



RELAÇÃO ENTRE OBESIDADE E MICROBIOTA INTESTINAL: UM ESTUDO DE REVISÃO

Erika Epaminondas de Sousa (1); Keylha Querino de Farias Lima (1); Najeanny Ingrid Galdino Gomes (2); Raquel Patricia Ataíde Lima (3)

Universidade Federal da Paraíba^{1,2,3} – sousaerikae@gmail.com

Resumo: A etiologia da obesidade tem sido atribuída a vários fatores (ambiental, dietético, estilo de vida, hospedeiro e fatores genéticos). Microbiota intestinal localizada na interface do hospedeiro e do ambiente no intestino é uma nova área de pesquisa sendo explorada para explicar o excesso de acúmulo de energia em indivíduos obesos e pode ser um alvo potencial para a manipulação terapêutica para reduzir o armazenamento de energia do hospedeiro. Vários mecanismos têm sido sugeridos para explicar o papel da microbiota intestinal na etiologia da obesidade, como a produção de ácidos graxos de cadeia curta, estimulação de hormônios, inflamação crônica de baixo grau, lipoproteína e metabolismo dos ácidos biliares e aumento do tom do sistema receptor endocanabinóide. No entanto, as evidências de estudos com animais e humanos indicam claramente controvérsias na determinação da relação de causa e efeito entre a microbiota intestinal e a obesidade. Estudos baseados em metagenômica indicam que a funcionalidade em vez da composição da microbiota intestinal pode ser importante. As intervenções nutricionais, restrição calórica e probióticos, pode ser um possível alvo para intervenção, uma vez que a composição microbiana do intestino e as modificações epigenéticas são reversíveis. No entanto, o conhecimento de efeitos dietéticos específicos é limitado, como combinações complexas e interações entre os nutrientes e comensais intestino têm que ser envolvidos.

Palavras-chave: Microbiota Intestinal, Obesidade, Nutrição.



Introdução

O aumento mundial da obesidade levou aos pesquisadores investigarem sua etiologia multifatorial, envolvendo fatores ambientais, dietéticos, de estilo de vida, genéticos e patológicos. Sabe-se que a microbiota intestinal difere entre os seres humanos de acordo com o estilo de vida, nutrição e diferentes doenças. A análise da diversidade da microbiota intestinal e da composição de suas subpopulações são de especial interesse em pesquisa (CANI, 2014; REMELY;HALSBERGE, 2016).

Embora a microbiota intestinal já estivesse estabelecida como um órgão metabólico capaz de fermentar componentes dietéticos não digeríveis (particularmente os carboidratos não digeridos) para gerar ácidos graxos de cadeia curta (SCFA), seu papel como fator ambiental significativo afetando a adiposidade do hospedeiro através de uma via de sinalização foi explorado no ano de 2004 por Bäckhed et al.

Bäckhed et al., (2004) sugeriram em seu estudo evidências inovadoras, que a microbiota intestinal induz a adiposidade por estimulação da lipogênese hepática e armazenamento de triglicéridos através da proteína de ligação ao elemento de resposta a carboidratos (ChREBP) e da proteína de ligação ao elemento de resposta esterólica 1 (SREBP1) e pela supressão do fator de adipocito induzido em jejum. Este mesmo estudo, propôs ainda, que este "biorreator" de alta eficiência intestinal em certos indivíduos poderia promover armazenamento de energia (obesidade), enquanto que um reator de baixa eficiência não promoveria este armazenamento devido à menor captação de energia da fermentação de carboidratos. As diferenças na microbiota do intestino entre pessoas obesas e magras foram, portanto, merecedoras de uma maior exploração.

Estudos subsequentes conduzidos pelo mesmo grupo sugeriram que, embora as comunidades de microbiota intestinal fossem compartilhadas entre mães e descendentes, observaram em microbiotas de ratos que, independente do parentesco dos ratos a proporção maior entre Bacteroidetes e Firmicutes estava associada com o aumento do armazenamento de energia a partir de alimentos facilitados pela microbiota intestinal. No entanto, nenhuma evidência foi apresentada para mostrar o aumento da expressão de genes relacionados à atividade metabólica bacteriana e como isso poderia ser afetado pela dieta e estilo de vida, nem se essas mudanças também poderiam ser observadas em seres humanos.

Estudos com humanos, iniciou em 2006 com a equipe de Ley et al. Onde distribuíram aleatoriamente os adultos obesos com dietas com restrição de carboidratos e gordura



acompanhados por um ano. Apesar das variações interpessoais na diversidade da microbiota intestinal, as pessoas obesas tiveram uma menor abundância de Bacteroidetes e uma maior abundância relativa de Firmicutes antes da ingestão calórica restrita. No entanto, ao longo do período de seguimento, a abundância relativa de Bacteroidetes aumentou significativamente enquanto que a de Firmicutes reduziu significativamente.

O aumento de Bacteroidetes foi significativamente correlacionado positivamente com o percentual de perda de peso e não com o teor calórico da dieta. Isso sugeriu que a microbiota intestinal reestruturou, mudando suas prioridades metabólicas para apoiar a coexistência em um ambiente alterado. No entanto, este estudo não explorou a mesma relação em um grupo paralelo de eutrofos para ver se este fenótipo teve a mesma resposta à intervenção dietética.

Diante deste contexto, relacionado entre a alteração da microbiota intestinal e obesidade, este trabalho objetivou realizar um estudo de revisão do que é encontrado na literatura referente a esta alteração.

Metodologia

O estudo em questão trata-se de uma revisão integrativa da literatura visando testar a hipótese de que as alterações na microbiota intestinal altera o armazenamento de energia nos indivíduos obesos, a revisão de literatura foi realizada no período de agosto a outubro de 2016, considerando como critério de inclusão: estudos correlacionando a microbiota com a etiologia da obesidade em humanos, e critérios de exclusão estudos com ratos e microbiota intestinal e obesidade.

Para tanto, foram selecionados 26 artigos científicos do ano de 2004 até 2016, que abordam a problemática em questão. A busca dos artigos na literatura consultada foi realizada através dos descritores (em inglês): gut microbiot and obesity. Os artigos foram obtidos em diversas bases de dados, como PUBMED, Periódicos Capes e American Society for Nutrition.

Resultados e Discussão

3 Resultados e discussão

3.1 Mecanismos da microbiota intestinal



A microbiota intestinal pode ser considerada como um "órgão microbiano" que contribui para uma variedade de processos metabólicos do hospedeiro, desde a digestão até a modulação da expressão gênica. As diferenças na microbiota intestinal entre animais magros e obesos ou seres humanos sugerem uma ligação entre a microbiota intestinal e a homeostase energética, embora ainda haja algum debate sobre se essas diferenças para saber se estão causalmente relacionadas a um fenótipo obeso ou magro.

A dieta desempenha um papel importante na formação da estrutura e função da microbiota intestinal. Os micróbios e os produtos microbianos, por sua vez, podem influenciar vários aspectos da fisiologia do hospedeiro. Uma rota promissora para afetar a função do hospedeiro e restaurar a saúde é alterando o microbioma intestinal usando a intervenção dietética (SMITS et al., 2016).

O papel da microbiota intestinal em manter a saúde e causar doenças é agora bem reconhecido e, no entanto, as operações desta componente vital da nossa biologia e os factores que conduzem à sua função são mal compreendidas devido à sua complexidade e individualidade. Os nutrientes dietéticos podem ter um impacto significativo na abundância de táxons microbianos específicos (ROGOWSKI et al., 2015). Alguns dos recursos mais prevalentes que suportam a microbiota intestinal são os carboidratos acessíveis por microbiota (MACs), a porção de carboidratos complexos da fibra alimentar que podem ser metabolizada por micróbios intestinais.

Os MACs provaram ser um poderoso modulador da microbiota, e as formas purificadas destes hidratos de carbono (ex. prebióticos) estão a ser cada vez mais investigadas quanto ao potencial terapêutico.

Vários mecanismos têm sido sugeridos para ligar a microbiota intestinal com a obesidade-gênese e outros distúrbios metabólicos. No entanto, ainda não está claro como esses mecanismos interagem para influenciar o estado metabólico global de um indivíduo (RIDAURA et al., 2013).

3.1.1 Armazenamento de energia a partir da dieta

Os polissacáridos dietéticos e as proteínas que escapam à digestão no intestino delgado são fermentados no cólon pela microbiota intestinal em SCFA (ácidos graxos de cadeia curta) principalmente acetato, propionato e butirato. Para a quantidade de energia armazenada, existe uma hipótese de ser influenciado pela composição da microbiota intestinal. Estima-se que até 10% da necessidade diária de energia e até 70% da energia para a respiração celular



para o epitélio colônico pode ser derivada do SCFA. O armazenamento de energia crônica em excesso pode causar aumento de gordura no corpo a longo prazo (PAYNE et al., 2012).

Em grande medida, existe um acordo geral de muitos estudos de que o fenótipo obeso está associado ao armazenamento do SCFA em excesso, sendo observados em estudos com animais e humanos em comparação com os não obesos.

O aumento da produção do SCFA resulta em um aumento do armazenamento de energia da dieta em fenótipos obesos e depende de vários fatores, como disponibilidade de substrato, trânsito intestinal, absorção mucosa, saúde intestinal, produção pela microbiota intestinal e relações simbióticas entre diferentes grupos de microbiota intestinal.

O fenótipo obeso em animais está associado com a maior produção do SCFA, acetato e butirato e maior expressão de genes bacterianos responsáveis pelo metabolismo de polissacarídeos (TURNBAUG et al., 2006).

A absorção destes SCFA, juntamente com outros fatores de estilo de vida e ambientais pode resultar em excesso de armazenamento de energia e obesidade. Não está claro se este é um efeito do substrato (ex: hidratos de carbono) ou da população de microbiota intestinal específica associada com aumento da produção, absorção e armazenamento do SCFA em tecidos adiposos e fígado. Os resultados são em grande parte confusos pelas configurações do estudo, estilo de vida e fatores ambientais dos sujeitos do estudo.

3.2 Estudos com humanos relacionando a microbiota intestinal com obesidade

Evidências que ligam a microbiota intestinal à obesidade em seres humanos são até agora inconclusivas e controversas. Isto pode ser parcialmente devido a variações interindividuais acentuadas na microbiota intestinal e atividade metabólica em seres humanos com a idade, a dieta, a utilização de antibióticos, a genética, e outros fatores ambientais (DELZENNE et al., 2011).

A primeira evidência mostrando firmicutes e bacteroidetes mais baixos em adultos obesos versus magros antes do início da intervenção dietética foi apresentada por LEY et al. (2006). Além disso, vários microorganismos intestinais têm sido associados à obesidade ou a eutrofia (MILLION et al., 2013).

A capacidade de armazenamento de energia da microbiota intestinal em indivíduos obesos é pensado para ser estabelecido em um limiar mais elevado do que no indivíduo não obeso com ou sem diferenças na abundância relativa da microbiota intestinal. Os adultos



obesos apresentaram SCFA individual e total maior do que os adultos magros na ausência de qualquer diferença na abundância relativa dos principais filamentos bacterianos intestinais (FERNANDES et al.,2014).

Porem, evidências sugerem que a dieta desempenha um papel importante na alteração da proporção da microbiota intestinal em indivíduos, porque a quantidade e o tipo de bactérias mudam significativamente com a dieta (WALKER et al., 2011). Isso varia entre os indivíduos e pode ser devido à colonização microbiota distinta durante o início da vida, alterando a capacidade de armazenamento de energia da dieta.

A composição e conteúdo calórico da dieta alteram significativamente a abundância relativa da microbiota intestinal (WALKER et al., 2011). Um aumento da ingestão de amido resistente foi associado a um aumento de ~ 10% de *Eubacterium rectale* (uma bactéria produtor de butirato) e a ~ 17% *Ruminococcus bromii* (um produtor de acetato) e em comparação com voluntários consumindo polissacarídeos não amidos. Estas alterações foram revertidas com dietas de perda de peso. Isso mostra o efeito substancial da dieta sobre a microbiota intestinal e sua capacidade de armazenar energia (SANTACRUZ et al.,2010).

Da mesma forma, a produção do SCFA é afetada pela carga de nutrientes e carboidrato dietético disponível para fermentação. Dietas de perda de peso geralmente têm baixo teor de carboidratos e alto teor de proteína e reduz a população de butirato produzindo *Roseburia* e *Eubacterium rectale* (KHAN et al.,2016)

Mudanças a longo prazo na microbiota intestinal (como contagens menores de Bifidobactérias e Bacteroides maiores) têm sido observadas em crianças que foram expostas a antibióticos na primeira infância (ARBOLEYA et al.,2014). A modulação da microbiota intestinal com antibióticos (por exemplo, norfloxacina e ampicilina) altera a expressão de genes hepáticos e intestinais envolvidos na inflamação e no metabolismo, alterando assim o ambiente hormonal, inflamatório e metabólico do hospedeiro (MEMBREZ et al.,2008).

Essas mudanças induzidas por antibióticos podem predispor crianças a sobrepeso e obesidade promovendo "crescimento obesogênico-bacteriano" . O desenvolvimento da microbiota intestinal em lactentes e a sua tendência para o excesso de peso e a obesidade na infância posterior estão ligados ao IMC pré-gravidez da mãe e à microbiota intestinal com números significativamente menores de Bifidobactérias fecais e Bacteroides e significativamente maiores de *E. coli* e *Staph. Aureus* em sobrepeso e obesidade em relação ao peso normal de mulheres grávidas (KHAN et al.,2016).

Um estudo recente de Cottillard et al., (2013) observou uma alta riqueza bacteriana



com o aumento do consumo de frutas e verdura, de acordo com Wu et al., (2011) a relação entre os hábitos alimentares a longo prazo e a estrutura da microbiota intestinal sugere que uma mudança permanente da microbiota pode ser alcançado por uma dieta adequada.

Probióticos (como *L. paracasei* estirpe F19) podem afetar benéficamente a curto prazo a homeostase energética em recém-nascidos (CHORELL et al., 2013).

Neste contexto, os fatores que afetam a colonização da microbiota intestinal no recém-nascido, desde antes do nascimento até a infância precoce e tardia, podem desempenhar um papel importante. No entanto, o papel desses fatores no estabelecimento de uma microbiota intestinal com tendência à obesidade ou distúrbios alérgicos na vida futura é controverso. Por exemplo, maior número de Bifidobactérias e menor número de Staphylococci em crianças com 6 a 12 meses de idade apresentaram correlação negativa com sobrepeso e obesidade aos 7 anos.

Do mesmo modo, o estudo populacional de uma Coorte Nacional de Nascimento Dinamarquesa não mostrou associação de cesariana com o desenvolvimento de sobrepeso e obesidade em mais de 10.000 crianças do sexo masculino. No entanto, apesar de uma coorte maior, os dados não foram ajustados para outros fatores de confusão, como status socioeconômico e fatores antropométricos e comportamentais.

Por outro lado, um estudo brasileiro recente, realizado em crianças nascidas por cesariana (n = 5914) com idade de 4, 7, 15 e 23 anos, mostrou que, embora as crianças nascidas com cesariana tivessem uma taxa de prevalência de obesidade ~ 50% maior, esse efeito foi perdido quando ajustado para fatores socioeconômicos, demográficos, maternos, antropométricos e comportamentais (BARROS et al., 2012).

3.2 Microbiota Intestinal e Síndrome Metabólica

A síndrome metabólica, é um distúrbio multifatorial, que resulta de um desequilíbrio a longo prazo da dieta, atividade física, predisposição genética e de uma microbiota intestinal desequilibrada que influencia várias vias metabólicas, incluindo a regulação epigenética.

Alterações na microbiota intestinal por fenótipo obeso induzem alterações metabólicas (CONTERNO et al., 2011). Os mecanismos possíveis são a sinalização mediada por componentes bacterianos através de receptores de reconhecimento de padrões: o receptor toll-like 2 (TLR2) e TLR4 (REMELY et al., 2014) incluindo NF-KB ou a sinalização de SCFAS



(ácidos gordos de cadeia curta) produzidos por a microbiota através de GPRS (receptores acoplados à proteína G) (REMELY et al., 2013) e via HDAC (histona desacetilases) (LIU et al, 2012 e VINOLO et al, 2011).

Conclusões

Existem controvérsias sobre se os indivíduos obesos e não obesos hospedam um tipo particular de filamento bacteriano ou enterótipo e se a resposta da microbiota intestinal à dieta é diferente. A correlação do IMC com Bacteroides em indivíduos obesos e não obesos em diferentes regimes alimentares não é clara, uma relação inversa também tem sido observada, o que aumenta a complexidade da relação entre dieta, microbiota intestinal e obesidade.

A ecologia microbiana do intestino tem um impacto importante na extração da energia / controle de peso e estado inflamatório. Especialmente os produtos finais de fermentação (SCFAs), mas também os componentes da parede celular, influenciam o metabolismo do hospedeiro regulando as funções neurais, hormonais e imunológicas.

A população de microorganismos intestinais no intestino humano é afetada por uma variedade de fatores desde o nascimento até a idade adulta, dos quais alguns são conhecidos e outros são amplamente desconhecidos. Adicionalmente, grandes variações interindividuais foram observadas em todos os estudos humanos sugerindo interação da dieta hospedeira em nível individual.

As intervenções nutricionais, restrição calórica e probióticos, pode ser um possível alvo para intervenção, uma vez que a composição microbiana do intestino e as modificações epigenéticas são reversíveis. No entanto, o conhecimento de efeitos dietéticos específicos é limitado, como combinações complexas e interações entre os nutrientes e comensais do intestino devem ser envolvido.



Referências Bibliográficas

- ARBOLEYA, S.; BINETTI, A.; SALAZAR, N. Establishment and development of intestinal microbiota in preterm neonates. **FEMS Microbiology Ecology**, v.79,n.3,p.763–772,2012.
- BÄCKHED, F.; DING, H.; WANG, T. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.101,n.44,p.15718–15723,2004.
- BÄCKHED, F.; LEY, R. E.; SONNENBURG, J. L.; PETERSON, D. A.; GORDON J. I. Host-bacterial mutualism in the human intestine. **Science**,v.307,n.5717,p.1915–1920,2005.
- BARROS, F. C.; MATIJASEVICH, A.; HALLAL, P. C. Cesarean section and risk of obesity in childhood, adolescence, and early adulthood: evidence from 3 Brazilian birth cohorts. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.95,n.2,p.465–470,2012.
- CALVANI, R.; MICCHELI, A.; CAPUANI, G. Gut microbiome-derived metabolites characterize a peculiar obese urinary metabo type. **International Journal of Obesity**, v.34,n.6,p.1095–1098,2010.
- CHORELL, E.; KARLSSON, V. F.; HERNELL, O.; ANTTI, H.; WEST, C. E. Impact of probiotic feeding during weaning on the serum lipid profile and plasma metabolome in infants. **British Journal of Nutrition**, v.110,n.1,p.116–126,2013.
- CONTERNO, L.; FAVA, F.; VIOLA, R.; TUOHY, K.M. Obesity and the gut microbiota: does up-regulating colonic fermentation protect against obesity and metabolic disease?. **Genes Nutrients**, v. 6, p. 241 – 260, 2011.
- COTILLARD, A.; KENNEDY, S. P.; KONG, L. C. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. **Nature**, v.500,p.585–588,2013.
- DELZENNE, N. M.; NEYRINCK, A. M.; BÄCKHED, F.; CANI, P. D. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. **Nature Reviews Endocrinology**, v.7,n.11,p.639–646,2011.
- FERRER, M.; RUIZ, A.; LANZA, F. Microbiota from the distal guts of lean and obese adolescents exhibit partial functional redundancy besides clear differences in community structure. **Environmental Microbiology**,v.15,n.1,p.211- 226,2013.
- FERNANDES, J.; SU, W.; RAHAT-ROZENBLOOM, S.; WOLEVER, T. M. S.; COMELLI, E. M. Adiposity, gut microbiota and faecal short chain fatty acids are linked in adult humans. **Nutrition and Diabetes**, n.4, article e121,2014.
- KHAN, K.J.; GERASIMIDIS, K.; EDWARDS, C.A.; SHAIKH, M.G. Role of Gut Microbiota in the Aetiology of Obesity: Proposed Mechanisms and Review of the Literature. **Journal of obesity**, 2016.
- LEY, R. E.; TURNBAUGH, P. J.; KLEIN, S.; GORDON, J. I. Microbial ecology: human gut



microbes associated with obesity. **Nature**,v.444, n.7122,p.1022–1023,2006.

LEWUIS, J.D. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. **Science**, v. 334, p.105–108, 2011.

MEMBREZ, M.; BLANCHER, F.; JAQUET, M. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice. **The FASEB Journal**, v.22,n.7,p.2416–2426,2008.

MILLION, M.; ANGELAKIS, E.; MARANINCHI, M. Correlation between body mass index and gut concentrations of *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium animalis*, *Methanobrevibacter smithii* and *Escherichia coli*. **International Journal of Obesity**,v.37,n.11,p.1460–1466,2013.

PAYNE, A. N.; CHASSARD, C.; BANZ, Y.; LACROIX, C. The composition and metabolic activity of child gut microbiota demonstrate differential adaptation to varied nutrient loads in an in vitro model of colonic fermentation. **FEMS Microbiology Ecology**,v.80,n.3, p.608–623,2012.

REMELY, M.; AUMUELLE, E., JAHN, D.; HIPPE, B. ; BRATH, H. ; HALSBERGER, A. Microbiota and epigenetic regulation of inflammatory mediators in type 2 diabetes and obesity?. **Beneficial Microbes**, v.5,p. 33-10, 2014.

RIDAURA, W.A.; FAITH, J.J.; REY, F.E. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. **Science**, v.341, 2013.

ROGOWSKI A, BRIGGS JA, MORTIMER JC, TRYFONA T, TERRAPON N, LOWE EC, BASLÉ A, MORLAND C, DAY AM, ZHENG H, ROGERS TE, THOMPSON P, HAWKINS AR, YADAV MP, HENRISSAT B, MARTENS EC, DUPREE P, GILBERT HJ, BOLAM DN. 2015. Glycan complexity dictates microbial resource allocation in the large intestine. *Nat Commun* 6:7481.

SANTACRUZ, A.; COLLADO M. C.; GARCÍA-VALDÉS, L. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. **British Journal of Nutrition**, v. 104,n.1,p.83–92,2010.

SMITS, S.S.A.; MARCOBAL, A.; HIGGINBOTTOM, S.; SONNENBURG, J.L.; KASHYAP, P.C. Individualized Responses of Gut Microbiota to Dietary Intervention Modeled in Humanized Mice. *MySistems*, v.1,n.5,2015.

TURNBAUGH, P. J.; LEY, R. E.; MAHOWALD, M. A.; MAGRINI, V.; MARDIS, E. R.; GORDON, J. I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. **Nature**, v.444,n.7122,p.1027–1031,2006.

WALKER, A. W.; INCE, J.; DUNCAN, S. H. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. **The ISME Journal** v. 5,n.2,p.220–230,2011.

WU, G. D; CHEN, J.; HOFFMAN, C.; BITTINGER, K.; CHEN, Y. Y.; EILBAUGH, S. A.; KNIGHTS, D.; WALTERS, W. A.; KNIGHT, R.; SINHA, R., GOLROY, E.; GUPTA, K., BALDASSANO, R.; NESSEL, L.; LI, H. I.;



II CONBRACIS
II Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde

BUSHMAN, F.D. LEWIS, J.D. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, v. 334, p.105-108, 2011.

