



**CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CENTRO UNIVERSITÁRIO UNA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO**

**BEATRIZ MONTRESOR DE CARVALHO, BRUNA GABRIELLE BATISTA
GOECKING, GABRIELA PEREIRA BOY, GUSTAVO LUIZ FELICIO E
VITÓRIA CRISTINA ARAÚJO LOPES**

**INFLUÊNCIA DA ALIMENTAÇÃO NA MICROBIOTA INTESTINAL
HUMANA E NO DESENVOLVIMENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2**

**BELO HORIZONTE
2023**

**BEATRIZ MONTRESOR DE CARVALHO, BRUNA GABRIELLE BATISTA
GOECKING, GABRIELA PEREIRA BOY, GUSTAVO LUIZ FELICIO
E VITÓRIA CRISTINA ARAÚJO LOPES**

**INFLUÊNCIA DA ALIMENTAÇÃO NA MICROBIOTA INTESTINAL
HUMANA E NO DESENVOLVIMENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Banca Examinadora do curso de Nutrição do
Centro Universitário UNA, como requisito parcial
para obtenção de título de bacharel em Nutrição.

Orientadora: Débora Guimarães, Ma.

BELO HORIZONTE

2023

RESUMO

A microbiota intestinal é uma comunidade complexa de microrganismos que habita o trato gastrointestinal humano. Essa diversidade microbiana desempenha um papel fundamental na manutenção da saúde e no funcionamento adequado do sistema digestório, além de estar intrinsecamente ligada a diversos aspectos da saúde do indivíduo. A DI, é um desequilíbrio na composição e função desses microrganismos, e pode surgir devido a fatores como dieta inadequada, uso excessivo de antibióticos, estresse crônico e outros fatores também. Esse desequilíbrio está associado ao aumento de bactérias prejudiciais e com a diminuição das benéficas, resultando em distúrbios gastrointestinais, doenças autoimunes e alergias. Este estudo propôs analisar a relação da microbiota intestinal do indivíduo com o desenvolvimento de Doenças Crônicas Não Transmissíveis, com foco especial no Diabetes Mellitus tipo 2. Além disso, investigamos como a dieta desempenha um papel importante na composição e na saúde dessa microbiota. A influência dela, especialmente no Diabetes Mellitus tipo 2, é crucial para desenvolver estratégias eficazes de intervenção e promover um estilo de vida saudável, buscando lançar luz sobre essas complexas relações e suas implicações clínicas.

Palavras-chave: Microbiota Intestinal. Padrão Alimentar. Disbiose Intestinal. Diabetes Mellitus tipo 2.

ABSTRACT

The intestinal microbiota is a complex community of microorganisms that inhabits the human gastrointestinal tract. This microbial diversity plays a fundamental role in maintaining health and proper functioning of the digestive system, being intrinsically linked to sundry aspects of an individual's health. Intestinal dysbiosis, characterized by an unbalance in the composition and function of these microorganisms, can appear due to factors such as inadequate diet, excessive use of antibiotics, chronic stress, and other factors as well. This imbalance is associated with an increase in harmful bacteria and a decrease in beneficial ones, resulting in gastrointestinal disorders, autoimmune diseases, and allergies. The purpose of this study is to analyze the relationship between an individual's intestinal microbiota and the development of Non-Communicable Chronic Diseases (NCDs), with a special focus on Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). Additionally, we investigated how diet plays a crucial function in the composition and health of this microbiota. The influence of the microbiota, especially in Type 2 diabetes, is crucial for developing effective intervention strategies and promoting a healthy lifestyle, seeking to shed light on these complex relationships and their clinical implications.

Keywords: *Intestinal Microbiota. Dietary Pattern. Intestinal Dysbiosis. Type 2 Diabetes Mellitus.*

INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal (MI) é composta por diversas espécies de bactérias, vírus e outros microrganismos. Essa diversidade microbiana desempenha um papel indispensável na saúde e no funcionamento do sistema digestório.

Barbosa e colaboradores em 2010, mostraram que a MI começava a colonizar o intestino logo após o nascimento dos bebês, sendo adquirida através do canal do parto. No entanto, estudos recentes apontam que a implantação da MI ocorre desde o período intrauterino e recebe influência tanto de fatores internos, como a microbiota materna, quanto de fatores externos, como o tipo de parto e o aleitamento.

Uma das principais funções da MI é auxiliar na digestão de alimentos, na absorção de nutrientes, na produção de vitaminas e na proteção contra patógenos, sendo esta última a função que mais se destaca na regulação do sistema imunológico e na produção de neurotransmissores que podem afetar o estado anímico e o comportamento humano. Podendo sofrer alterações significativas desde o nascimento até a velhice (Barbuti *et al.*, 2020).

O tratamento para a MI, muitas vezes chamado de “terapia microbiota” ou “modulação da microbiota”, é uma área em crescimento na medicina que tem o intuito de equilibrar e melhorar a comunidade de microrganismos que habitam o trato gastrointestinal. Essa abordagem é usada principalmente para melhorar a saúde gastrointestinal e também pode ter efeitos benéficos na prevenção do risco para Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT), dentre outras patologias. Há importantes lacunas no conhecimento sobre como a alimentação e outros hábitos de vida poderiam alterar a composição da MI. Algumas dietas podem modificar o padrão de colonização intestinal desde o início da vida (Ferreira *et al.*, 2014).

Existem diversas evidências que apontam o padrão alimentar como uma das partes mais importantes na composição da MI, especialmente levando em consideração que o consumo de alimentos ultraprocessados pode comprometer a composição da MI. Manter uma alimentação saudável é importante para a saúde digestiva e pode ter resultados positivos na saúde em geral. A modulação por meio da alimentação é a forma mais comum para obter modificações no perfil de risco do Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2). A ingestão de

alimentos processados e o baixo consumo de fibras podem fazer com que favoreça a disbiose intestinal (DI).

A DI é um desequilíbrio na composição e função das bactérias que habitam o intestino, ou seja, aumento de bactérias prejudiciais e diminuição das bactérias benéficas ao organismo. Esse desequilíbrio pode acontecer por uma dieta inadequada, uso excessivo de antibióticos inibidores ou estresse crônico. Esses microrganismos constituem um ecossistema simbiótico complexo e acredita-se que interajam com o ambiente hospedeiro, influenciando assim importantes aspectos fisiológicos. Nos últimos anos, distúrbios na composição e função bacteriana intestinal têm sido associados a muitas doenças sistêmicas humanas, incluindo diabetes mellitus (Huang *et al.*, 2021). Um estudo que inicialmente demonstrou a influência da MI no DM2, expôs que a associação entre *Firmicutes* e *Bacteroidetes* estava alterada em pacientes diabéticos na Dinamarca em comparação com indivíduos não diabéticos (Larsen *et al.*, 2010). Estudos subsequentes confirmaram a causa das DI's e a função da MI no metabolismo sistêmico e no DM2.

O DM2 é uma DCNT, caracterizada por hiperglicemia originada de defeitos na secreção e/ou ação da insulina. Trata-se de um distúrbio resultante da produção insuficiente ou resistência à ação da insulina. As principais causas deste tipo de DM estão relacionadas à obesidade e estilo de vida sedentário (Sociedade Brasileira de Diabetes – SBD, 2019). Os pacientes com DM2 normalmente produzem insulina, mas suas células não conseguem utilizá-la adequadamente devido à diminuição da sua ação. O DM2 leva a uma grande redução na expectativa e qualidade de vida de seus portadores e pode causar alterações no organismo que podem ser classificadas como agudas ou crônicas, se destacando a hipoglicemia e a cetoacidose diabética (SBD, 2019). As complicações crônicas incluem a retinopatia diabética, nefropatia diabética, neuropatia diabética, doenças cardiovasculares e úlceras do pé diabético.

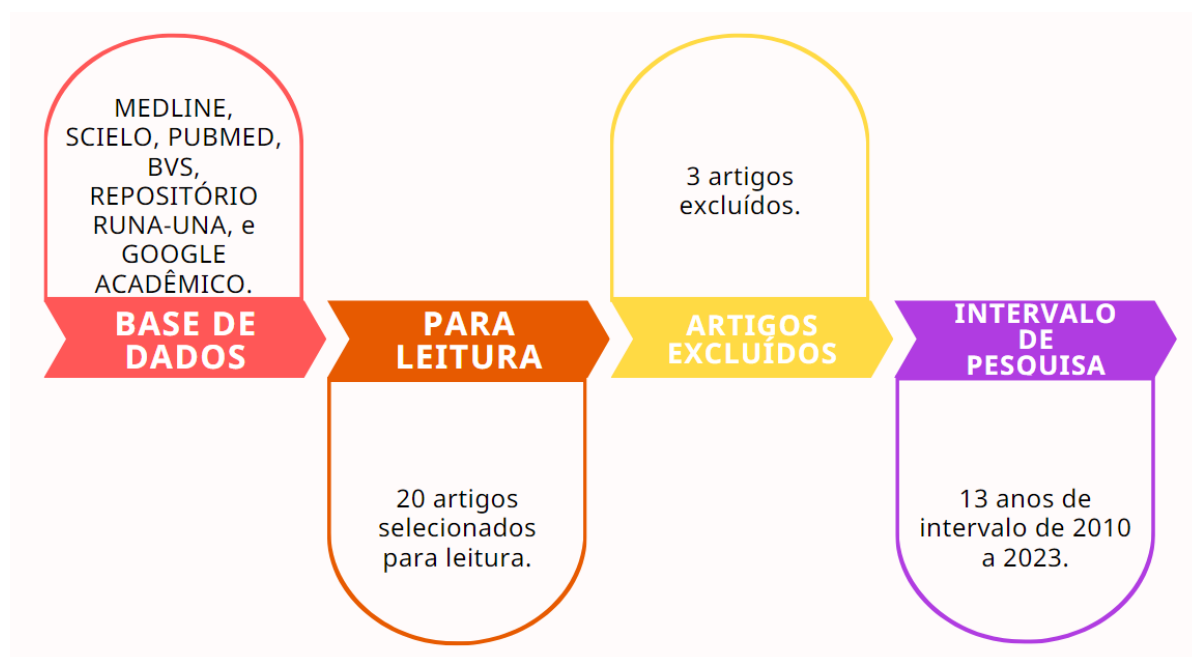
Diante do exposto, neste trabalho analisamos a relação da MI do indivíduo portador de DM2. Além disso, investigamos como a dieta desempenha um papel crucial na composição e na saúde dessa MI, e se os achados, designavam estratégias eficazes de intervenção e promoção da saúde, buscando lançar luz sobre essas complexas relações e suas implicações clínicas.

MÉTODO

Para o desenvolvimento do estudo foi feita uma revisão bibliográfica, que teve como base pesquisas de artigos científicos por meio eletrônico, utilizando as seguintes bases de dados, MEDLINE, SCIELO, PUBMED, BVS, REPOSITÓRIO RUNA-UNA e GOOGLE ACADÊMICO no período de 2010 a 2023, utilizando os seguintes descritores: microbiota intestinal; padrão alimentar; disbiose intestinal; diabetes mellitus tipo 2.

Os critérios de elegibilidade utilizados foram artigos originais e de revisão, gratuitos disponíveis na íntegra, nos idiomas inglês, espanhol e português, publicados no intervalo de 13 anos, que abordavam o tema proposto de caráter exploratório descritivo. Após a busca nas bases de dados, foram encontrados 20 artigos, dos quais 17 foram selecionados para a leitura por estarem de acordo com os objetivos definidos para o estudo, os demais foram excluídos por não estarem claros o suficiente quanto ao propósito deste trabalho, não abordando de forma direta e concreta sobre o assunto proposto.

Figura 1 - Fluxograma da busca bibliográfica nas bases de dados.



Fonte: Autores (2023).

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Com base nos critérios de seleção estabelecidos, foram selecionados 17 artigos dos últimos 13 anos, onde buscou-se analisar a relação da MI do indivíduo com o desenvolvimento de DCNT, com foco especial no DM2. Assim como, analisar se a dieta desempenha um papel importante na composição e na saúde da microbiota. E por fim, se as estratégias de intervenção e promoção de um estilo de vida saudável influenciam positivamente na microbiota, melhorando o DM2.

No quadro a seguir, apresenta-se a síntese dos artigos com elegibilidade, que respondem aos objetivos deste estudo.

Quadro 1: Caracterização dos estudos incluídos (N= 17)

AUTOR/ANO	TÍTULO	PRINCIPAIS RESULTADOS	CONCLUSÃO
Corrêa <i>et al.</i> , 2021	Uso de probiótico promovendo a manutenção da MI para o tratamento e a prevenção do DM	O probiótico é um suporte para várias doenças crônicas, incluindo o DM2 pois melhora a sensibilidade à insulina das células alvo diminuindo a via do receptor de insulina. Promovem ainda a homeostasia da glicose por causa de amplos metabólicos bacterianos, inibem fortemente a gliconeogênese diminuindo a glicose no sangue e diminuem o PCR, comprovando que há menos complicações diabéticas. Além disso, algumas bactérias que levam a DI por causa da alta ingestão de gordura podem aumentar as endotoxinas ou lipopolissacarídeos (LPS) levando a resistência à insulina (RI). O seu uso em diabéticos atenua a lesão hepática induzida pela DM, pois impede que os LPS atravessem a membrana intestinal e ativam a resposta imune no fígado.	A MI é capaz de interagir com o sistema imune do corpo, melhorando os níveis de inflamação e, prevenindo suas complicações. Estudos prospectivos contribuíram para reforçar estas conclusões a fim de desenvolver terapias clínicas permitindo personalizar novas estratégias para prevenção e tratamento do DM2.
Barros <i>et al.</i> , 2020	Probióticos no controle da pré diabetes e do DM2	Estudos mostraram os efeitos da ingestão de probióticos em pacientes pré-diabéticos ou DM2. Na maioria destes ensaios clínicos foram utilizadas cepas de <i>Lactobacillus</i> e <i>Bifidobacterium</i> . A intervenção variou de 4 semanas a 4 meses. A dose diária foi acima de 109 UFC. Após a ingestão dos probióticos ocorreu a redução na hiperglicemia; melhorando o metabolismo da glicose; diminuindo a glicose em jejum e a RI; melhorando também os marcadores do colesterol total e LDL.	A MI tem sido associada com o pré-diabetes e com o DM2. A composição da MI e os mecanismos envolvidos na associação ao DM2 é evidenciado neste estudo. O uso de probióticos, <i>Lactobacillus</i> e <i>Bifidobacterium</i> , é uma estratégia promissora no controle da doença. Influencia positivamente no metabolismo de AGCC, os quais desempenham papéis importantes na saúde do hospedeiro. Há ainda um vasto campo de investigação sobre os probióticos e seus modos de ação em DCNTs, assim como a introdução de novas espécies e linhagens (cepas) que possam contribuir na prevenção.
Figueiredo <i>et al.</i> , 2020	Efeitos dos probióticos sobre a MI e metabolismo de idosos	Houve melhora no perfil lipídico, com a suplementação de probióticos. Os achados são promissores no tratamento e na prevenção do DM2; assim como na preservação da integridade da MI; e no fortalecimento do sistema imunológico, com redução das infecções intestinais.	Os probióticos quando associados a alimentos probióticos e um estilo de vida saudável, tiveram um importante papel como potenciais coadjuvantes no tratamento de DI em idosos diabéticos, em tratamentos farmacológicos ou não. Os probióticos estão sendo amplamente estudados e cada vez mais identifica-se benefícios à saúde ao consumi-los de forma adequada, em quantidade e tempo de administração.

Rodrigues <i>et al.</i> , 2013	Fibra alimentar: Ingestão adequada e efeitos sobre a saúde do metabolismo	Estudos revelaram que o consumo de fibra insolúvel de cereais e grãos integrais está fortemente associado à redução do risco de DM tipo 2. Um ensaio clínico randomizado com diabéticos tipo 1 n = 63, aninhado a um estudo maior multicêntrico, avaliou por 24 semanas o efeito de uma dieta com alta ingestão de fibras (mais que 30 g/dia) sobre os níveis séricos de glicose e a incidência de hipoglicemia comparadas a uma dieta com baixa ingestão de fibras (menos que 20 g/dia).	A ingestão de fibras na dieta, está ligada a redução dos níveis de glicose em pacientes que possuem DM2. Uma ingestão de fibras de pelo menos 30 g/dia, bem como a variedade de alimentos fonte de fibras (frutas, verduras, grãos integrais e farelos), são fatores relevantes para que este benefício seja atingido.
Ferreira <i>et al.</i> , 2014	MI e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética	Foram apresentadas inúmeras evidências de que o LPS induz a inflamação à insulina. E essas irregularidades se formam devido na ligação dos LPS ao complexo CD14 e ao TLR4 das células imunes inatas, funcionando como gatilho para síntese de citocinas pró-inflamatórias não apenas pelas células do sistema imune, como também pelo tecido adiposo, promovendo uma endotoxemia metabólica, aumentando LPS, que associados à ingestão de gorduras causam inflamação subclínica e crônica, que participa na gênese do DM2.	O padrão alimentar interfere diretamente na composição da MI; no risco cardiometabólico; e na relevância da modulação metabólica. O uso de prebióticos na alimentação pode vir a ser uma medida terapêutica, por favorecer uma composição saudável de MI e de sua maior funcionalidade diminuindo endotoxemia metabólica, consequentemente, reduzindo os riscos de LPS circulantes.
Gomes <i>et al.</i> , 2014	MI, probióticos e diabetes	O aumento da permeabilidade intestinal pode facilitar a absorção de antígenos que podem lesar as células pancreáticas. Indivíduos que possuem o DM2 e outras doenças autoimunes apresentam barreira intestinal com funcionamento inadequado.	A modulação da MI pelo uso de probióticos, pode ser eficaz na prevenção e tratamento de DM2. Eles podem estar envolvidos na manutenção de uma MI mais saudável e também foram identificados como coadjuvantes eficazes em terapias de RI. Entretanto, esses resultados ainda não comprovaram uma relação direta entre alterações na MI e o desenvolvimento de doenças autoimunes, por exemplo.
Abu-Farha <i>et al.</i> , 2016	O papel da MI no desenvolvimento da obesidade e do DM2	O estudo mostrou que os pacientes com DM2 apresentaram um grau moderado de DI. Foi apresentado que a MI afeta a produção de moléculas importantes de sinalização da insulina, como GLP-1 e PYY, através do SCFA e sua ligação FFAR2. Essas duas moléculas têm efeitos favoráveis, diminuindo a resistência à insulina e a funcionalidade das células Y.	Existem evidências que destacam a importância do papel da MI em doenças metabólicas. Algumas piora do padrão alimentar e a redução de atividades físicas, além da MI, contribuem para o aumento de doenças metabólicas, incluindo o DM2. A utilização de probióticos e prebióticos podem ser benéficas para o tratamento de doenças metabólicas futuramente.

Harris <i>et al.</i> , 2021	Influência da microbiota intestinal no DM2	Foi observado que a suplementação de prebióticos está associada a um melhor controle glicêmico, porém de acordo com os relatórios de estudos sobre probióticos, a heterogeneidade na metodologia também é vasta, resultando em literatura inconclusiva.	A microbiota intestinal pode auxiliar no controle do DM2, através das alterações das vias do metabolismo da glicose. Porém é necessário um trabalho mais robusto para desempenhar um perfil de microbiota “comum”. Até o momento em que a pesquisa foi realizada não está claro se os efeitos observados estão relacionados à modificação da MI. Há uma falta sustentada de análise da microbiota em toda a literatura.
Julião <i>et al.</i> , 2021	Como pode a alimentação influenciar a saúde através da microbiota?	Uma MI alterada está associada a doenças metabólicas, autoimunes, inflamatórias e oncológicas, mas devem ser realizados estudos futuros para se tentar perceber se a DI é uma causa ou uma consequência dessas doenças.	A dieta personalizada, de acordo com a MI de cada pessoa e o seu metabolismo e fisiologia, aparenta ser uma ferramenta terapêutica e profilática promissora em doenças inflamatórias, metabólicas, oncológicas e autoimunes.
Liu <i>et al.</i> , 2022	MI um novo alvo para a prevenção e tratamento do DM2	Os resultados evidenciaram que o tratamento com a <i>Akkermansia muciniphila</i> melhorou a função hepática, reduziu o estresse oxidativo e inibiu a inflamação. A tolerância à glicose e a RI em ratos diabéticos foram melhoradas ainda com a suplementação de <i>Lactobacillus mucilaginosa</i> ; já o uso de <i>Lactobacillus acidophilus</i> melhoraram a função da barreira intestinal e reduziram a resposta inflamatória no fígado e no cólon.	As intervenções na MI para tratar o DM2 podem ser divididas em terapias indiretas (TI) e diretas (TD). A TI inclui exercícios, dieta personalizada, probióticos e FMT. As TD microrganismos modificados e medicamentos que visam o metabolismo de microrganismos específicos.
Hu <i>et al.</i> , 2023	<i>Ampelopsis grossedentata</i> (AGT) melhora o DM2 através da modulação da MI e do metabolismo dos ácidos biliares.	Descobriu-se que a dose alta de AGT reduziu efetivamente o índice hepático, o que reflete a obesidade visceral. Médias e altas doses suprimiram significativamente o aumento da glicemia em jejum a partir da quarta semana. Na sexta semana os níveis de glicose no sangue em todos os grupos de tratamento foram inferiores aos do grupo modelo, e a dose elevada de AGT apresentou o menor nível de glicose no sangue em todos os grupos de tratamento.	A AGT melhorou os distúrbios do metabolismo glico lipídico em ratos. Além disso, o mecanismo subjacente envolve a redução dos níveis de T- γ -MCA através de um aumento das bactérias ativas promovendo assim um eixo entero-hepático, que reduz a síntese excessiva de ácido biliar e a gliconeogênese. Apontando que AGT pode ser um chá promissor para o tratamento do DM2 por meio da modulação da MI e manutenção da homeostase dos ácidos biliares.
Mubai <i>et al.</i> , 2023	Análise do efeito aliviador das antocianinas da casca de feijão preto no DM2 com base na MI e no metaboloma sérico	As interações entre a MI e o hospedeiro regulam vários processos fisiológicos e metabólicos. Comprando os efeitos da antocianina da casca de feijão preto e da metformina na MI de ratos com DM2, encontram padrões diferentes de MI's. A metformina não alterou sua composição principal. Já o extrato de antocianina da casca de feijão preto, mostrou uma tendência de recuperação e sua composição mudou significativamente.	O extrato de antocianina da casca de feijão preto melhora RI, estresse oxidativo hepático, resposta inflamatória e metabolismo lipídico. A melhora da RI pelo extrato, está relacionada ao metabolismo lipídico. Além disso, o extrato pode conseguir a regular a RI e o metabolismo lipídico, possivelmente através da via LKB1/AMPK/SREBP-1c.

Valero <i>et al.</i> , 2015	A MI e seu papel no DM2	A pesquisa revela progressos significativos no entendimento da MI, de maneira especial em pessoas obesas e com DM2. Essa microbiota, mais eficiente na extração de energia dos alimentos nesses casos, está diretamente ligada à RI e ao desenvolvimento do diabetes. A influência da gordura na dieta altera a composição da MI, gerando inflamação. MI desempenha papel crucial na regulação do metabolismo energético. Pré e probióticos são apontados como uma possível abordagem para manter a homeostase da MI, prevenindo alterações e inclusive estimulando a sensação de saciedade.	Pacientes obesos e diabéticos, apresentam condições de microbiota mais eficiente na extração de energia dos alimentos, influenciada pela ingestão de gordura, resultando em um estado inflamatório. Avanços tecnológicos fornecem informações valiosas sobre essas alterações, mas o desafio é lançar luz nesse conhecimento sobre estratégias terapêuticas eficazes. O que se afirma é que consumo de prebióticos e probióticos mantem a saúde da MI. Já o transplante da MI de indivíduos saudáveis mostra-se promissor na normalização da RI em pacientes com síndrome metabólica.
Chagas <i>et al.</i> , 2020	Alimentação e modulação intestinal	A alimentação é tida como um fator modulador direto da microbiota gastrointestinal, possuindo potencial para causar modificações em reações fisiológicas no ambiente intestinal. As interações entre a microbiota, substâncias químicas e substratos fermentativos são altamente influenciados pelo tipo de dieta, sendo assim, alterar a composição das refeições pode ser uma abordagem terapêutica para distúrbios gastrintestinais	O estudo conclui que, a alimentação faz parte dos fatores ambientais e possui grande potencial para modulação da MI, atuando, por meio de componentes de dieta que podem causar alterações, obtendo-se resultados terapêuticos ou detratores da microbiota. Contudo, necessita-se de um maior entendimento acerca de outros componentes influenciadores, como atuam e de que forma pode-se obter mais benefícios.
Saad <i>et al.</i> , 2013	O papel da microbiota intestinal na resistência à insulina	Cobais alimentadas com dieta rica em gordura, com antibióticos, reduziu os valores normais de LPS no plasma, reduzindo a ocorrência de inflamação do tecido adiposo, estresse oxidativo e marcadores de macrófagos, prevenindo a hipertrofia de adipócitos e melhorando os parâmetros metabólicos do DM2 e obesidade em dieta rica em gordura - ratos alimentados. Gordura pode aumentar a absorção de LPS, o que pode causar alterações na MI, caracterizada pela redução de bactérias <i>gram-negativas</i> .	O aumento da proporção de <i>Firmicutes</i> e <i>Actinobacteria</i> e a diminuição da proporção de <i>Bacteroidetes</i> foram associados ao aumento dos níveis séricos de LPS, resistência à insulina, aumento do ganho de peso corporal e outras comorbidades da síndrome metabólica. Os mecanismos desta regulação ainda não estão claros, mas a sua falta de revelação traz potenciais intervenções para o tratamento da obesidade e do DM2.

Ribeiro <i>et al.</i> , 2017	Probióticos na prevenção da evolução de pré-diabetes para DM2	Os estudos mostram que as alterações na MI levam a uma alteração na proporção de probióticos presentes no lúmen intestinal. As gorduras ingeridas numa alimentação hiperlipídica são oxidadas no fígado e tecido adiposo, levando à produção de espécies reativas de oxigênio, isso vai reduzir a produção de muco pelo epitélio intestinal. O LPS presente na parede das bactérias <i>gram-negativas</i> , ativa receptores que desempenham um papel fundamental na intensificação da imunidade inata. Em seguida ocorre a estimulação da imunidade adaptativa, havendo a produção de citocinas inflamatórias, gerando um estado de inflamação crônica.	O uso de probióticos é, efetivamente, um tema que deve ser estudado com rigor e focado no tratamento da pré-diabetes, de modo a que seja possível evitar um quadro futuro de DM2 num indivíduo que apresentou anteriormente o primeiro. Existem resultados obtidos em indivíduos com a doença instalada, mas nada ou muito pouco foi feito em pacientes pré-diabéticos. Os estudos apontam que os probióticos são uma estratégia terapêutica eficaz para o DM2, não só para a sua prevenção, mas também, quem sabe num futuro mais próximo, na regressão de quadros mais severos de DM2.
Haqj <i>et al.</i> , 2023	DI, inflamação e DM2 em camundongos usando MI sintética de humanos diabéticos	Já há comprovações suficientes de que a DI desempenha um papel significativo no início e na progressão de várias doenças metabólicas. Uma dieta rica em gordura, está associada ao DM2 e outras doenças metabólicas em comparação com a dieta alimentar equilibrada.	A diversidade da MI é controlada por intervenções dietéticas, estilo de vida e medicamentos antidiabéticos. Os medicamentos antidiabéticos administrados por via oral atingem o trato gastrointestinal e alteram a MI. Como as enzimas codificadas pela microflora intestinal têm um potencial no metabolismo lipídico, ocorre uma redução do colesterol e LDL, sendo a inflamação controlada.

O DM é um problema mundial de saúde pública, segundo Corrêa e colaboradores, (2021), por isso, há grande importância nos estudos sobre seus tratamentos e complicações. Por ser uma doença auto imune está associado a microbiota intestinal a qual um desequilíbrio causado por estresse, má alimentação ou uso de antibióticos pode acarretar falhas na imunidade corporal. Neste estudo foi analisado o uso de probióticos promovendo a manutenção da microbiota gastrointestinal para o tratamento e prevenção do DM. Nesta revisão, os estudos apontam que o DM, foi associado com a diminuição da MI e expansão de bactérias maléficas, sendo os probióticos como uma função auxiliar importante para o tratamento e prevenção de inúmeras doenças crônicas. O uso de probióticos em pacientes diabéticos também pode ser associado como atenuante de lesões hepáticas induzidas pelo DM.

Estudos aprofundados realizados por Barros *et al.*, (2020) sobre a ingestão dos probióticos para o controle do pré-diabetes e no DM2, realizaram ensaios clínicos utilizando cepas *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* com dose diária acima de 109 UFC, com intervenção que variou de 4 semanas a 4 meses, contaram com resultados animadores, como

diminuição da glicose em jejum, redução de quadros de hiperglicemia, redução da resistência à insulina, melhora nos níveis de colesterol total e LDL.

Figueiredo *et al.*, (2020) apontam os efeitos dos probióticos sobre a MI e metabolismo de idosos, foi constatado com o uso dos probióticos, notou-se uma maior integridade da barreira intestinal, prevenindo infecções intestinais, e melhorando o sistema imune, também pode ser observado uma diminuição na produção de citocinas pró-inflamatórias e alterações no perfil lipídico reduzindo os níveis de LDL e aumentando os níveis de HDL.

Descobertas significativas relacionadas com intervenções microbianas para o tratamento do DM2 de acordo com Liu *et al.*, (2022), foram exploradas. A bactéria *Akkermansia muciniphila* demonstrou melhorar a função hepática, reduzir o estresse oxidativo e inibir a inflamação. Além disso, a suplementação com *Lactobacillus mucilaginosa* melhorou a tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina em ratos diabéticos.

Outro resultado importante presente no estudo de Hu *et al.*, (2023) está relacionado ao *Ampelopsis grossedentata* (AGT) que também se mostrou promissor no tratamento do DM2. A administração de doses elevadas de AGT reduziu efetivamente o índice hepático, refletindo uma redução na obesidade visceral. Além disso, médias e altas doses de AGT suprimiram significativamente o aumento da glicemia em jejum a partir da quarta semana do tratamento. Na sexta semana, todos os grupos de tratamento apresentaram níveis de glicose no sangue inferiores aos do grupo modelo, com a dose elevada de AGT alcançando os níveis mais baixos.

Além disso, investigando as interações Mubai *et al.*, (2023) entre a microbiota intestinal e os hospedeiros foram observados padrões distintos no intestino em resposta a diferentes intervenções. A metformina, uma intervenção farmacológica comum, não alterou a composição principal da MI. No entanto, o extrato de antocianina da casca de feijão preto, apresentou uma tendência de recuperação e uma mudança significativa em sua composição. Essas descobertas destacam a capacidade do extrato de antocianina da casca de feijão preto, de modular a MI de maneira benéfica, enquanto a metformina não teve impacto semelhante na composição microbiana do intestino. Esses estudos oferecem evidências promissoras sobre as intervenções microbianas e naturais no tratamento do DM2. *Akkermansia muciniphila*, *Lactobacillus mucilaginosa*, *Ampelopsis grossedentata* e o

extrato de *antocianina* da casca de feijão preto apresentam potencial na melhoria da saúde metabólica e no controle da glicemia, bem como na modulação da microbiota intestinal, abrindo caminho para abordagens terapêuticas inovadoras no tratamento do DM2.

Segundo Abu-Farha *et al.*, (2016) em seu estudo foram apresentadas evidências que destacam a importância da MI em doenças metabólicas. E um padrão alimentar ruim pode contribuir para o desenvolvimento do DM2 e outras doenças metabólicas. No estudo realizado por Gomes *et al.*, (2014) foi identificado que a permeabilidade intestinal pode facilitar a absorção de antígenos que podem lesionar as células pancreáticas, devido a isso, indivíduos que possuem o DM2 apresentam um funcionamento intestinal inadequado.

No que diz respeito ao padrão alimentar, no trabalho de Harris *et al.*, (2021) verificou-se que a ingestão de alimentos ricos em gorduras acarretam em uma inflamação subclínica crônica, que está associada a gênese do DM2, e uma microbiota saudável pode auxiliar no controle da doença, através das vias do metabolismo da glicose. Porém, até o presente momento ainda há uma falta de estudos em toda a literatura que comprovam se os efeitos observados estão diretamente ou indiretamente relacionados à modificação da MI.

Sobre o uso das fibras, Rodrigues *et al.*, (2013) mencionam que a ingestão de fibras na dieta pode estar relacionada à redução dos níveis de glicose no organismo dos indivíduos que possuem o DM2. O consumo de fibras e cereais está associado à redução do risco da doença para a maioria dos casos que estão presentes no estudo. Existem diversas evidências de pesquisas realizadas sobre os benefícios da fibra alimentar no tratamento do DM2, entretanto ainda existe a necessidade de novos estudos que envolvam intervenções em diferentes populações para que ocorra a confirmação das observações propostas no artigo.

Julião *et al.*, (2021) afirmam que a dieta ocidental, que é composta por um alto índice de gorduras saturadas e proteína animal e baixa em mono e polinsaturadas e fibras, auxilia no surgimento de DCNT, incluindo o DM2. Isso ocorre devido a influência do padrão alimentar na composição da MI, podendo as intervenções realizadas na dieta de um indivíduo, serem uma estratégia positiva na modulação e estabilidade da microbiota.

No estudo de Ribeiro *et al.*, (2017), reforça-se a evidência de que uma dieta hiperlipídica é oxidada no fígado e tecido adiposo, levando a uma produção reativa de oxigênio que reduz a produção de muco pelo epitélio intestinal, porém, posteriormente

acontece uma estimulação da imunidade adaptativa, ocorrendo a produção de citocinas inflamatórias, gerando um estado de inflamação crônica.

No que contradiz alguns estudos, Saad *et al.*, (2013) realizaram estudos com camundongos que apontam que uma alimentação mais rica em gordura adicionando antibióticos, reduz a ocorrência de LPS no plasma e assim, reduzindo a inflamação do tecido adiposo, estresse oxidativo e marcadores de macrófagos, prevenindo o aumento de adipócitos, melhorando então na incidência da diabetes e da obesidade.

Muitas evidências mostram que a DI pode sim iniciar e progredir as DCNT, tal como o DM2. Uma dieta rica em gorduras pode influenciar no desequilíbrio da microbiota intestinal e desencadear não só o DM2, mas também outras doenças metabólicas se comparado com uma alimentação equilibrada e saudável (Haqj, *et al.*, 2023).

O estudo de Valero *et al.*, (2015) abordou a complexa dinâmica da MI em indivíduos com obesidade e DM2, destacando alterações que aumentam a eficiência na extração de energia dos alimentos e desencadeiam eventos inflamatórios associados à resistência à insulina. Os avanços tecnológicos, incluindo o sequenciamento do 16S rRNA, aprofundaram a caracterização da MI, contribuindo para a compreensão dos mecanismos subjacentes aos distúrbios metabólicos. No entanto, o desafio atual reside na tradução dessas descobertas em estratégias terapêuticas concretas para reduzir a carga cardiometabólica global. O consumo de prebióticos/probióticos surge como uma possível intervenção para preservar a homeostase da microbiota, prevenindo as alterações descritas e estimulando mecanismos relacionados à saciedade. Adicionalmente, o estudo destaca o potencial terapêutico do transplante da MI, exemplificado pela normalização da resistência à insulina em pacientes com síndrome metabólica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É cada vez mais frequente a realização de estudos científicos voltados para a MI, sua remodelação e sua relação com prevenção ou causa de enfermidades. O estado da MI pode resultar ou evitar em doenças metabólicas e inflamações, como a diabetes, uma doença global.

O DM2 acomete uma grande parcela da população, principalmente os indivíduos obesos e com sobrepeso, dessa forma, averiguar e estudar cada vez mais a relação da dieta e MI, como prevenção de doenças é de extrema importância para a população, visto que a microbiota e a dieta influenciam no funcionamento do organismo e metabolismo. Embora a alimentação interfira na MI, o maior influenciador são as citocinas pró-inflamatórias.

Intervenções como restrição calórica, dietas cetogênicas de muito baixas calorias e dietas que imitam jejum, têm sido utilizadas em doenças metabólicas como obesidade e DM2. Entretanto, as dietas cetogênicas também alteram a MI e reduzem as células inflamatórias. Esses estudos indicam que intervenções dietéticas, mais personalizadas podem ser utilizadas para prevenção e tratamento do DM2.

Além da dieta, o uso excessivo de medicamentos antibióticos, interfere na modulação da MI. Outros fatores relacionados, como o estresse e a ansiedade, que abrem as portas para DI, dando espaço para proliferação de bactérias patogênicas, que por sua vez liberam as endotoxina ou LPS, que é um açúcar, porém, é uma substância ligada à parede celular das bactérias *gram*-negativas com o propósito de irrompendo em citocinas pró-inflamatórias, podendo gerar resistência à insulina, diminuição da tolerância à glicose e DM2, e outras doenças e inflamações.

Para a prevenção e tratamento dessas doenças, os probióticos, como o extrato de grão de bico, vem sendo cada vez mais utilizados, inclusive para DM2, trazendo resultados positivos no metabolismo e função intestinal dos indivíduos, uma vez que atuam benéficamente na estruturação microbiana.

As linhas de tratamento com probióticos tem tido avanços no campo científico, muitos estudos realizados em animais comprovam a ligação de hospedeiro e microbiota, tornando possível a análise dos efeitos de bactérias isoladas e em conjunto, o que comprova cada

vez mais que a microbiota deve ser analisada de forma sistêmica e a relação de determinadas *cepas* com parâmetros metabólicos.

O transplante de microbiota fecal foi um fator definitivo para comprovar como a mudança desse ambiente traz consigo alterações importantes e significativas em nosso metabolismo e organismo, podendo evitar e fornecer tratamento clínico para doenças que causam danos severos, tais como a depressão, diabetes e a obesidade e até mesmo levar a óbito. Entretanto, ainda se faz necessário alguns avanços nos testes clínicos em humanos, dado a todos os estudos e comprovações científicas existentes de que podemos ter uma qualidade de vida e saúde melhores, se nossa MI estiver funcionando de forma adequada e equilibrada.

A MI exerce uma função muito importante para o sistema imunológico, pois a parede intestinal é rica em células imunes, como basófilos, neutrófilos, linfócitos, entre outros. O que estimula essas células são os microrganismos da MI.

Um número crescente de estudos tem mostrado uma ligação clara entre a MI desregulada e o desenvolvimento de DM2. A obesidade, o estilo de vida sedentário e a suscetibilidade genética são reconhecidos como fatores de risco significativos para a progressão do DM2. Os metabólitos microbianos intestinais, podem influenciar o desenvolvimento do DM2, modulando processos fisiológicos, como:

- Disfunção das células β ;
- Inflamação crônica de baixo grau;
- Estresse oxidativo; e
- Dismetabolismo (alteração do metabolismo) de lipídios e da glicose.

À medida em que se ganha uma compreensão mais profunda da relação entre a MI e o DM2, surgem cada vez mais terapias que visam regular a MI e seus metabólitos.

A abordagem recente para regular a MI para a terapia do DM2 concentra-se em probióticos, prebióticos, simbióticos, transplante microbiano fecal, intervenção dietética, bacteriófagos, medicamentos direcionados à MI e pós-bióticos. Os estudos sugerem que a MI e os seus metabólitos podem estar significativamente associados, não somente ao surgimento quanto à progressão do DM2.

Um estudo relatou uma nova abordagem para remodelar a MI usando d,l- α -peptídeos cíclicos. Alternativamente, o agonista de FXR fexaramina, que não foi absorvido pelo intestino, liga-se ao receptor de FXR nas células intestinais e induz o fator de crescimento de fibroblastos entéricos, que leva a alterações na composição dos ácidos biliares, reduz o ganho de peso induzido pela dieta, a inflamação em todo o corpo, e produção hepática de glicose. Estes estudos sugerem que o desenvolvimento de terapêuticas direcionadas ao microbioma em vez do hospedeiro é uma estratégia viável para o DM2.

A suplementação de probióticos e os estudos de FMT estabeleceram uma relação causal entre a MI e o DM2. No entanto, estudos utilizando FMT demonstraram que a relação entre a MI e o fenótipo da doença é mais complexa do que se pensa. Por exemplo, o FMT nem sempre pode ser capaz de transferir o fenótipo clínico benéfico; em vez disso, às vezes pode resultar em um efeito oposto prejudicial, sendo necessário mais estudos para os vários desafios que precisam ser enfrentados. Um dos principais desafios é a falta de uma compreensão abrangente das complexas interações entre: MI, seus metabólitos e o hospedeiro. A MI é altamente diversificada e dinâmica e a sua composição pode ser influenciada por vários fatores.

Por fim, os métodos atuais para avaliar a MI e seus metabólitos, como o promissor sequenciamento de rRNA 16s, metagenômica e cromatografia-espectrometria de massa, têm limitações em termos de resolução e precisão. Segundo Benjamin, et al. (2019), a metodologia mais utilizada para as análises de microbioma é o sequenciamento direcionado, também chamado de 16S rRNA amplicon sequencing. Isso ocorre porque o gene ribossomal 16S, presente em bactérias e arqueias, apresenta regiões extremamente conservadas e regiões variáveis, que diferem em todos níveis taxonômicos, estas regiões variáveis são importantes marcadores filogenéticos para estudos de microbiomas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Baothman, OA, Zamzami, MA, Taher, I. *et al.* O papel da microbiota intestinal no desenvolvimento da obesidade e do diabetes. **Saúde lipídica Dis.** 15 , 108 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0278-4>.

Barros, Yasmin Carla De, *et al.* “Probióticos no Controle da Pré-diabetes e Diabetes tipo 2”. **Ensaio e Ciência Biológicas Agrárias e da Saúde**, vol. 24, nº 2, agosto de 2020, p. 194–200. <https://doi.org/10.17921/1415-6938.2020v24n2p194-200>.

Bernaudo, Fernanda Sarmiento Rolla, e Ticiano C. Rodrigues. “Fibra alimentar: ingestão adequada e efeitos sobre a saúde do metabolismo”. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, vol. 57, nº 6, agosto de 2013, p. 397–405. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1590/S0004-27302013000600001>.

Caricilli, Andrea, e Mario Saad. “The Role of Gut Microbiota on Insulin Resistance”. **Nutrients**, vol. 5, nº 3, março de 2013, p. 829–51. <https://doi.org/10.3390/nu5030829>.

Corrêa, Marcela Pepino, *et al.* “Uso de probiótico promovendo a manutenção da microbiota gastrointestinal para o tratamento e a prevenção do Diabetes mellitus”. **RESU – Revista Educação em Saúde: V9**, suplemento 1, 2021

Cunningham, A.L., Stephens, J.W. & Harris, D.A. Gut microbiota influence in type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Gut Pathog.**13, 50, 2021. <https://doi.org/10.1186/s13099-021-00446-0>.

Figueiredo, Maria Clara Feijó de, *et al.* “Efeitos dos probióticos sobre a microbiota intestinal e metabolismo de idosos”. **Research, Society and Development**, vol. 9, nº 4, março de 2020, p. e133942969–e133942969. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i4.2969>.

Gomes, AC, Bueno, AA, de Souza, RGM *et al.* Microbiota intestinal, probióticos e diabetes. **Nutr J.** 13 , 60, 2014. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-60>.

Hu, Yu-li, *et al.* “Ampelopsis Grossedentata Improves Type 2 Diabetes Mellitus through Modulating the Gut Microbiota and Bile Acid Metabolism”. **Journal of Functional Foods**, vol. 107, agosto de 2023, p. 105622. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2023.105622>.

Julião, Filipe de Carvalho Santos. “Como pode a alimentação influenciar a saúde através da microbiota?” Universidade da Beira Interior (Portugal) ProQuest Dissertations Publishing, abr. 2021.

Liaqat, I., *et al.* “Gut dysbiosis, inflammation and type 2 diabetes in mice using synthetic gut microbiota from diabetic humans”. **Brazilian Journal of Biology**, vol. 83, 2023, p. e242818. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1590/1519-6984.242818>.

Liu, Lulu, *et al.* “Gut microbiota: A new target for T2DM prevention and treatment”. *Frontiers in Endocrinology*, vol. 13, agosto de 2022, p. 958218. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.958218>.

Moraes, Ana Carolina Franco De, *et al.* “Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética”. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, vol. 58, nº 4, junho de 2014, p. 317–27. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1590/0004-2730000002940>.

Oliveira, Natália Chagas De, *et al.* “Intestinal feeding and Modulation”. *Brazilian Journal of Development*, vol. 6, nº 9, 2020, p. 66488–98. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.34117/bjdv6n9-183>.

Ribeiro, Cátia Manuela Mendes. “Probióticos na prevenção da evolução de pré-diabetes para Diabetes Mellitus tipo 2”, 2017. *estudogeral.uc.pt*, <https://estudogeral.uc.pt/handle/10316/83791>.

Sun, Mubai, *et al.* “Analysis of the Alleviating Effect of Black Bean Peel Anthocyanins on Type 2 Diabetes Based on Gut Microbiota and Serum Metabolome”. *Journal of Functional Foods*, vol. 102, março de 2023, p. 105456. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.jff.2023.105456>.

Valero, Yolmar, *et al.* “La microbiota intestinal y su rol en la diabetes”. *Anales Venezolanos de Nutrición*, vol. 28, nº 2, dezembro de 2015, p. 132–44. SciELO, http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0798-07522015000200006&lng=es&nrm=iso&tlng=es.