

A influência dos fatores dietéticos na modulação da microbiota intestinal e controle do diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2: uma revisão da literatura

Laura Hermely Mendes de Souza¹
Marlon Patrick Pereira Assunção¹
Nayara Oliveira Rocha¹
Nilza de Souza Leal¹
Polyane Alves Pereira Leandro¹
Tatiana Calavorty Lanna Pascoal²

¹ Acadêmico do Curso de Nutrição, da Universidade Vale do Rio Doce.

² Orientador Professor Mestre do Curso de Nutrição, da Universidade Vale do Rio Doce.

Resumo

Introdução: O diabetes é uma condição de origem multifatorial, envolvendo vários mecanismos moleculares relacionados à microbiota intestinal para seu desenvolvimento. O conjunto de bactérias que habitam o trato gastrointestinal denomina-se microbiota intestinal que em condições patológicas, tais como a obesidade e o diabetes pode encontrar-se alterada. **Metodologia:** O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, feito com estudos a partir do ano de 2006 a 2019, com os seguintes descritores: microbiota intestinal, diabetes mellitus, nutrição, fatores de risco, prevenção e seus respectivos correspondentes na língua inglesa. **Desenvolvimento:** Com a presente revisão pretende-se compreender como a alimentação pode contribuir para prevenção e tratamento do diabetes. Muitos estudos associam a microbiota intestinal com o diabetes mellitus, através de mecanismos relacionados à disfunção da barreira intestinal, concorrendo para os distúrbios metabólicos subsequentes. As variações na microbiota, barreira intestinal e endotoxemia metabólica são causas ou consequências do diabetes, há evidências consistentes de que o lipopolissacarídeo induz inflamação subclínica e resistência à insulina. Com isso, destaca-se a importância dos probióticos, prebióticos e simbióticos como agente ativo na prevenção e tratamento dessa doença. **Conclusão:** As evidências científicas e experimentais demonstram existir uma forte correlação com o diabetes e fatores dietéticos, deste modo nota-se a importância da microbiota intestinal para a prevenção desta patologia, uma vez que a microbiota bacteriana intestinal saudável tem uma importante função de controlar populações de muitos microrganismos patogênicos, funcionando como protetor contra o Diabetes.

Descritores: Microbiota intestinal, Diabetes Mellitus, Nutrição, Fatores de risco.

Abstract

Introduction: Diabetes is a condition of multifactorial origin, involving several molecular mechanisms related to the intestinal microbiota for its development. The group of bacteria that inhabit the gastrointestinal

tract is called the intestinal microbiota, which under pathological conditions such as obesity and diabetes may be altered. Methodology: This study is a bibliographic review, conducted from 2006 to 2009, with the following descriptors: intestinal microbiota, diabetes mellitus, nutrition, risk factors, prevention and their corresponding in the English language. Development: This review aims to understand how a diet can contribute to diabetes prevention and treatment. Many studies associate the intestinal microbiota with diabetes mellitus, through mechanisms related to intestinal barrier dysfunction, contributing to subsequent metabolic disorders. Variations in microbiota, intestinal barrier and metabolic endotoxemia are causes or consequences of diabetes, there is consistent evidence that LPS induces subclinical inflammation and insulin resistance. Thus, the importance of probiotics, prebiotics and symbiotics as an active agent in the prevention and treatment of this disease stands out. Conclusion: Scientific and experimental evidence shows a strong correlation with diabetes and dietary factors, thus highlighting the importance of intestinal microbiota in the prevention of this pathology, since healthy intestinal bacterial microbiota has an important function to control populations. Of many pathogenic microorganisms, acting as a protector against diabetes.

Descriptors: Intestinal microbiota, Diabetes Mellitus, Nutrition, Risk factors.

Introdução

O diabetes é uma condição de origem multifatorial, incluindo fatores genéticos e ambientais, e responde por 3,5% dos casos de mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis. As evidências científicas sugerem que o aumento do estresse inflamatório está relacionado a mecanismos moleculares que levam a resistência à insulina, indicando que a microbiota intestinal interage com fatores ambientais e fatores genéticos suscetíveis, contribuindo para o desenvolvimento de diabetes (GOMES et al., 2014).

A presença das comunidades de bactérias que residem no nosso intestino (microbiota intestinal) está intimamente ligada à nossa saúde. O trato gastrointestinal humano possui uma extensa

diversidade, contém em média 1014 microrganismos/ml de conteúdo luminal e apresenta mais de 5000 espécies bacterianas (GOMES et al., 2014).

Estudos recentes sugerem que a composição da microbiota intestinal está associada a condições como

alergias, doenças inflamatórias intestinais, câncer, diabetes, doenças cardiovasculares e dislipidemia (MARTINS; BAPTISTA; CARRILHO, 2018).

Entre as espécies bacterianas presentes no trato gastrointestinal, aproximadamente 90% deles pertencem aos filos de *Bacteroidetes*, compostos principalmente por bactérias gram-positivas e o filo *Firmicutes*, composto principalmente por bactérias gram-negativas. Destaca-se que a microbiota intestinal alterada leva ao aumento da permeabilidade da mucosa intestinal e resposta autoimune, contribuindo para o desenvolvimento de diabetes (HARAKEH, 2016).

O aumento da permeabilidade intestinal é resultado de expressão reduzida de proteínas de junção apertada, eventualmente favorecendo a translocação de lipopolissacarídeo bacteriano (LPS), que pode resultar em endotoxemia metabólica e resistência à insulina (GOMES et al., 2014).

Várias causas cooperam e podem alterar expressivamente a composição da microbiota, ou reduzir sua importante biodiversidade, incluindo a genética, o modo de parto da gestação, a qualidade da alimentação, o uso de medicamentos, adoçantes artificiais e a dieta. (SUEZ et al., 2014).

A capacidade das células reagirem à insulina para se manterem saudáveis os níveis de glicose no sangue, pode estar diretamente relacionados a microbiota intestinal. No intestino, as muitas bactérias quebram as fibras e produzem ácidos graxos de cadeia curta que nutrem as células do revestimento intestinal, reduzem a inflamação e ajudam a controlar o apetite (GOMES et al., 2014).

Esta ação metabólica das bactérias pode interferir em muitas condições como o ganho excessivo de peso, a resistência à insulina, doença hepática não alcoólica e inflamação crônica periférica de baixo grau. A modulação da microbiota intestinal através da alimentação parece ser eficiente na prevenção e tratamento do DM1 (Diabetes Mellitus tipo 1) e DM2 (Diabetes Mellitus tipo 2). Os alimentos probióticos (fermentados como iogurte) fortalecem a barreira ou imunidade intestinal contra bactérias que ali não pertencem e que causam inflamação (GOMES et al., 2014).

Já os alimentos prebióticos (fibras) alimentam as bactérias intestinais e pode reequilibrar a microbiota intestinal, mas os mecanismos moleculares associados a esses benefícios ainda devem ser esclarecidos.

Portanto, vem se percebendo cada vez mais a necessidade de estudos que correlacionem os fatores dietéticos na modulação da microbiota intestinal e controle do diabetes mellitus. Desse modo, objetiva-se

com esta revisão discutir o funcionamento da microbiota intestinal e avaliar o efeito desta sobre o controle e tratamento do diabetes mellitus, buscando ainda refletir a importância dos probióticos e prebióticos neste processo (ZHAO et al., 2018; AMAR et al., 2011).

Metodologia

O presente trabalho se refere revisão bibliográfica nas bases de dados online como Pubmed, Medline, Scielo e Lilacs. Os descritores utilizados na busca foram: microbiota intestinal, diabetes mellitus, nutrição, fatores de risco, prevenção e seus respectivos correspondentes na língua inglesa.

Foram critérios de exclusão os artigos publicados antes do ano de 2006 e os que não se relacionavam especificamente com o conteúdo abordado.

Somando-se todas as bases de dados foram encontrados 300 artigos. Após a leitura dos títulos dos artigos, notou-se que alguns deles se repetiam nas diferentes bases e outros não preenchiam os critérios deste estudo. Foram selecionados 100 estudos para a leitura do resumo e excluídos os que não diziam a respeito do tema. Após a leitura dos resumos, foram selecionados 40 artigos que preenchiam os critérios propostos e foram lidos na íntegra.

Desenvolvimento

Funções da microbiota intestinal humana

Considerado o segundo maior sistema do corpo depois do aparelho respiratório, o sistema gastrointestinal é indispensável na proteção ao organismo contra o meio externo. O reconhecimento, seleção, regulação e absorção dos nutrientes de que o corpo necessita, estão dentre suas principais funções. Do mesmo modo, as glândulas tubulares, presentes ao longo do trato gastrointestinal (TGI), se responsabilizam pela secreção de alguns produtos intestinais e, associados aos linfócitos intraepiteliais, participam da defesa imune sistêmica (SANTOS; RICCI, 2016).

Sendo assim, as secreções do TGI (saliva, muco, ácido gástrico e enzimas digestivas) não só promovem a digestão, mas também defendem o organismo contra microrganismos presentes nos alimentos. (MAIA et al., 2018)

O intestino efetua importantes funções no organismo se tornando um órgão funcionalmente ativo.

Ao conjunto de bactérias que habitam esse ambiente atribui-se a denominação de microbiota intestinal. Do estômago para o cólon, a concentração de microrganismos aumenta, formando uma microbiota em torno de 100 trilhões de bactérias; destas, com aproximadamente 500 espécies diferentes, se localizam no intestino grosso (BOAS, 2017).

Quando adultas e estáveis, as colônias que habitam este sistema são compostas por espécies autóctones (micro-organismos permanentes) e alóctones (micro-organismos transitórios adquiridos do meio externo). (BOAS, 2017).

Dessa forma, o intestino define-se como uma estrutura complexa, composta principalmente por três constituintes que estão sempre em contato e se relacionam entre si: as células intestinais, os nutrientes e a microbiota (MAIA et al., 2018).

Dentre as funções realizadas pela microbiota têm-se ação antibacteriana, imunomoduladora e metabólica-nutricional. Além disso, a microbiota intestinal saudável forma uma barreira contra os microrganismos invasores, potencializando os mecanismos de defesa do hospedeiro contra os patógenos, melhorando a imunidade intestinal pela aderência a mucosas e estimulando as respostas imunes locais. (MAIA et al., 2018)

Auxiliam também na digestão, pois as bactérias realizam fermentação de resíduos alimentares não digeríveis e vários nutrientes são formados pela síntese bacteriana e ficam disponíveis para a absorção, entre eles, a vitamina K, vitamina B12, vitamina B1 e vitamina B2 (SANTOS; RICCI, 2016).

Qualquer desordem na microbiota intestinal pode acarretar a disbiose que é o predomínio de bactérias patogênicas, sobre as benéficas. O domínio das bactérias nocivas poderá causar desequilíbrio no organismo levando a degradação de vitaminas, inativação de enzimas, produção de toxinas cancerígenas, destruição da mucosa intestinal, levando a uma redução da absorção de nutrientes, aumentando a espessura da mucosa intestinal (BOAS, 2017).

Os sintomas provocados pela disbiose são gases, cólicas, diarreias e constipação intestinal frequentes, também está relacionada com várias doenças como constipação intestinal, desconforto abdominal, enxaqueca, excesso na produção de gases intestinais, déficits de memória, irritabilidade, diminuição de libido, dores articulares, gripes frequentes, infecções vaginais, depressão, obesidade, diabetes, alergias alimentares, diarreia infecciosa, síndrome do cólon irritável ou a doença inflamatória intestinal e também câncer. Em

todas essas situações, há sinal de uma microbiota intestinal desequilibrada (SOARES, 2019).

Microbiota intestinal e obesidade

Considerada uma doença crônica, a obesidade é descrita pela composição corporal, com consequências patológicas em médio e longo prazo. Tem diversas causas, por isso, é considerada uma das maiores preocupações na saúde pública, ocasionando a dois terços das mortes no mundo. (ANDRADE et al., 2015).

A obesidade está envolvida com a gênese da resistência à insulina assim como de morbidades, como também intolerância à glicose, dislipidemia e hipertensão arterial. Todos esses mecanismos intracelulares e esses episódios sistêmicos participam no conjunto como fatores de risco (ANDRADE et al., 2015).

Com essa situação, aumenta a relevância pelo papel da microbiota intestinal como motivo intermediário entre elementos ambientais e comportamentais, além da incidência da obesidade e os problemas metabólicos (MORAES et al., 2014).

Atualmente, atribui-se a composição da microbiota intestinal a fatores ambientais para o controle do peso corporal. A microbiota intestinal auxilia e contribui para o metabolismo de forma geral, desempenhando relevante função ao converter alimento em nutrientes e energia. Parece que indivíduos obesos e magros apresentam microbiotas distintas, que podem se co-responsabilizar pelo desenvolvimento da obesidade. (ANDRADE et al., 2015).

Os estudos evidenciaram a relação da microbiota com obesidade em animais livres de bactérias (*germ-free*). No início, constatou que camundongos com microbiota intestinal preservada apresentaram 42% mais gordura corporal que os livres de bactérias (MORAES et al., 2014).

De acordo com Tennyson e Friedman (2008), existe comprovação em humanos e animais que a habitação da microbiota intestinal exerce um papel significativo na obesidade, principalmente nas proporções de *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, pois parecem ser importantes na homeostase energética do organismo, além de afetarem o sistema imune e a resposta inflamatória. Pesquisas recentes demonstraram que a obesidade está associada ao aumento de *Bacteroidetes* ao longo do tempo, concomitantemente com uma redução nos *Firmicutes* (BARZ et al., 2015).

Em indivíduos obesos, a microbiota intestinal pode encontrar-se alterada, contribuindo para o desenvolvi-

mento de inflamação de baixo grau, associada à translocação de LPS, uma potente molécula pró-inflamatória presente na parede celular de bactérias gram-negativas, resultando em endotoxemia metabólica, conceito definido em estudos experimentais sobre obesidade, como um aumento duas a três vezes superior do nível da concentração sérica de LPS. (SBD, 2019).

A endotoxina LPS funciona como antígeno promovendo a resposta imune do hospedeiro e está presente em um amplo reservatório na microbiota intestinal, principalmente naqueles indivíduos que rotineiramente consomem dieta com alto teor de gorduras (SBD, 2019).

Esse padrão dietético pode comprometer a permeabilidade intestinal por meio da secreção de mediadores inflamatórios, tais como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), IL-1, IL-4 e IL-13, bem como via PAR-2 (receptor ativado por protease-2), que contribui com a translocação de LPS para circulação (MARTINS; BAPTISTA; CARRILHO, 2018).

De acordo com La Serre et al (2010) a obesidade em ratos induzida por uma dieta hiperlipídica alterou a microbiota intestinal e aumentou a ativação do receptor toll-like 4 (TLR4).

Propondo a hipótese de que o TLR4 ativado provocava inflamação gastrointestinal associada ao aparecimento de hiperfagia e um fenótipo obeso. (YOUN; PARK; SEO, 2013).

Alguns mecanismos foram propostos para explicar o papel da microbiota intestinal no desenvolvimento da obesidade, um deles está relacionado à regulação energética e à capacidade do microrganismo de fermentar polissacarídeos alimentares não digeríveis pelo homem. Essa fermentação resulta na produção de Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCC), onde depois de absorvido pode induzir a lipogênese e aumentar as reservas de triglicerídeos através de vias moleculares (BARZ et al., 2015).

Outro mecanismo que associa a microbiota intestinal e a obesidade é a sua capacidade de diminuir a oxidação de ácidos graxos no fígado, anulando a adenosina monofosfato quinase, enzima encontrada no fígado e em fibras musculares, é responsável pela indicação de energia celular, sua diminuição leva a menor oxidação dos ácidos graxos gerando o acúmulo de gordura (HARDIE, 2006).

Existe uma possibilidade de existir uma microbiota obesogênica que pode arrancar energia da dieta com mais frequência e que essa microbiota é oportuna para a ocorrência de doenças metabólicas, como o diabetes. (YOUN; PARK; SEO, 2013).

Microbiota intestinal e dm 1

O DM 1 é uma doença desencadeada quando a tolerância imune aos tecidos próprios falha, resultando na destruição auto-imune de células pancreáticas em indivíduos geneticamente predispostos. Embora fatores genéticos tenham um papel na suscetibilidade à DM1, é possível que o aumento de sua prevalência também é resultado de fatores ambientais (COSTA, 2019).

As bactérias intestinais promovem alterações na resposta do sistema imune pela microbiota intestinal no DM1. Propõe-se que o processo inflamatório relacionado com o mecanismo molecular, contribui com a resistência à insulina e com a autoimunidade, possa ser aumentado pela disbiose, contribuindo com o acréscimo da permeabilidade intestinal, favorecendo a translocação do LPS, resultando em endotoxemia metabólica. (GOMES et al., 2014).

Há indícios de que a relação da disbiose com o aumento da permeabilidade intestinal e da translocação de antígenos, aumentam as respostas imune e podem danificar as células pancreáticas. É Apontado que pessoas com DM1 tenham perturbações nas estruturas da barreira intestinal e maior quantidade de bactérias dos gêneros *Clostridium*, *Bacteroides* e *Veillonella*. Desta forma, a preservação de uma microbiota saudável parece reduzir a resposta imunológica e os processos inflamatórios, além de aumentar a secreção de IL-10, citocina anti-inflamatória (GOMES et al., 2014).

Um estudo de caso-controle realizado por Murri et al (2013) para relacionar a microbiota intestinal com a DM1 observou as bactérias fecais de 16 crianças portadoras de DM1 e 16 crianças saudáveis. Nas crianças diabéticas encontrou um menor número de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* quando comparadas as crianças saudáveis, essas bactérias probióticas estão relacionadas à melhora do metabolismo da glicose, resistência à insulina e inflamação de baixo grau, além de produzir o lactato ácido orgânico benéfico, que é convertido em butirato pelas bactérias produtoras de butirato no intestino.

A mucosa intestinal, quando sujeita a distúrbios da sua organização juncional, constitui o local propício para a ocorrência de alterações patogênicas que promovem a absorção facilitada de antígenos, e que resulta em modificações estruturais das células. Atestando estes resultados, tem sido demonstrado em crianças com DM1, contagens inferiores ao normal de bactérias produtoras de butirato, ao qual se associam importantes ações anti-inflamatórias (MURRI et al., 2013)

O butirato auxilia a diminuir a translocação bacteriana, contribui para a organização de proteínas de

adesão e junções intercelulares, ativa a síntese de mucina, uma glicoproteína que mantém integridade do epitélio intestinal (LEWIS et al., 2010).

Portanto, o aumento da permeabilidade intestinal pode facilitar a absorção de antígenos capazes de determinar inflamação das células pancreáticas, os fatores e mecanismos condicionantes ainda não se encontram totalmente esclarecido. (VEHIK; DABELEA, 2011).

Microbiota intestinal e dm 2

O DM2 é caracterizado pela resistência do tecido muscular e adiposo à ação da insulina, que pode ser desencadeado através de fatores como a predisposição genética, composição corporal, fatores ambientais e nutricionais. Recentemente, a microbiota intestinal tem surgido como outro parâmetro no cruzamento desses fatores (GOMES, 2014).

Estudos demonstraram que a microbiota intestinal está associada ao desenvolvimento de doenças metabólicas, pois indivíduos obesos e diabéticos apresentam perturbações nas proporções de *Firmicutes*, *Bacteroidetes* e *Proteobacterias*, e pode desempenhar um papel no desenvolvimento da resistência à insulina e DM2 (LÊ et al., 2013).

A associação da microbiota intestinal e o DM2 está sendo definida a partir do desequilíbrio de alguns filamentos de bactérias, resultantes 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 e danificam as tight junctions, diminuindo a integridade da barreira intestinal (GOMES, 2014).

Ademais, o consumo de altas quantidades de gordura induz a morte de bactérias gram-positivas, expandindo a quantidade de LPS no intestino. Alguns estudos apontam que o aumento da permeabilidade intestinal, e conseqüentemente, da translocação de LPS resulta na ativação de receptores toll like 4 (LÊ et al., 2013).

A ativação destes receptores propicia a síntese de óxido nítrico e de citocinas inflamatórias, fator que resulta na fosforilação do substrato 1 do receptor de insulina (IRS-1), em resíduos de serina, e conseqüentemente em resistência à insulina. (SBD, 2019).

A influência da dieta alimentar na microbiota intestinal tem particular importância no desenvolvimento da DM2, ao potencializar o crescimento de determinados microrganismos que, por sua vez, mo-

dulam negativamente o metabolismo do hospedeiro. Um estudo envolvendo indivíduos com DM2 no Sul da China revelou uma maior fração populacional de *Lactobacillus* e, em contrapartida, uma menor contagem de *Bifidobacterium*. Contudo, permanece a incógnita: a obesidade será causa ou consequência das alterações microbianas vigentes (LÊ et al., 2013).

O mutualismo microbiota-hospedeiro destaca os primeiros 2 anos de vida como a chave para o desenvolvimento sustentável da microbiota intestinal. Pensa-se que durante a infância, o risco de colonização intestinal por espécies ditas “obesigênicas” (ex: *Enterobacteriaceae*; *C. difficile*) em detrimento de espécies “anti-obesigênicas” (*Bacteroides*; *Bifidobacteria*) esteja relacionado com certos fatores designadamente o parto por cesariana, o aleitamento com leite artificial e a antibioterapia. (AMARA et al., 2011).

Essa opinião ainda não é consensual, sobretudo pela complexidade do estilo de vida humano (frequência e composição das refeições, etnia, entre outros aspetos). (SOARES, 2019).

Em 2010, foi realizado um estudo com 36 adultos do sexo masculino, dentre eles 18 diagnosticados com DM2, onde foi investigado através do PCR em Tempo Real (Real Time Quantitative PCR) a composição da microbiota intestinal. As proporções do filo *Firmicutes* foi significativamente menor, enquanto a proporção de *Bacteroidetes* e *Proteobacteria* foi um pouco maior em pessoas diabéticas, em comparação com as pessoas não diabéticas (LARSEN et al., 2010).

Furet et al (2010) também analisou a microbiota intestinal a partir de amostras fecais por PCR quantitativo em tempo real de 13 indivíduos controle magros e em 30 indivíduos obesos (sete diabéticos tipo 2) mostrou que indivíduos diabéticos têm contagens mais baixas de *Bifidobacterium* e *Faecalibacterium prausnitzii*, ambos Gram positivas com propriedades anti-inflamatórias.

Um estudo com o objetivo de medir quantitativamente as espécies de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, analisou através do PCR quantitativo o DNA bacteriano de amostras fecais de 50 indivíduos com DM2 e 30 não diabéticos. Como resultado foi encontrado nos indivíduos diabéticos um maior número de *Lactobacillus* e menor número de espécies de *Bifidobacterium* (LÊ et al., 2013).

Apesar das alterações da microbiota encontradas em indivíduos com DM2, ainda são necessários mais estudos para compreender se as variações na microbiota, barreira intestinal e endotoxemia metabólica são causas ou consequências do diabetes (GOMES, 2014).

Microbiota intestinal e modulação dietética

A dieta é um fator importante para a modulação da microbiota intestinal, que é fortemente influenciada pelos hábitos alimentares de longo prazo e por fenótipos do hospedeiro, não sendo repentinamente alterada por intervenções de curto prazo. Há importantes falhas no conhecimento sobre como a alimentação e outros hábitos de vida poderiam modificar a composição da microbiota e como esta última modularia beneficemente ou não o balanço energético (SERINO 2009; LOURENÇO; DORES, 2017).

Múltiplas evidências apontam que a qualidade da dieta tem importante papel modulador na composição da microbiota intestinal, principalmente no que se refere ao teor de gorduras, que, quando excessivo, pode afetar a integridade da mucosa e prejudicar sua permeabilidade (SOARES, 2019).

O excesso de nutrientes como ácidos graxos saturados e poliinsaturados ou a insuficiência de oligossacarídeos, e fitoquímicos podem alterar a atividade metabólica bacteriana, e obtém particular importância no desenvolvimento da DM2, ao potencializar o crescimento de determinados microrganismos que, por sua vez, modulam negativamente o metabolismo do hospedeiro. (SERINO et al., 2009).

Estudos experimentais em roedores mostraram que a composição dietética tem papel determinante na modulação da microbiota intestinal. Cani et al (2007) avaliou a relação de uma dieta hiperlipídica com camundongos que foram divididos em grupo, onde um se alimentou com dieta hiperlipídica (72% de gordura óleo de milho e banha, 28% de proteína e <1% de carboidrato como conteúdo energético). Os animais alimentados pela dieta hiperlipídica tiveram redução de *Bifidobactérias* que atuam na perda de peso, diminuição da adiposidade visceral e melhora da tolerância à glicose, logo após foram suplementados com probióticos contendo espécies de *Bifidobacterium*, levando a redução dos níveis plasmáticos de LPS.

Segundo Soares (2019), as dietas com alto teor de gorduras podem ocasionar alterações na microbiota intestinal sem obrigatoriamente associarem-se à obesidade.

O impacto desse padrão dietético pode ser observado comparando-se a microbiota intestinal de 15 crianças com dieta tipicamente urbana (Florença, Itália) com 15 crianças que viviam em zona rural (Burkina Faso, África). Constatou-se nas crianças africanas, uma menor proporção de bactérias da família *Enterobacte-*

riaceae (*Shigella* e *Escherichia coli*), maior quantidade de Bacteroidetes e menor quantidade de Firmicutes, comparadas às italianas (THOMAS; GREER, 2010).

A alimentação das crianças africanas era basicamente vegetariana com baixo consumo de gordura e proteína animal, enquanto a dieta das italianas era tipicamente ocidental com pouca fibra e muita gordura. Esse estudo não forneceu detalhes sobre as proporções entre os tipos de gorduras consumidas (THOMAS; GREER, 2010).

A microbiota intestinal tem ainda como função, a extração eficaz de energia através dos carboidratos fibrosos (amidos, oligossacarídeos e polissacarídeos), produzindo AGCC que serão transformados em energia para o hospedeiro (SOARES, 2019).

É possível que AGCC produzidos pela microbiota saudável aumentem a secreção de GLP-1 (que melhora a sensibilidade à insulina), aumentem a secreção de peptídeo YY (que induz saciedade) e diminuam a deposição de gordura no tecido adiposo. Assim, indivíduos com hábitos alimentares ruins e estilo de vida inadequados no geral, podem sofrer quadros de disbiose causando a diminuição das bactérias que produzem o AGCC aumentando as bactérias patogênicas e assim gerando um ambiente intestinal doente (SOARES, 2019).

A dieta tradicionalmente ocidental, além de hiperlipídica, oferece um baixo consumo de fibras, que leva a menor produção pela microbiota de produtos imunomodulatórios considerados essenciais, tais como os ácidos graxos de cadeia curta (SOARES, 2019).

Atualmente, além da conexão entre gordura presente na carne vermelha e microbiota, sucedeu-se que a L-carnitina encontrada em sua composição é metabolizada pela microbiota intestinal. As bactérias transformam a L-carnitina em trimetilamina (TMA) que, por sua vez, é absorvida e metabolizada pelo fígado em N-óxido de trimetilamina, que acelera a aterosclerose em camundongos (MORAES, 2014).

Tanto tem se investido na busca de nutrientes com habilidade seletiva de modificação favorável na microbiota intestinal, especialmente aumentando a quantidade de Bifidobactérias e lactobacilos. É sabido que o desenvolvimento da microbiota intestinal pode ser potencializado pelo uso de probióticos, prebióticos e simbióticos. (ALMADA et al., 2015).

Os probióticos são definidos pela Organização Mundial da Saúde como micro-organismos vivos que proporcionam saúde àqueles que os consomem adequadamente. Já os prebióticos são denominados como ingrediente alimentar que, após fermentação, propicia mudanças na composição e/ou atividade de bactérias

gastrointestinais, conferindo benefícios à saúde do hospedeiro (MARTINS; BAPTISTA; CARRILHO, 2018).

Os microorganismos para se caracterizarem em probióticos devem ser identificados pelos níveis das cepas por métodos genotípicos e fenotípicos, pois há diversas cepas específicas para determinadas funções no organismo. (KOBLYIAK et al., 2016).

Os gêneros de probióticos mais empregados em produtos alimentícios são os *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, que a partir da atividade fermentativa geram compostos orgânicos que alteram a acidez intestinal e dificultam o crescimento de micro-organismos patogênicos (WGO, 2017).

Para a utilização de probióticos em produtos alimentícios é necessário que o probiótico tenha resistência suficiente após a ingestão, de chegar ao intestino de maneira segura (OMS, 2001).

Para que a atividade esperada seja realizada no organismo pelo probiótico é necessário um número mínimo de cepas das bactérias. A ação dos probióticos está em diminuir a população de bactérias patogênicas pelo estímulo imune através da mucosa e o aumento da proporção de bactérias benéficas (GIL; PRASAD 2008).

Os probióticos são a partir de bebidas, suplementos e alimentos fermentados ao longo do tempo e seus benefícios em relação à saúde humana aumentam a atenção para o tratamento de doenças como a obesidade, devido à regulação do equilíbrio energético e concentração de gordura no organismo em animais, ratos obesos tratados com prebióticos (oligofrutose) mostraram redução da concentração plasmática de LPS e citocinas, além de menor expressão hepática de marcadores de inflamação e de oxidação (HUS et al., 2017).

Um estudo randomizado duplo-cego com crianças e adolescentes (8 a 17 anos) com DM1, onde um grupo recebeu prebióticos (inulina enriquecida com oligofrutose 8g por via oral) e grupo com placebo (malto-dextrina 3,3 g por via oral). Descobriram que com o consumo de prebióticos ocorreu a alteração da microbiota intestinal e a permeabilidade intestinal levando a melhora do controle glicêmico (SOARES, 2019).

Deve-se mencionar que o efeito dos simbióticos na saúde está provavelmente associado à combinação individual de um probiótico e um prebiótico. (VRESE e SCHREZENMEIR, 2008).

Ensaio e investigações convencionais mostraram que os vários efeitos benéficos de probióticos, prebióticos e simbióticos são muito mais eficazes do que o uso unitário conhecido até o momento. (MARKOWIAK; ŚLIZEWSKA, 2017).

Portanto, estudos voltados ao desenvolvimento de novas misturas de probióticos e prebióticos são vitais para explorar outras possibilidades de aumentar os benefícios nutricionais e clínicos para a saúde. (TUFARELI & LAUDADIO, 2016).

Conclusão

As evidências científicas e experimentais demonstram existir uma forte correlação com o diabetes e fatores dietéticos, deste modo nota-se a importância da microbiota intestinal para a prevenção desta patologia. É relevante compreender que a alimentação tem capacidade direta para a prevenção do diabetes e da obesidade.

Verificou-se que a mucosa intestinal, quando sujeita a perturbações da sua organização juncional, constitui o local primordial para a ocorrência de alterações patogênicas que promovem não só a translocação de LPS para o plasma, conduzindo a inflamação de baixo grau e subsequentes alterações da homeostasia da glicose e dos lipídios, mas também a absorção facilitada de antígenos, que propiciam alterações estruturais da célula β .

Inúmeras evidências apontam que a qualidade da dieta tem importante papel modulador da composição da microbiota intestinal, principalmente no que se refere ao teor de gorduras, que, quando excessivo, pode afetar a integridade da mucosa e prejudicar sua permeabilidade.

Os estudos apresentados nessa revisão, permitem diferenciar o microbiota intestinal de indivíduos saudáveis daqueles com Diabetes, mas carece ainda de subsequente investigação. Tanto os prebióticos como os probióticos revelaram um importante papel regulador do metabolismo da glicose e da insulinosensibilidade.

A utilização de reguladores da microbiota intestinal como os probióticos, prebióticos, demonstraram resultados encorajadores e abrem portas para a possibilidade de manipulação da microbiota entérica como tratamento da diabetes mellitus, da obesidade e de outros distúrbios metabólicos.

Através de uma alimentação equilibrada pode-se promover a melhora da microbiota intestinal e diversas doenças intestinais com a finalidade de qualidade de vida do indivíduo. Nesse sentido o nutricionista tem um papel fundamental na prescrição dietética para prevenção e recuperação da microbiota intestinal.

Referências

- AMAR J. et al. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. **EMBO Mol Med.** v. 3, p. 559-572, 2011.
- ALMADA, C. N. et al. Characterization of the intestinal microbiota and its interaction with probiotics and health impacts. **Appl Microbiol Biotechnol.** v. 99, n. 10, 2015.
- AMARA, J. et al. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. **EMBO Mol Med,** v. 3, p. 559-572, 2011.
- ANDRADE V. L. A. Obesidade e Microbiota Intestinal. **Rev Med Minas Gerais.** v. 25, n. 4, P. 583-589, 2015.
- BARZ, M. L. et al. Probiotics as complementary treatment for metabolic disorders. *Diabetes Metab J,* v. 39, p. 291-303, 2015.
- BOAS, F.B.R.V. Obesidade e sua possível relação com a microbiota intestinal. 2017.
- CANI, P. D. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. **Diabetes,** v. 56, n. 7, p. 1761-1772, 2007.
- COSTA, F. R. C. et al. Gut microbiota translocation to the pancreatic lymph nodes triggers NOD2 activation and contributes to T1D onset. **The Journal of Experimental Medicine,** v. 213. n. 7, p. 1223-1239, 2019.
- FURET, J. P. et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. **Diabetes,** vol. 59, n. 12, p. 3049-3057, 2010. doi:10.2337/db10-0253.
- Gill, H.; PRASAD, J. Probiotics, immunomodulation, and health benefits. **Adv Exp Med Bio.** p. 423-454, 2008.
- GOMES, A. C. et al. Gut microbiota, probiotics and diabetes. **Nutrition Journal,** v. 13, p. 1-13, 2014.
- HARAKEH, S. M. et al. Gut Microbiota: A Contributing Factor to Obesity. **Front Cell Infect Microbiol.** 2016.
- HARDIE, D. G.; SAKAMOTO, K. AMPK: a key sensor of fuel and energy status in skeletal muscle. **Physiology,** v. 21, p. 48-60, 2006.
- HUS et al.: Dietary Additive Probiotics Modulation of the Intestinal Microbiota. **Protein Pept Lett.** 2017.
- KOBYLIAK, N. et al. Probiotics in prevention and treatment of obesity: a critical view. **Nutr Metab.** 2016; 13: 1-13.

- LARSEN, N. et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. **PloS one**, 2010. doi:10.1371/journal.pone.0009085.
- LA SERRE CB, et al..Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010.
- LOURENÇO, J. DORES. The Influence of Gut Microbiota on Etiopathogeny and Therapeutics of Type 2 Diabetes Mellitus. **Revista Portuguesa de Diabetes**. v. 10, n. 3, p. 109-117, 2017.
- LÊ, K. A. Alterations in fecal Lactobacillus and Bifidobacterium species in type 2 diabetic patients in Southern China population. **Front. Physio**, v. 3, n. 496, 2013.
- LEWIS, K. et al. Enhanced translocation of bacteria across metabolically stressed epithelia is reduced by butyrate. **Inflamm Bowel Dis**. v. 16, p. 1138-1148, 2010.
- MAIA, P. L.; FIORIO, B. C.; SILVA, F. R. A influência da microbiota intestinal na prevenção do câncer de colo. **Arq. Catarin Med**. v. 47, n. 1, p. 182-197, 2018.
- MARKOWIAK P.; ŚLIZEWSKA, K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health.: **Nutrients**. v.15, n. 9, 2017.
- MARTINS, D. C.; BAPTISTA, C.; e CARRILHO, C. Microbiota Intestinal e Diabetes Mellitus: Associações Intrínsecas, **Rev Port Endocrinol Diabetes Metab**. v. 13, n. 2, 2018.
- MORAES, A. C. F. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. **Arq Bras Endocrinol Metab**. v.58, n.4, São Paulo. 2014.
- YOUN, H. S PARK, J.S; SEO, J. H.;. Gut microbiota and clinical disease:obesity and nonalcoholic fatty liver disease. **Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutri**. v.16, n. 1, p. 22-27, 2013.
- SANTOS, K. E. R.; RICC, G. C. L. Microbiota Intestinal e a obesidade. **Revista Uningá Review**, v. 26, n. 1, p. 74-82, 2016.
- SERINO, M. et al. Intestinal microflora and metabolic diseases. **Diabetes & metabolism**, v. 35, n. 4, p. 262-272, 2009.
- SOARES, D. K. N. S. Modulação da microbiota intestinal com probióticos e sua relação com a obesidade. **REVISA**. v. 8, n. 3, p. 356-366, 2019.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Microbiota intestinal e Diabetes**. São Paulo. 2019. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/publico/noticias-sbd/1790-microbiota-intestinal-e-diabetes>. Acesso em: 25 set. 2019.
- SUEZ, J. et al. artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. **Nature**. 2014.
- THENNYSON, C.; FRIEDMAN, G. Microecology, obesity, and probiotics. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity**. v. 15, n. 5, p. 422–427, 2008.
- MURRI, M. et al. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study. **BMC Medicine**, 2013.
- THOMAS . D, W . GREER . F .R : **Probiotics and prebiotics in pediatrics**.: *Pediatrics*. v. 126, p. 1217-1231, 2010.
- TUFARELLI, V.; LAUDADIO, V. An overview on the functional food concept: prospectives and applied researches in probiotics, prebiotics and synbiotics. **J Exp Biol Agric Sci**. v. 4, p. 274–278, 2016.
- VEHIK, K, DABELEA, D. The changing epidemiology of type 1 diabetes: why is it going through the roof? **Diabetes Metab Res Rev**. v. 27, p. 3-13, 2011.
- VRESE, M.; SCHREZENMEIR, J. Probiotics, prebiotics and synbiotics. **Advances Biochemical Engineering Biotechnology**. 2008.
- World Gastroenterology Organisation.: WGO Practice Guideline - Probiotics and Prebiotics. Disponível em : ><https://www.worldgastroenterology.org/ghttps://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/>< Acesso em 02 set 2019. ZHAO, L. et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science*, v. 359, p. 1151–1156, 2018.
- FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION AND WORDL HELTH ORGANIZATION. culture Organization and Word Helth Organization .. Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk whit Live Lactic Acid Bacteria. 2001.
- THENNYSON, C.; FRIEDMAN, G. Microecology, obesity, and probiotics. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity**. v. 15, n. 5, p. 422–427, 2008.
- ZHAO, L. et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. **Science**, v. 359, p. 1151–1156, 2018.