocinas anti-inflamatórias, como IL-1ra e IL-10, durante e após a sessão de exercício físico<sup>34,40</sup>. Portanto, é importante ressaltar que as elevações das citocinas anti-inflamatórias sistêmicas em resposta às sessões de exercícios físicos estão associadas à propriedade anti-inflamatória bem aceita da prática regular de exercícios<sup>34, 36</sup>.

Com base nessas informações, nossos achados de que os subgrupos CET apresentaram IMC e níveis sistêmicos de IL-6 mais baixos do que os subgrupos NP, tanto antes como após o período de suplementação, independentemente do suplemento, não só reforçam a literatura<sup>13</sup>, mas também nos permitem sugerir que a prática regular de exercícios combinados por idosos é capaz de minimizar o desenvolvimento do envelhecimento inflamatório.

Curiosamente, quando os voluntários idosos em cada sub-

grupo (NP-PL, NP-Gln, CET-PL e CET-Gln) foram separados de acordo com sua classificação de IMC, uma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os subgrupos de obesos e de peso adequado em relação aos níveis sistêmicos de IL-6 antes do período de suplementação. Essas observações eram esperadas e corroboram nossas informações anteriores em que o acúmulo de gordura corporal está relacionado à indução de um estado pró-inflamatório sistêmico por meio do aumento dos níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6<sup>31,41</sup>.

Particularmente em neste estudo, os níveis mais elevados de IL-6 encontrados nos subgrupos de obesos podem indicar que, nesses indivíduos idosos, o fenômeno do envelhecimento inflamatório está em curso.

Além da avaliação da influência do treinamento físico combinado regular na ocorrência do envelhecimento inflamatório, como citado anteriormente, é amplamente aceito que a suplementação de aminoácidos pode amenizar os efeitos deletérios do envelhecimento, inclusive prevenindo ou retardando o desenvolvimento do envelhecimento inflamatório<sup>6,42,43</sup>.

Em relação à literatura, a associação da suplementação de Gln com a prática de atividades físicas pode atuar como um fator regulador dos processos inflamatórios. É bem conhecido que Gln é o aminoácido não essencial mais abundante na circulação. A propósito, embora sua produção e secreção ocorram em diferentes tecidos, a principal fonte de Gln está principalmente associada à sua síntese pelo músculo esquelético. Porém, em situações de catabolismo, como redução do consumo de carboidratos, desenvolvimento de doenças, estresse e obesidade, a concentração plasmática de Gln é reduzida<sup>6</sup>.

Dentre muitos efeitos do Gln<sup>44,4</sup>, foi relatado que este aminoácido tem a capacidade de modular a produção de citocinas pelas células do sistema imunológico, tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Por exemplo, a produção de TNF- $\alpha$  por células mononucleares obtidas do sangue periférico e estimuladas com LPS foi suprimida pela adição de Gln<sup>46</sup>. Por outro lado, foi documentado que o Gln aumentou a produção de IL-1 beta e IL-6 por macrófagos peritoneais estimulados com LPS<sup>47</sup>. Em relação ao Gln, exercício físico e resposta imune, foi demonstrado que durante um período extenuante e sessão prolongada de exercício físico, as concentrações plasmáticas de glutamina são reduzidas em 20-25%<sup>48</sup>. Além disso, recentemente nosso grupo relatou que a suplementação de Gln oral foi capaz de melhorar não só os índices redox salivares<sup>13</sup>, como também as respostas de anticorpos à vacinação do vírus da influenza e ativação de linfócitos<sup>7</sup>, neste mesmo grupo de idosos praticantes do programa de treinamento de exercícios combinados participantes do presente estudo.

Aqui, nossos achados de que a suplementação oral de Gln não apenas diminuiu significativamente os níveis sistêmicos de IL-6, mas também aumentou os níveis sistêmicos de IL-10, o que impactou diretamente na redução da razão IL-6 / IL-10, apenas no subgrupo CET-Gln, corroboram os dados que mostram que o Gln é capaz de modular processos inflamatórios, principalmente quando associado à prática regular de exercícios físicos.

Curiosamente, quando os subgrupos de idosos foram separados de acordo com sua classificação de IMC, essa proeminente capacidade do Gln em modular os processos inflamatórios quando associados ao treinamento físico foi destacada, uma vez que foi observado que apenas o subgrupo CET-Gln composto por idosos obesos mostraram uma redução significativa dos níveis de IL-6 em oposição à elevação significativa dos níveis de IL-10.

É importante ressaltar que, embora não tenha sido estatisticamente diferente, os níveis sistêmicos de IL-6 e IL-10 encontrados no subgrupo NP-Gln também composto por idosos obesos seguiram a mesma tendência de redução de IL-6 e IL-10 elevações pós-período de suplementação. Essas últimas observações nos permitem supostamente sugerir que uma su-

plementação oral de Gln por um período superior a 30 dias por idosos obesos e ativos, mas não praticantes de um programa de treinamento físico regular, poderia levar a uma regulação notável do estado inflamatório sistêmico.

Tomados em conjunto, os resultados apresentados neste estudo mostraram, pela primeira vez, que a suplementação oral de Gln por 30 dias consecutivos quando associada à prática regular de treinamento físico combinado pode induzir um estado anti-inflamatório sistêmico, o que pode prevenir ou retardar a desenvolvimento de inflamação do envelhecimento, especialmente em idosos obesos.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a todos os idosos voluntários do estudo.

**Financiamento:** Esta pesquisa foi financiada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), bolsas: 2010 / 50025-1, 2012 / 15165-2, 2019 / 14115-0.

## REFERÊNCIAS

- Pacheco FC, França GV, Elidio GA, Domingues CM, Oliveira C, Guilhem, D Trends and spatial distribution of MMR vaccine coverage in Brazil during 2007-2017. *Vaccine*. 2019 May 6;37(20):2651-2655.
- Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Sevini F, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev*. 2007;128(1):92-105.
- Liu YZ, Wang YX, Jiang CL. Inflammation: The Common Pathway of Stress-Related Diseases. *Front Hum Neurosci*. 2017;11:316.
- Ma L, Chan P. Understanding the Physiological Links Between Physical Frailty and Cognitive Decline. *Aging Dis*. 2020;11(2):405-18.
- Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med*. 2006;355(8):763-78.
- Cruzat V, Macedo Rogerio M, Noel Keane K, Curi R, Newsholme P. Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation. *Nutrients*. 2018;10(11).
- Monteiro FR, Roseira T, Amaral JB, Paixão V, Almeida EB, Foster R, et al. Combined Exercise Training and L-Glutamine Supplementation Enhances Both Humoral and Cellular Immune Responses after Influenza Virus Vaccination in Elderly Subjects. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(4).
- Paixão V, Almeida EB, Amaral JB, Roseira T, Monteiro FR, Foster R, et al. Elderly Subjects Supplemented with L-Glutamine Shows an Improvement of Mucosal Immunity in the Upper Airways in Response to Influenza Virus Vaccination. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(2).
- Harriss DJ, Atkinson G. Ethical Standards in Sport and Exercise Science Research: 2016 Update. *Int J Sports Med*. 2015;36(14):1121-4.
- Craig C, Marshall A, Sjöström M. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*; 2003. p. 1381-95.
- Matsudo SMM. Envelhecimento, atividade física e saúde. *BIS Boletim do Instituto de Saúde (Impresso)*. 2009(47):76-9.
- Bachi ALL, Barros MP, Vieira RP, Rocha GA, de Andrade PBM, Victorino AB, et al. Combined Exercise Training Performed by Elderly Women Reduces Redox Indexes and Proinflammatory Cytokines Related to Atherogenesis. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:6469213.

13. Almeida EB, Santos JMB, Paixão V, Amaral JB, Foster R, Sperandio A, et al. L-Glutamine Supplementation Improves the Benefits of Combined-Exercise Training on Oral Redox Balance and Inflammatory Status in Elderly Individuals. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:2852181.
14. Benedetti TRB, Antunes PdC, Rodriguez-Añez CR, Mazo GZ, Petroski ÉL. Reprodutibilidade e validade do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) em homens idosos. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2007;13(1):11-6.
15. World OH. *Global Recommendations on Physical Activity for Health*. World Health Organization: Geneva, Switzerland; 2010.
16. Speretta GF, Rosante MC, Duarte FO, Leite RD, Lino AD, Andre RA, et al. The effects of exercise modalities on adiposity in obese rats. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(12):1469-77.
17. Juge-Aubry CE, Somm E, Pernin A, Alizadeh N, Giusti V, Dayer JM, et al. Adipose tissue is a regulated source of interleukin-10. *Cytokine*. 2005;29(6):270-4.
18. Rosini TC, Silva AS, Moraes C. Diet-induced obesity: rodent model for the study of obesity-related disorders. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2012;58(3):383-7.
19. Deurenberg P, Yap M. The assessment of obesity: methods for measuring body fat and global prevalence of obesity. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 1999;13(1):1-11.
20. Hoffstedt J, Arner E, Wahrenberg H, Andersson DP, Qvist V, Löfgren P, et al. Regional impact of adipose tissue morphology on the metabolic profile in morbid obesity. *Diabetologia*. 2010;53(12):2496-503.
21. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2392-404.
22. Sun S, Ji Y, Kersten S, Qi L. Mechanisms of inflammatory responses in obese adipose tissue. *Annu Rev Nutr*. 2012;32:261-86.
23. Fischer-Posovszky P, Wang QA, Asterholm IW, Rutkowski JM, Scherer PE. Targeted deletion of adipocytes by apoptosis leads to adipose tissue recruitment of alternatively activated M2 macrophages. *Endocrinology*. 2011;152(8):3074-81.
24. Herrero L, Shapiro H, Nayer A, Lee J, Shoelson SE. Inflammation and adipose tissue macrophages in lipodystrophic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(1):240-5.
25. Huh JY, Park YJ, Ham M, Kim JB. Crosstalk between adipocytes and immune cells in adipose tissue inflammation and metabolic dysregulation in obesity. *Mol Cells*. 2014;37(5):365-71.
26. Nguyen MT, Favelukis S, Nguyen AK, Reichart D, Scott PA, Jenn A, et al. A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by free fatty acids via Toll-like receptors 2 and 4 and JNK-dependent pathways. *J Biol Chem*. 2007;282(48):35279-92.
27. Patsouris D, Li PP, Thapar D, Chapman J, Olefsky JM, Neels JG. Ablation of CD11c-positive cells normalizes insulin sensitivity in obese insulin resistant animals. *Cell Metab*. 2008;8(4):301-9.
28. Quail DF, Dannenberg AJ. The obese adipose tissue microenvironment in cancer development and progression. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(3):139-54.
29. Flynn MG, Markofski MM, Carrillo AE. Elevated Inflammatory Status and Increased Risk of Chronic Disease in Chronological Aging: Inflamm-aging or. *Aging Dis*. 2019;10(1):147-56.
30. Guimarães JPT, Filgueiras LR, Martins JO, Jancar S. Leukotriene Involvement in the Insulin Receptor Pathway and Macrophage Profiles in Muscles from Type 1 Diabetic Mice. *Mediators Inflamm*. 2019;2019:4596127.
31. Engin A. The Pathogenesis of Obesity-Associated Adipose Tissue Inflammation. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:221-45.
32. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc*. 2001;60(3):349-56.
33. Greenberg AS, Nordan RP, McIntosh J, Calvo JC, Scow RO, Jablons D. Interleukin 6 reduces lipoprotein lipase activity in adipose tissue of mice in vivo and in 3T3-L1 adipocytes: a possible role for interleukin 6 in cancer cachexia. *Cancer Res*. 1992;52(15):4113-6.
34. Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, Woods JA, Bishop NC, Fleshner M, et al. Position statement. Part one: Immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev*. 2011;17:6-63.
35. Steensberg A, Keller C, Starkie RL, Osada T, Febbraio MA, Pedersen BK. IL-6 and TNF-alpha expression in, and release from, contracting human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;283(6):E1272-8.
36. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev*. 2008;88(4):1379-406.
37. Pedersen BK. IL-6 signalling in exercise and disease. *Biochem Soc Trans*. 2007;35(Pt 5):1295-7.
38. Hoene M, Weigert C. The role of interleukin-6 in insulin resistance, body fat distribution and energy balance. *Obes Rev*. 2008;9(1):20-9.
39. Smith RL, Soeters MR, Wüst RCI, Houtkooper RH. Metabolic Flexibility as an Adaptation to Energy Resources and Requirements in Health and Disease. *Endocr Rev*. 2018;39(4):489-517.
40. Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Møller K, Pedersen BK. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285(2):E433-7.
41. Eder K, Baffy N, Falus A, Fulop AK. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. *Inflamm Res*. 2009;58(11):727-36.
42. Witard OC, Ball D. The interaction between nutrition and exercise for promoting health and performance. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2018;77(1):1-3.
43. Lambertucci AC, Lambertucci RH, Hirabara SM, Curi R, Moriscot AS, Alba-Loureiro TC, et al. Glutamine supplementation stimulates protein-synthetic and inhibits protein-degradative signaling pathways in skeletal muscle of diabetic rats. *PLoS One*. 2012;7(12):e50390.
44. Curi MM, Dib LL, Pinto DS. Management of solid ameloblastoma of the jaws with liquid nitrogen spray cryosurgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997;84(4):339-44.
45. Pithon-Curi TC, Schumacher RI, Freitas JJ, Lagranha C, Newsholme P, Palanch AC, et al. Glutamine delays spontaneous apoptosis in neutrophils. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2003;284(6):C1355-61.
46. Pithon-Curi TC, Trezena AG, Tavares-Lima W, Curi R. Evidence that glutamine is involved in neutrophil function. *Cell Biochem Funct*. 2002;20(2):81-6.
47. Yassad A, Husson A, Bion A, Lavoine A. Synthesis of interleukin 1beta and interleukin 6 by stimulated rat peritoneal macrophages: modulation by glutamine. *Cytokine*. 2000;12(8):1288-91.
48. Lagranha VL, Baldo G, de Carvalho TG, Burin M, Sariva-Pereira ML, Matte U, et al. In vitro correction of ARSA deficiency in human skin fibroblasts from metachromatic leukodystrophy patients after treatment with microencapsulated recombinant cells. *Metab Brain Dis*. 2008;23(4):469-84.