



MICROBIOMA INTESTINAL E SUA RELAÇÃO COM O DIABETES MELLITUS TIPO 2

Andressa Rodrigues da Silva

Acadêmica de Biomedicina- Faculdade CNEC. Andressa31silva@gmail.com

Geane Andriollo Paradyński

Acadêmica de Biomedicina- Faculdade CNEC. Geaneandri@gmail.com

Caroline Eickhoff Copetti Casalini

Docente em Biomedicina Faculdade CNEC. 1432.carolinecopetti@cneec.br

Resumo

O diabetes mellitus tipo 2 caracterizada pela insuficiência da produção ou resistência aos efeitos da insulina. A relação entre a microbioma intestinal e o diabetes mellitus tipo 2 é estabelecida a partir do desequilíbrio de determinados filamentos de bactérias, decorrente do consumo de uma dieta hiperlipídica. Esse tipo de dieta aumenta a oxidação de ácidos graxos no fígado e no tecido adiposo, gerando espécies reativas de oxigênio que reduzem a produção de muco no epitélio intestinal, diminuindo a integridade da barreira. Este artigo trata-se de um levantamento bibliográfico, retirado de artigos acadêmicos, revistas e anais, com objetivo de discutir as evidências existentes entre mudanças do microbiota intestinal e o diabetes mellitus tipo 2. Dos estudos analisados, foram evidenciadas alterações da microbiota intestinal pela presença de bactérias, principalmente, a *Akkermansia muciniphila*, esta alteração desencadeia mudanças no organismo humano, podendo ser minimizadas através da reposição da microbiota intestinal por meio de probióticos. Ferramentas de metagenômica auxiliam a elucidar diversas questões relacionadas ao microbioma de portadores de diabetes mellitus tipo 2, desta forma, torna-se imprescindível avançar nosso conhecimento sobre o papel da microbiota intestinal no diabetes.

Palavras Chaves: Microbioma intestinal; diabetes; diabetes tipo 2.

Abstract

Type 2 diabetes mellitus, characterized by insufficient production or resistance to the effects of insulin, is a chronic inflammatory disease that affects the way the body metabolizes glucose, being the main source of energy in the body. A relationship between intestinal microbiome and type 2 diabetes mellitus is allowed since the imbalance of the dangerous bacteria files, resulting from the consumption of a hyperlipidic diet. This type of diet increases the oxidation of fatty acids in the liver and adipose tissue, generating reactive oxygen species that produce mucus production in the intestinal epithelium, decreasing the integrity of the barrier. In addition, bacteria that colonize the gastrointestinal tract may play a prominent role in both obesity and diabetes mellitus. The studies analyzed showed changes in the intestinal microbiome due to the presence of bacteria, mainly *Akkermansia muciniphila*, this change triggers changes in the human organism and can be minimized through the distribution of the intestinal microbiome through probiotics. Metagenomic tools help to elucidate several microbiome-related issues in patients with type 2 diabetes mellitus. Thus, it is essential to advance our knowledge about the role of the intestinal microbiota in diabetes.

Keyword: Intestinal microbiota; diabetes; type 2 diabetes.

INTRODUÇÃO

O microbioma intestinal humano tem papel fundamental nas funções biológicas reconhecidas, com envolvimento na imunidade e funções nutricionais. Estudos recentes demonstraram que o microbioma intestinal é significativamente mais extenso do que o genoma humano. É composto de aproximadamente 100 trilhões de bactérias sendo mais de mil espécies que estão em relação de simbiose com o organismo (NIELSEN et al., 2014; DELZENNE; CANI, 2011;

EVERARD et al., 2018).

Estes microrganismos são fundamentalmente bactérias, podendo se localizar no trato gastrointestinal, predominantemente no cólon, sendo divididos em quatro filos principais: Firmicutes (inclui espécies de *Lactobacillus*, *Mycoplasma*, *Clostridium*), *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* (inclui o gênero *Bifidobacterium*) e *Proteobacteria* (JOVEL et al., 2016).

O microbioma intestinal é responsável pelo aumento do armazenamento de energia, sendo dois mecanismos envolvidos. No primeiro, ela atuaria aumentando a biodisponibilidade de energia transformando a fibra não digerível em nutrientes absorvíveis, e o segundo relaciona-se a regulação da expressão gênica intestinal (WEN et al., 2008).

Atualmente, acumulam-se evidências sugerindo que alterações no microbioma intestinal estejam associadas ao desenvolvimento de uma infinidade de doenças humanas complexas, incluindo diabetes tipo 2. O diabetes mellitus representa uma das grandes epidemias deste século e um dos distúrbios metabólicos com maior impacto na saúde da população mundial. Sabe-se que a patogênese desta doença é multifatorial e pode ser influenciada por fatores genéticos, imunológicos e ambientais (MUSSO et al., 2010; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE; LARSE et al., 2010; BRUNKWALLE; ORHO-MELANDER, 2017).

Sendo assim, este trabalho tem o objetivo de discutir as evidências existentes entre alterações do microbioma intestinal e o diabetes mellitus tipo 2.

MATÉRIAS E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado por meio de levantamento bibliográfico, a pesquisa bibliográfica abrange toda a bibliografia relacionada ao tema de estudo, desde publicações, jornais, revistas, livros, pesquisas, teses, monografias. A revisão da literatura proposta foi desenvolvida a partir de análises e críticas ao conteúdo avaliado, a fim de selecionar os artigos que apresentavam validade para o estudo. Para o levantamento bibliográfico foram utilizados artigos científicos no período de 2005 até o presente momento, selecionados através de bases de dados eletrônicas como o Pubmed, Scielo e Google Acadêmico, com estudos em português, inglês e espanhol, com os seguintes descritos: diabetes mellitus tipo 2 e a relação com a microbioma intestinal, obesidade e a microbioma intestinal, microbiota e modificação da microbiota intestinal. A seleção dos artigos considerou o título, resumo e leitura dos trabalhos na íntegra. Foram encontrados em torno de 400 artigos e após leitura do resumo, foram selecionados 51 para leitura na íntegra. Os trabalhos inclusos podem conter: ensaios clínicos, randomizados ou não, relatos de caso, artigos de revisão, estudos de caso controle, estudos comparativos, estudos de levantamentos de dados, estudos de avaliação por aplicação de questionários, etc.

REFERENCIAL TEÓRICO

Microbioma Intestinal

O trato gastrointestinal (TGI) humano é o sítio orgânico mais densamente povoado por microrganismos comensais e simbióticos, sendo a maior parte por bactérias, não obstante também é habitado por fungos e vírus (ARUMUGAM et al., 2011). Abrigando dez vezes mais bactérias que o número de células que formam nosso organismo (QUIN et al., 2010).

A totalidade do genoma microbiano no intestino ultrapassa o tamanho do genoma humano, estes genes são essenciais para processos metabólicos, como a quebra de fibras

alimentares indigestíveis em ácidos graxos de cadeia curta, biossíntese de aminoácidos e vitaminas e produção de neurotransmissores e hormônios (BRUNKWALLE; ORHO-MELANDER, 2017). Sabe-se que os indivíduos possuem a mesma composição bacteriana, alguns definidos pela genética e outros determinados por fatores ambientais e individuais, desde o nascimento, idade e hábitos alimentares, o que resulta numa grande variabilidade da microbiota (PENDERS et al., 2006).

Arumugam e colaboradores (2011) e Huttenhower e colaboradores (2012) citam a taxonomia bacteriana como forma de avaliação, sendo incluído filo, classe, ordem, família, gênero e a espécie. Estima-se que existam mais de 50 filos diferentes. Os estudos de metagenômica indicam que, no microbioma humano, haja cerca de 3,3 milhões de diferentes genes, 150 vezes mais que o genoma humano (QUIN et al., 2010). Comumente, este microbioma é composto por bactérias não patogênicas e promotoras de saúde, sendo esta a maior parcela, sem contar as bactérias potencialmente patogênicas, que se apresentam em uma parcela menor (MORAES et al., 2014).

O microbioma que reside dentro do corpo humano pode influenciar no metabolismo e imunidade do organismo, intervindo significativamente no desenvolvimento de doenças relacionadas à alteração do microbioma (LIANG et al., 2018). Lin e Zhang (2017) afirmam que os produtos da relação do microbioma são indispensáveis para moldar o desenvolvimento e a função do sistema imunológico inato do hospedeiro, exercendo assim impactos multifacetados na saúde intestinal.

O conjunto de microrganismos presentes no intestino denomina-se microbioma intestinal. Segundo Liang e colaboradores (2018), cada membro da sociedade apresenta composição bacteriana distinta, definidas por características individuais e ambientais, resultando numa grande variabilidade intra e interindividuais.

Hoje, é evidente que devido à interação de fatores genéticos, contato com o ambiente, dieta, medicamentos, a flora intestinal vive em constante modificação (BERDANI; ROSSI, 2009). Um fator determinante na caracterização da colonização intestinal, é a dieta, altamente influenciada pelos hábitos alimentares de longo prazo e por fenótipos do hospedeiro, não sendo abruptamente alterada por intervenções de curto prazo (WU GD et al., 2011). Algumas dietas podem modificar o padrão de colonização intestinal desde o início da vida (KALLIOMÄKI et al., 2008).

Existem muitas lacunas no conhecimento sobre como a alimentação e outros hábitos de vida poderiam alterar a composição do microbioma, além de moldar positiva ou negativamente o balanço energético (RINNINNELLA et al., 2019). Alguns autores relatam que a alimentação apresenta efeito direto sobre o microbioma, podendo resultar em mudanças nas reações bioquímicas no lúmen intestinal (HEMARAJATA et al., 2013). Concordando com o efeito da alimentação no microbioma, Caricilli e colaboradores (2014) afirmam que a alimentação é o principal fator modulador da composição da microbiota intestinal, desta forma pode-se adaptar rapidamente à disponibilidade de um nutriente específico, produzindo diferentes respostas metabólicas no indivíduo.

Microbioma Intestinal e alterações patológicas

As primeiras evidências sobre alterações patológicas envolvendo o microbioma intestinal foram publicadas por Wu e colaboradores (2011), demonstrando que os padrões dietéticos interferem na composição da microbiota e têm relevância na modulação metabólica. Eles observaram que indivíduos saudáveis apresentavam microbioma intestinal distinta de sujeitos com resistência à insulina e dislipidemias. Sonnenburg e Sonnenburg (2019) elucidaram a

influência do microbioma transcendente aos limites do intestino, forjando conexões íntimas com todos os aspectos da biologia humana.

Estudos de Delzenne e Cani (2011) demonstraram que o microbioma intestinal exerce um papel crucial no desenvolvimento de massa gorda: na regulação da resistência à insulina, no aparecimento da diabetes mellitus tipo 2 e na manutenção de baixo grau de inflamação. Udayappan e colaboradores (2014) complementam mostrando o desempenho significativo no desenvolvimento de distúrbios metabólicos relacionados ao diabetes mellitus tipo 2.

Em 2014, Caricilli e colaboradores comprovaram que o microbioma intestinal permite o aumento da absorção de lipopolissacarídeos bacterianos (LPS). O LPS está presente na parede celular de bactérias Gram negativas como uma molécula pró-inflamatória, que é liberada no intestino do hospedeiro devido a degradação bacteriana (FIGURA 1).

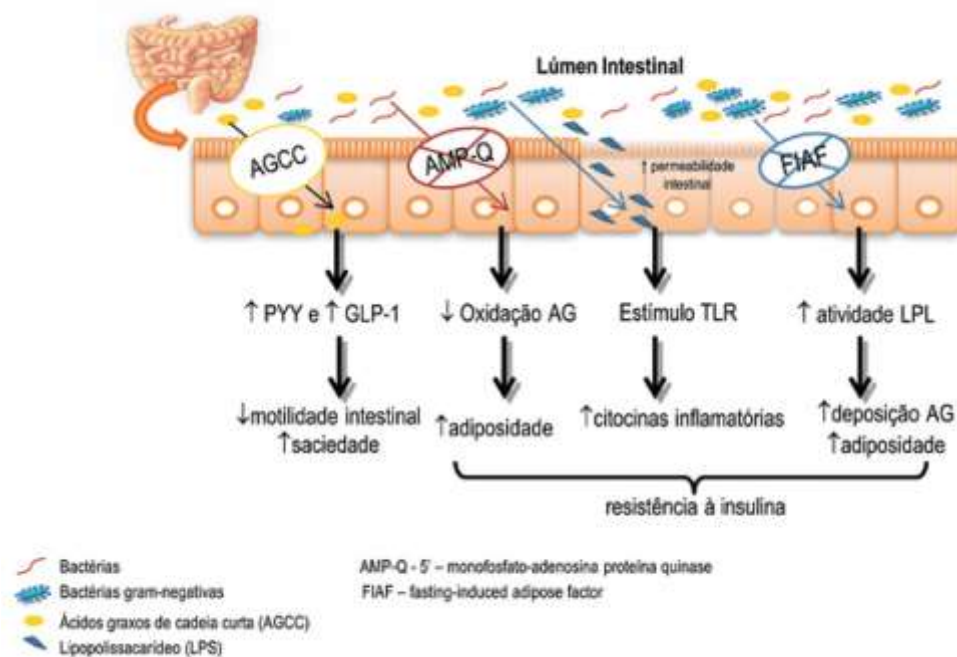


FIGURA 1: Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética.

Fonte: De Moraes et al., 2014.

O organismo está preparado para detectar pequenas quantidades de LPS circulante para combater o foco infeccioso. Entretanto, excessos de endotoxina circulante ou uma reação exacerbada pode levar a uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica. A ação pleiotrópica do LPS e seu padrão de expressão multi-mediado possibilitam que as células do organismo tenham a capacidade de gerar diferentes respostas, assim como a ativação de vias pró-inflamatória resultando em resistência à insulina. Alterações na função imune e metabólica pode favorecer o surgimento de diversas doenças, como diabetes, obesidade, doenças neurológicas e autoimunes (PASSOS; MORAES-FILHO, 2017)

Por conseguinte, diversos estudos sobre a obesidade indicam que ela é uma das alterações que pode ser influenciada ou influenciar nas mutações da microbiota, é uma doença crônica caracterizada pelo excesso de gordura corporal, levando a várias consequências prejudiciais à saúde (ANDRADE et al., 2015). Associada a fatores genéticos, endócrinos, sociais, ambientais e psicogênicos, além de dietas com alta densidade energética e a inatividade física (ZHANG X et al., 2016).

Outro estudo relacionando aquisição de nutrientes e a regulação da energia adquirida realizada pelo microbioma demonstram que no intestino encontram-se ácidos biliares que se ligam a receptores celulares, promovendo a absorção de vitaminas lipossolúveis, desencadeando efeitos metabólicos protetores, como a resistência ao ganho de peso e desenvolvimento de esteatose hepática (PASSOS; MORAES-FILHO, 2017). Os ácidos biliares são quimicamente modificados por enzimas bacterianas dentro do intestino, influenciando nas vias metabólicas e na estrutura microbiana do organismo (SUSAN et al., 2014).

Tremaroli e Bäckhed (2012) relacionam a obesidade a dois tipos principais de filos sendo eles, Bacteroidetes e Firmicutes, chegando a representar cerca de 90% da composição bacteriana em adultos. De Moraes e colaboradores (2014) conjecturam que o microbioma intestinal de obesos apresenta peculiaridades que possa induzir inflamação crônica, a provocação de endotoxemia em pacientes com obesidade ocasiona a expressão de fatores inflamatórios que se assemelham àqueles presentes em dieta rica em gordura.

Estudos como o de Andrade e colaboradores (2015) afirmam que o microbioma afeta tanto a aquisição de nutrientes quanto à regulação de energia. Isso pode ocorrer devida a inibição do inibidor da lipase lipoproteica o que levou ao depósito de triglicérides nos adipócitos. No estudo de Morales, Brignardello e Gotteland (2010) puderam confirmar que a quantidade de Firmicutes é maior e a de Bacteroides é menor em comparação dos indivíduos obesos em relação aos com peso normal.

Complementando, Serino e colaboradores (2009) afirmam que a obesidade e o diabetes estão associados ao estado inflamatório deficiente, levando a uma ação diminuída da insulina e à plasticidade do tecido adiposo. A insulina tem influência, também, na relação da microbiota intestinal no diabetes mellitus tipo 2, segundo a Sociedade Brasileira de diabetes, a ativação dos receptores estimula a síntese de citocinas inflamatórias, o que resulta na resistência a insulina (MOTA; GOMES, 2019).

Composição da microbiota intestinal no diabetes tipo 2 e resistência à insulina

O diabetes mellitus se caracteriza como um complexo conjunto de distúrbios metabólicos que têm em comum a hiperglicemia causada por defeitos na ação ou na secreção de insulina, este é classificado em tipo 1 e tipo 2, diabetes gestacional e outros tipos específicos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016). É uma das doenças crônicas mais frequentes no mundo sendo a quarta principal causa de morte, que associada à doença renal crônica causa um impacto crescente nos sistemas de saúde mundial e brasileiro. Estas doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) constituem alta importância na saúde pública mundial em decorrência de suas incapacitações e mortalidade precoce (DUCAN et al., 2017; DE MORAES et al., 2014).

Foi estimado no ano de 2014 que 120 milhões de pessoas eram portadoras de diabetes mellitus no mundo e até 2025 a expectativa é de que sejam 300 milhões (TELO et al., 2016). A alteração resultante da produção insuficiente ou a resistência à insulina corresponde 90 a 95% dos casos de diabetes.

Diversos são os fatores de risco que contribuem para o diabetes como idade, histórico familiar, dieta, sedentarismo e obesidade. O envolvimento do sistema imune na regulação do metabolismo pode contribuir com a anormalidade metabólica (GREER et al., 2016). Além da disbiose, na qual a estrutura populacional normal do microbioma é perturbada, que intervém no aumento do processo inflamatório contribuindo para a permeabilidade intestinal, causando um desequilíbrio de determinados filos bacterianos pelo consumo exacerbado de uma dieta

hiperlipídica (HALL; TOLONEN; XAVIER, 2017).

Evidenciando o fato de que o intestino humano é colonizado por diversos microrganismos, a bactéria *Akkermansia muciniphila* é a que mais se destaca quando comparado o microbioma com a diabetes mellitus tipo 2. De acordo com De Filippo e colaboradores (2010) o papel das bactérias que colonizam o intestino humano como agentes etiopatogênicos ganha destaque por representarem alvo potencial de intervenção.

Devemos ressaltar que o diabetes tipo 2 é considerado uma doença inflamatória crônica, isso faz com que o interferon gama (INF- γ) seja liberado constantemente no organismo para a proteção contra infecções virais, inflamações e alguns protozoários e bactérias. Sendo assim o interferon atrapalha o papel modulador da *A. muciniphila*, levando ao excesso de açúcar no sangue. Quanto maior a quantidade dessa bactéria, maior a capacidade de metabolização e consequente diminuição de açúcar no sangue (DE MORAES et al., 2014) (Figura 2).

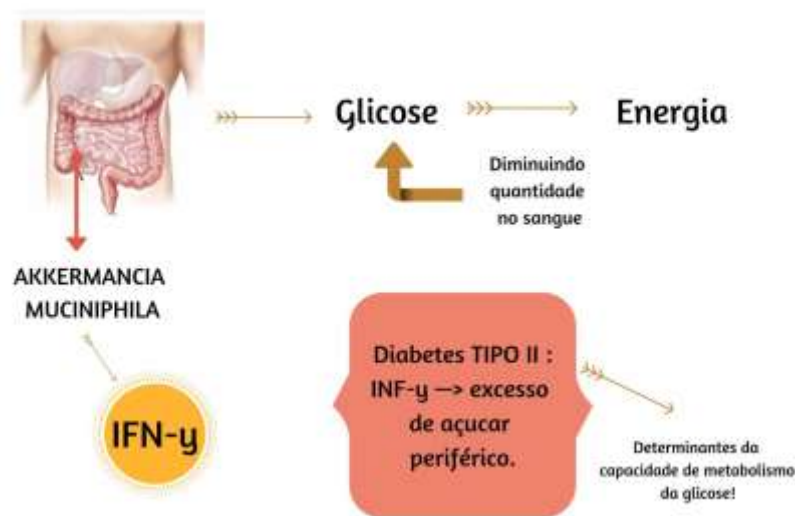


Figura2- Ação do interferon gama na bactéria *A. muciniphila* e no diabetes.

Fonte: PARADYNSKI; DA SILVA; CASALINI 2019.

De acordo com Everard e colaboradores (2014) esta bactéria pode ter uma ação sobre o probiótico. A *Akkermansia muciniphila* degrada mucina melhorando a permeabilidade intestinal por aumentar a espessura da camada mucosa intestinal, associada à proteção contra a intolerância a glicose, reduzindo as endotoxinas metabólicas, tendo portanto efeito probiótico (De Moraes et al., 2016).

Indivíduos que apresentam diabetes tipo 2 produzem insulina e muitas delas desenvolvem resistência a esse hormônio, devido a isso, a insulina não consegue cumprir seu papel de transportar a glicose para dentro das células, para que ela seja transformada em energia para o corpo, ou são produzidas de forma insuficiente, acumulando açúcar no sangue (FIGURA 3) (MARTINS; BAPTISTA; CARRILHO, 2018).

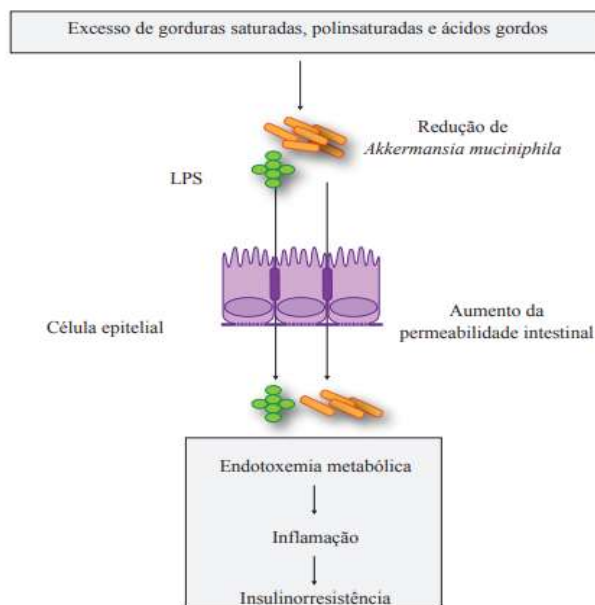


FIGURA 3 - Alterações do microbioma intestinal como indutoras de endotoxemia metabólica e resistência à insulina.

Fonte: MARTINS; BAPTISTA; CARRILHO, 2018.

Chelakkot e colaboradores (2018) complementam declarando que a bactéria pode representar 3 a 5% da composição do microbioma no trato intestinal humano saudável, além de ter um papel crucial na regulação da barreira intestinal e outras funções homeostáticas e metabólicas. Greer e colaboradores (2016) atestam que a *Akkermansia muciniphila* está ligada à expressão gênica regulada por IFN- γ nos parâmetros intestinais e glicêmicos em humanos, podendo mediar os efeitos negativos do interferon tolerância à glicose.

DISCUSSÃO

O primeiro estudo que relatou as diferenças significativas entre o microbioma intestinal humano em indivíduos com diabetes tipo 2 e participantes do controle foi conduzido por Larsen e colaboradores em 2010. Neste trabalho foram utilizados 36 adultos do sexo masculino, tendo 18 participantes com diabetes tipo 2, submetidos a uma análise fecal através do exame de PCR quantitativo em tempo real e por pirosequenciamento de ampliações codificado por *tag* da região V4 do gene 16S rRNA. A análise resultou em uma diminuição do filo Firmicutes e classe Clostridia em pacientes diabéticos comparados ao grupo controle, da mesma forma a classe Betaproteobacteria se encontrou elevada nos diabéticos em comparação ao grupo controle, chegando à conclusão de que o diabetes tipo 2 está associado a composição do microbioma, vinculando-se ao nível de tolerância a glicose.

Embora o DM2 seja geralmente considerado um atributo da obesidade, abordagens metagenômicas recentes ajudaram a definir a composição específica da microbiota fecal em

pacientes com DM2. Curiosamente, alguns estudos correlacionaram o comprometimento do controle glicêmico e a resistência à insulina com a composição específica do microbioma intestinal. Recentes achados sugerem que alterações microbianas intestinais podem representar uma assinatura da doença e uma ferramenta potencial para distinguir indivíduos que apresentam um estado precursor de DM2. Inúmeros estudos avançaram neste sentido e hoje já temos evidências importantes envolvendo o microbioma intestinal e diabetes mellitus.

Junkui e colaboradores (2019) em sua pesquisa sobre a interação entre a microflora intestinal e células hospedeiras, dita que os micróbios intestinais são de suma importância à saúde. No estudo de Ren e colaboradores (2019), foram utilizados cento e dezoito casos, dentre eles pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), DHGNA com diabetes mellitus tipo 2 e saudáveis. O microbioma foi identificado usando o sequenciamento de alto rendimento baseado em 16S rDNA, tendo como resultado a alteração estrutural da microbiota intestinal dos pacientes com DHGNA, preconizando que as alterações em certos gêneros bacterianos estavam relacionadas à resistência à insulina e à resposta inflamatória.

Li K e colaboradores (2019) em estudos com camundongos confirmou a hipótese de que o diabetes mellitus tipo 2 está intimamente correlacionado com inflamação crônica de baixo grau e disbiose intestinal. Em seu estudo, realizou testes de glicemia de jejum e de tolerância à glicose oral. Os ratos foram divididos em grupos, onde, após seis semanas de intervenção com insulina pode-se observar que a abundância de Cyanobacteria e Bacteroides estava positivamente correlacionada com IL-10; a abundância de Deferribacteres, Tenericutes, Mucispirillum e Ruminiclostridium estava intimamente relacionada à IL-6 ou TNF- α . Além disso, a abundância de Mucispirillum e Ruminiclostridium foi correlacionada positivamente com o lipopolissacarídeos plasmáticos.

Wu e colaboradores (2019) demonstraram em seu trabalho que os efeitos hipoglicêmicos após o *bypass* gástrico em Y de Roux podem estar associados a melhores níveis de lipopolissacarídeos, IL-1, IL-6 e TNF- α . Zhang e colaboradores (2019), utilizaram uma dieta a base de chá de amido de milho em camundongos com o intuito de investigar os efeitos dessa dieta na glicemia e na microbiota intestinal em camundongos diabéticos, através do sequenciamento 16s rDNA. Como resultado, encontraram um aumento significativo de *Bacteroidaceae*, *Helicobacteraceae*, *Ruminococcaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Rikenellaceae* e *Saccharibacteria_genera_incertae_sedis*, e diminuição significativa de *Lactobacillaceae*, *Prevotellaceae*, *Coriobacteriaceae*, *Verrucomicrobe*.

Na análise de amostras fecais do estudo de Tao e colaboradores (2019), foi detectado diferentes substâncias na microbiota intestinal e na variação da população de bactérias na disfunção renal comparado ao controle saudável e na nefropatia diabética comparado à disfunção renal, de adolescentes de 14 anos de idade. Essa comparação resultou na observação da diferenciação destas substâncias, sendo a disfunção renal se diferenciando do controle pela detecção do nível de *Prevotella* nas fezes, enquanto as nefropatias diabéticas se tornarem diferente da disfunção renal pela *Escherichia-Shigella* e *Prevotella*, que contribuíram ao diagnóstico da nefropatia.

Diversos estudos sugerem a relação existente entre a obesidade e diabetes tipo 2 com a bactéria *Akkermansia muciniphila* (bactéria colonizadora de *muco*). Zhang e colaboradores em 2013 em seu estudo demonstraram que *A. muciniphila* encontrava-se diminuída em indivíduos com pré-diabetes (tolerância à glicose diminuída e / ou glicemia de jejum diminuída) e recém-diagnosticada diabetes tipo 2. Este estudo sugeriu que a baixa quantidade dessa bactéria poderia funcionar como um biomarcador da intolerância à glicose, observaram a diminuição da *A. muciniphila* antes do início do diabetes tipo 2. Importante observação também foi realizada por

Dao e colaboradores (2016), que encontraram grande abundância desta bactéria, sendo associada a um status metabólico mais saudável em seres humanos com sobrepeso ou obesos, bem como a maiores melhorias na homeostase da glicose e na composição corporal após restrição energética.

Everard e colaboradores (2014) em seus estudos observaram que a quantidade de *A. muciniphila* se encontrava diminuída em ratos com diabetes tipo II, sendo observado que a suplementação prebiótica normalizou a quantidade *A. muciniphila* nestes, com um perfil metabólico consequentemente melhorado. Martins, Baptista e Carrilho (2018) complementam o estudo acima com sua pesquisa onde verificaram que a *A. muciniphila* constitui mais da metade da mucosa intestinal, levando ao aumento dos níveis de glucagon e reduzindo a endotoxemia. Através do tratamento de ratos portadores de diabetes tipo 2, com a inoculação desta bactéria conseguiu-se diminuir a hiperglicemia em jejum indicando uma redução ao nível da gluconeogénese, além da melhoria no índice de resistência à insulina e a reversão de desordens metabólicas.

Cani e colaboradores (2018) definiram probióticos como microrganismos vivos não patogênicos para a saúde humana, e assim a partir de muitos estudos demonstraram que alguns tipos de probióticos como Bifidobacterium e Lactobacilos, auxiliam na redução de gordura visceral e consequentemente houve uma melhora em indivíduos com intolerância à glicose. Probióticos que continham espécies de Bifidobacterium foram administrados em animais, evidenciando uma redução dos níveis plasmáticos de lipoproteínas relacionando uma menor permeabilidade da barreira intestinal, complementando Amar e col. (2011) afirmam que houve também uma redução significativa da translocação bacteriana e inflamação intestinal.

Na pesquisa de Lee e colaboradores (2018), foi realizada a administração de probióticos da espécie *Lactobacilos* em humanos. Comparado aos animais ocorreu perda involuntária, redução do tamanho dos adipócitos, melhora da tolerância à glicose e também produziram uma modulação da expressão da leptina. Juntamente no estudo de Sato (2018) realizado em humanos com administração de probióticos contendo espécies de *Lactobacilos* durante 12 semanas, evidenciou-se o mesmo resultado onde, nos animais, foi obtida perda de peso involuntário, redução da gordura subcutânea e aumento da adiponectina sérica em indivíduos com excesso de peso.

Em contrapartida Pachikian e colaboradores (2018), verificaram em seu estudo algumas alterações específicas na microbiota de animais, com o uso de prebióticos sendo uma delas a melhoria das funções da barreira do intestino o que é interessante para tratar alterações da microbiota intestinal. De acordo com Roberfroid (2017): “Os prebióticos são componentes alimentares não digeríveis, resistentes a acidez gástrica e passíveis de estimularem seletivamente a proliferação ou a atividade de populações bacterianas no cólon, conferindo benefícios a saúde do hospedeiro”.

Complementando, Cani (2018) comprova que mudanças na suplementação, em seu estudo, foi benéfica, relatando redução nos níveis de lipoproteínas e de inflamações. Sugere que as alterações benéficas através da regulação do microbioma intestinal são conduzidas por um mecanismo que envolve o aumento do peptídeo glucagon-like peptide-2. Foi constatado num estudo pré-clínico, que a ingestão de prebióticos promoveu não só a manutenção da permeabilidade intestinal, mas também diminuiu o peso corporal e a massa adiposa, melhorou a tolerância à glicose e insulino-resistência. (FIGURA 4)

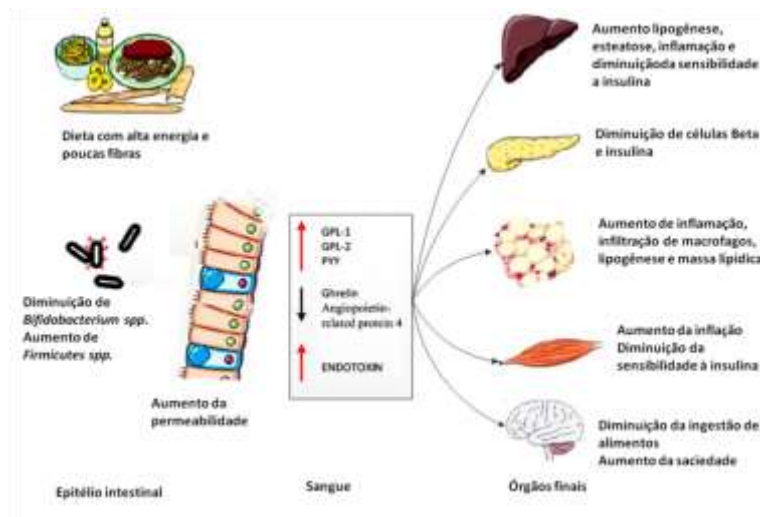


FIGURA 4 – Ação das bactérias intestinais no organismo humano.
Fonte: FARREI, 2019.

Conclusão

A Organização Mundial da Saúde (OMS) previu o diabetes tipo 2 como a sétima principal causa de morte até 2030. Ferramentas de metagenômica ajudaram a elucidar muitas questões relacionadas ao microbioma de portadores de diabetes tipo 2. Muitos estudos correlacionaram o comprometimento do controle glicêmico e a resistência à insulina com a composição específica da microbiota intestinal. O potencial metabólico do trato gastrointestinal e sua microbiota são cada vez mais reconhecidos como alvos promissores para melhorar o controle glicêmico e tratar o diabetes tipo 2, porém percebe-se que para elucidar completamente a capacidade modificável da microbiota intestinal e seu potencial para uso na prevenção e tratamento do diabetes tipo 2, são necessários grandes estudos longitudinais e intervencionistas.

Desta forma, torna-se imprescindível avançar nosso conhecimento sobre o papel da microbiota intestinal na diabetes tipo 2 e usar esse conhecimento para permitir uma abordagem de medicina personalizada para o tratamento e gerenciamento da diabetes tipo 2.

Referências

AMAR J et al. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. *Am J Clin Nutr*. 2011.

ANDRADE, Vera Lucia Ângelo et al. Obesity and intestinal microbiota. *Rev Med Minas Gerais*, p. 583-589, 2015.

ARUMUGAM M et al. Enterotypes of the human gut. **National Library of Medicine National Institutes of Health dos EUA**, 2011.

BERDANI, R.; ROSSI, E. Microbiota intestinal e probióticos: implicações sobre o câncer de cólon. **Jornal Português de Gastreenterologia**, Lisboa, v. 15, p. 19-28, 2009.

BRUNKWALL L, ORHO-MELANDER M. *Diabetologia*. Jun;60(6):943-951. doi: 10.1007/s00125-017-4278-3. Epub 2017 Apr 22. Review. 2017.

CARICILLI AM et al. Gut microbiota composition and its effects on obesity and insulin resistance. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, 2014.

CANI PD, AMAR J, IGLESIAS MA, POGGI M, KNAUF C, BASTELICA D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007.

CHELAKKOT, Chaithanya et al. Akkermansia muciniphila-derived extracellular vesicles influence gut permeability through the regulation of tight junctions. **Experimental & molecular medicine**, v. 50,

n. 2, p. e450, 2018.

DAO MC et al. Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*. PubMed, 2016.

DELZENNE NM, CANI PD. Interaction between obesity and the gut microbiota: relevance in nutrition. *Annu Rev Nutr.*, 2011.

DE FILIPPO C et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010

DE MORAES, Ana Carolina Franco et al. Microbiota and cardiometabolic risk: mechanisms and diet modulation. *Arq Bras Endocrinol Metab.* P 317- 327, 2014.

DUNCAN, B. B. et al. The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil and its states: findings from the Global Burden of Disease Study 2015. *Rev. Bras. Epidemiol.*, São Paulo, v. 20, n. 1, p. 90-101, 2017

EVERARD, Amandine et al. Microbiome de ratos tratados com prebióticos revela novos alvos envolvidos na resposta do hospedeiro durante a obesidade. *The ISME Journal*, 2014.

EVERARD A. , CANI PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013

FARREL, Marina. Bactérias anti-obesidade. *Instituto de microbiologia Paulo de Góes UFRJ*, 2019.

FERRAZ, Eduardo Gomes et al. Receptores Toll-Like: ativação e regulação da resposta imune. *RGO. Revista Gaúcha de Odontologia (Online)*, v. 59, n. 3, p. 483-490, 2011.

FRANK DN et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci*, 2007.

GREER, Renee L. et al. Akkermansia muciniphila mediates negative effects of IFN γ on glucose metabolism. *Nature communications*, v. 7, p. 13329, 2016.

HALL, Andrew Brantley; TOLONEN, Andrew C.; XAVIER, Ramnik J. Human genetic variation and the gut microbiome in disease. *Nature Reviews Genetics*, v. 18, n. 11, p. 690, 2017.

HEMARAJATA P. et al. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Ther Adv Gastroenterol*, 2013.

HUTTENHOWER C. et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 2012.

JOVEL J et al. Caracterização do microbioma intestinal usando metagenômica 16S ou espingarda. *Microbiol dianteiro*. 2016.

JUNKUI, Chen et. al. Avanços na pesquisa sobre modelo de interação entre flora intestinal e células hospedeiras. *Revista Brasileira de Medicina Preventiva*. 2019

KALLIOMÄKI M. et al. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr*, 2008.

KERSTEN S. et al. Characterization of the fasting-induced adipose factor FIAF, a novel peroxisome proliferator-activated receptor target gene *J Biol Chem*, 2000.

LARSEN N et al. A microbiota intestinal em adultos humanos com diabetes tipo 2 difere de adultos não diabéticos. *PLoS One*. 2010.

LEE, J. H., Reed, D. R. e Price, R. A. Leptin resistance is associated with extreme obesity and aggregates in families. *International Journal of Obesity*, vol. 25, 2001.

LI et. al. A inulina na dieta alivia diversos estágios do diabetes mellitus tipo 2 através da microbiota anti-inflamatória e moduladora do intestino em camundongos db / db. *PubMed*. 2019.

LIN, Lan; ZHANG, Jianqiong. Papel da microbiota intestinal e metabólitos na homeostase intestinal e doenças humanas. *Imunologia BMC*, 2017.

MARCONI, Marina de Andrade; LAKATOS, Eva Maria. Técnicas de pesquisa. *Editores Atlas S.A, São Paulo*, 2007.

MARTINS, Diana Cruz; BAPTISTA, Carla; CARRILHO, Francisco. Microbiota Intestinal e Diabetes Mellitus: Associações Intrínsecas. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 2018.

MORAES, Ana Carolina Franco de. Análise da microbiota intestinal em adultos com hábitos alimentares distintos e de associações com a

inflamação e resistência à insulina. **Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo**, 2016.

MORALES, Pamela; BRIGNARDELLO, Jerusa e GOTTELAND, Martín. La microbiota intestinal: Un nuevo actor en el desarrollo de la obesidade. **Revista médica de Chile**, 2010.

MOTA, João Felipe; GOMES, Aline Corado. Microbiota intestinal e diabetes. **Sociedade Brasileira de diabetes**, 2019.

MUSSO G, GAMBINO R, CASSANDER M. Obesity, diabetes and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care*. 2010.

NIELSEN D et al. Beyond genetics. Influence of dietary factors and gut microbiota on type 1 diabetes. **FEBS Lett**, 2014.

NONINO-BORGES CB, BORGES RM, SANTOS JE. Tratamento clínico da obesidade. **Medicina**. 2006.
PACHIKIAN BD et al. PLoS One. 2018 Feb 1;13(2):e0192447. doi: 10.1371/journal.pone.0192447. eCollection 2018.

PASSOS, Maria do Carmo Friche; MORAES-FILHO, Joaquim Prado. Intestinal microbiota in digestive diseases. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 54, n. 3, p. 255-262, 2017.

PENDERS J. et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. **Pediatrics**, 2006.

QIN J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. **Nature**, 2010.

REN SM et. al. Análise de correlação da microbiota intestinal e índices bioquímicos em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica. **PubMed**, 2019.

RINNINELLI E et. al. Componentes alimentares e hábitos alimentares: chave para uma composição saudável da microbiota intestinal. **PubMed**, 2019.

ROBERFROID, M.B. Functional food concept and its application to prebiotics. **Dig. Liver Dis., Rome**, v.34, suppl.2, p.S105-S110, 2002.

SATO N et al.. JCO Precis Oncol. 2018;2. doi: 10.1200/PO.18.00097. Epub 2018 Jul 5.

SERINO, M. et al. Flore intestinale et maladies métaboliques. **Hospital Rngueil, departamento terapêutico**, v.35, nº4, 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/publico/diabetes/tipos-de-diabetes>> Acessado em: 29/05/2019.

SONNENBURG, Erica D.; SONNENBURG, Justin L. The ancestral and industrialized gut microbiota and implications for human health. **Nature Reviews Microbiology**, v. 17, n. 6, p. 383, 2019.

SUSAN, A. J. et al. Regulation of host weight gain and lipid metabolism by bacterial bile acid modification in the gut. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 111, n. 20, 7421-7426, 2014.

TAO S. et. al. Compreendendo o eixo intestino-rim entre nefropatia diabética comprovada por biópsia, diabetes mellitus tipo 2 e controles saudáveis: uma análise da composição da microbiota intestinal. **PubMed**, 2019.

TELO, G. H. et al. Prevalence of diabetes in Brazil over time: a systematic review with meta-analysis. **Diabetol Metab Syndr.**, v.8, n.1, p.65-78, 2016

TREMAROLI, V., BÄCKHED, F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. **Nature**, v. 489, n. 7415, p. 242=249, 2012.

UDAYAPPAN, SD et al. Microbiota intestinal e transplante fecal como modalidade de tratamento para resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2. **The journal of Translational immunology**, 2014.

WEN L et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of type 1 diabetes. **Nature**, 2008.

WU GD. et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes, 2011.

WU J. et.al. Alterações do lipopolissacarídeo sérico, fatores inflamatórios e microbiota cecal em ratos obesos com diabetes tipo 2 induzidos pela derivação gástrica em Y de Roux. **PubMed**, 2019.

YASSOUR M et al. Detecção subclínica de biomarcadores microbianos intestinais da obesidade e diabetes tipo 2. **Genome Med**. 2016.

ZHANG X et al. Alterações na microbiota intestinal humana revelam a progressão da intolerância à glicose. **PLoS One**. 2013.