

Artigo de Revisão

Microbiota Intestinal e Diabetes *Mellitus*: Associações Intrínsecas



Diana Cruz Martins^{a,b}, Carla Baptista^a, Francisco Carrilho^a

^a Serviço de Medicina, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

^b Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2018-01-19

Accepted/Aceite: 2018-07-29

Online: 2018-08-31

Palavras-chave:

Diabetes Mellitus

Intestinos

Microbioma Gastrointestinal

Microbiota

Obesidade

Verrucomicrobia

Keywords:

Diabetes Mellitus

Gastrointestinal Microbiome

Intestines

Microbiota

Obesity

Verrucomicrobia

R E S U M O

As alterações da composição da microbiota intestinal têm sido associadas a múltiplas características da síndrome metabólica, nomeadamente a obesidade e a diabetes *mellitus* tipo 2.

Resultados de estudos recentes sugerem que estas alterações poderão contribuir para o aparecimento de inflamação de baixo grau, através de mecanismos associados à disfunção da barreira intestinal, concorrendo para os distúrbios metabólicos subsequentes. Na diabetes *mellitus* tipo 1, a redução da expressão de proteínas de adesão, com conseqüente redução da organização juncional da mucosa intestinal, poderá igualmente determinar a absorção facilitada de antígenos que propiciam alterações estruturais da célula β .

A utilização de reguladores da microflora intestinal como os prebióticos, probióticos, e outros recursos terapêuticos como a metformina, abrem assim portas para a possibilidade de manipulação da microflora entérica como tratamento da diabetes *mellitus*, da obesidade e de outros distúrbios metabólicos. Com a presente revisão pretende-se explicar os principais mecanismos fisiopatológicos que contribuem para as alterações da microbiota intestinal e da permeabilidade da barreira intestinal, e quais as conseqüências clínicas e metabólicas associadas; descrever a importância e a relação entre a endotoxemia metabólica e as perturbações associadas à obesidade e diabetes *mellitus*; fundamentar de que forma a terapêutica com metformina, assim como os probióticos, prebióticos e bactérias específicas, nomeadamente a *Akkermansia muciniphila*, poderão induzir mecanismos de regulação da microbiota intestinal.

Intestinal Microbiota and Diabetes Mellitus: Intrinsic Associations

A B S T R A C T

Changes in the composition of the intestinal microbiota have been linked to multiple features of the metabolic syndrome including obesity and diabetes mellitus.

Recent studies suggest that these changes may contribute to the onset of low-grade-inflammation, through mechanisms associated with dysfunction of the intestinal barrier, contributing significantly for subsequent metabolic disorders. In type 1 diabetes, the lowered expression of adhesion proteins, associated with the disruption of junctional organization of the intestinal mucosa, may also constitute a primary location for easy absorption of antigens that provide structural changes in the β cell.

The use of regulators of the intestinal microflora, such as prebiotics, probiotics and other pharmacological agents as metformin, open doors to the possibility of handling the enteric microflora as a treatment for diabetes mellitus, obesity and other metabolic disorders.

The present review aims to explain the main pathophysiological mechanisms that contribute to changes in the gut epithelium and altered gut microbiota, and the clinical and metabolic consequences associated; describe the importance and the relation between metabolic endotoxemia and the disorders

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: diana.cruz@gmail.com (Diana Martins)

Praceta Prof. Mota Pinto,

3000-075 Coimbra

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.0XXX>

1646-3439/© 2018 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

associated with obesity and diabetes mellitus; demonstrate how therapy with metformin, as well as probiotics, prebiotics and certain bacteria, including *Akkermansia muciniphila*, may induce mechanisms of regulation of intestinal microbiota.

Introdução

A microbiota intestinal apresenta uma extensa diversidade, sendo-lhe igualmente reconhecidas inúmeras funções biológicas, nomeadamente a imunidade e a degradação de polissacarídeos não digeríveis.¹⁻³ Estudos recentes sugerem ainda que a microbiota intestinal exerce um papel crucial no desenvolvimento de massa gorda, na regulação da resistência à insulina, no aparecimento da diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e na manutenção de baixo grau de inflamação. Em condições patológicas, tais como a obesidade e a DM2, esta pode encontrar-se alterada, contribuindo para o desenvolvimento de inflamação de baixo grau, associada à translocação de lipopolissacarídeo bacteriano (LPS). Este constitui uma potente molécula pró-inflamatória, presente na parede celular de bactérias Gram-negativas, sendo libertado continuamente no intestino do hospedeiro, com a degradação bacteriana.⁴

Em paralelo, verificou-se que uma dieta hiperlipídica pode afetar indiretamente a permeabilidade intestinal por meio da alteração da expressão de proteínas de junção (claudina, ocludina e zonulina), pela ativação de mastócitos na mucosa e secreção de mediadores, como TNF- α e IL-1 β , que favorecem a translocação do LPS pela parede intestinal e ocasionam a “*endotoxemia metabólica*”, conceito definido em estudos experimentais sobre obesidade, como um aumento duas a três vezes superior do nível da concentração sérica de LPS.^{4,5}

Microbiota intestinal e origem da endotoxemia metabólica

O trato gastrointestinal humano contém em média 10¹⁴ microrganismos/mL de conteúdo luminal, sendo que cerca de 90% das espécies identificadas pertencem aos filos *Bacteroidetes* (bactérias Gram negativas) e *Firmicutes* (bactérias Gram positivas).⁶

A microbiota do trato gastrointestinal de mamíferos é heterogénea, com o número de bactérias por grama de conteúdo, a variar entre 10¹ a 10³ no estômago e duodeno, entre 10⁴ a 10⁷ bactérias por grama no jejuno e íleo, aumentando para 10¹¹ a 10¹² células por grama no cólon (Tabela 1). Analogamente, o conteúdo da microbiota também é variável de acordo com a localização, tendo-se verificado em amostras de conteúdo luminal retiradas da região do intestino delgado, um predomínio da classe *Bacilli* do filo *Firmicutes* e *Actinobacteria*. Por outro lado, o filo *Bacteroidetes* e a família *Lachnospiraceae* do filo *Firmicutes* são os mais prevalentes em amostras do cólon.⁷

O regime alimentar constitui um elemento fundamental para a regulação da microbiota intestinal, sendo o excesso de gorduras

saturadas, polinsaturadas e ácidos gordos, passíveis de modificar a atividade e o metabolismo bacteriano.⁸ Estudos em humanos demonstraram alterações específicas da microbiota intestinal, que foram relacionadas com o tipo de regime alimentar. As comparações efectuadas por De Filippo *et al* entre a microbiota fecal de crianças europeias sob uma dieta com elevado teor de proteína animal e reduzido índice de fibras, e a microbiota fecal de crianças africanas sob uma dieta com elevado teor de proteína não-animal e alto índice de fibras, demonstraram diferenças relevantes no que se refere ao tipo de microbiota e que se relacionam com a adaptação da mesma em relação à alimentação. Assim, verificou-se que as crianças africanas (com uma dieta com elevado índice de fibras) apresentaram uma microbiota com predomínio de *Bacteroidetes* e depleção de *Firmicutes*, tendo sido identificados nestas, níveis muito reduzidos de *Enterobacteriaceae* (como *Shigella* e *Escherichia*), comparativamente às restantes.⁹

No que se refere à função da barreira intestinal, esta é mantida através de vários mecanismos, tais como a localização e distribuição apropriada das proteínas de junção intercelular nomeadamente, a claudina, ZO-1 (*zonula occludens-1*) e ocludina, que constituem factores essenciais para a homeostasia inflamatória. As alterações na permeabilidade da barreira intestinal, que favorecem a translocação de LPS para o plasma, são responsáveis pela endotoxemia metabólica que conduz a inflamação de baixo grau, assim como a subsequentes alterações da homeostasia da glucose e dos lípidos. Os estudos efectuados em ratinhos por Cani *et al*, demonstraram que o aumento da permeabilidade intestinal constitui um resultado da redução de expressão de proteínas ocludentes, favorecendo a suscetibilidade a antígenos microbianos, a translocação de LPS e predispondo para a ocorrência de endotoxemia metabólica.⁸ Foi ainda proposto que algumas bactérias poderão modular a expressão de genes envolvidos na função de barreira intestinal.¹⁰

Verificou-se que a reestruturação do conteúdo da microflora intestinal poderá permitir a modulação de peptídeos enteroendócrinos, assim como melhorar a permeabilidade intestinal, sendo essas alterações associadas a uma redução na inflamação de baixo grau e ao restabelecimento da homeostasia da glucose e de lípidos na obesidade e na DM2.³ Para além destas modificações do conteúdo da microflora, outros mecanismos têm sido implicados no controlo da inflamação ao nível da barreira intestinal, nomeadamente os que incluem o sistema endocanabinoide. De facto, verificou-se que um lípido deste sistema, o 2-araquidonilglicerol (2-AG), reduz a endotoxemia metabólica e inflamação sistémica. Um outro acilglicerol, o 2-palmitoilglicerol (2-PG), potencializa

Tabela 1. Composição e quantidades microbianas dominantes no lúmen gastrointestinal

Trato gastrointestinal (número médio de bactérias/gr de conteúdo luminal)	Microbiota
Estômago (10 ¹ /gr)	<i>Lactobacillus</i> , <i>Veilonella</i> , <i>Helicobacter</i>
Duodeno, jejuno, íleo (10 ³ - 10 ⁷ /gr)	<i>Bacilli</i> , <i>Streptococcaceae</i> , <i>Actinobacteria</i> , <i>Actinomycinaeae</i> , <i>Corynebacteriaceae</i>
Cólon (10 ¹² /gr)	<i>Lachnospiraceae</i> , <i>Bacteroidetes</i>

os efeitos anti-inflamatórios de 2-AG e ainda, de forma importante, o 2-oleoilglicerol (2-OG) estimula a libertação de peptídeos do intestino, como o GLP-1 e o GLP-2, a partir de células-L do intestino.^{11,12}

Obesidade e DM2 – alterações na microbiota intestinal

A obesidade e a DM2 são patologias reconhecidamente associadas a alterações na microflora intestinal, nomeadamente na sua diversidade e composição. O primeiro estudo que revelou tais alterações foi realizado em ratos geneticamente obesos, tendo sido comprovado um aumento de *Firmicutes* e uma diminuição de *Bacteroides*, os dois filos dominantes da microbiota intestinal.¹³ Foi também demonstrado, noutra estudo em modelos animais, submetidos a uma dieta rica em gorduras (aproximadamente 72% lípidos, 28% proteínas e 1% de hidratos de carbono), a evidência de alterações específicas da microbiota intestinal, com uma redução do número de *Eubacterium rectale* e *Blautia coccooides*.⁴

Os dados de estudos humanos são genericamente consistentes com os resultados obtidos com modelos animais, tendo-se verificado um aumento do rácio *Firmicutes/Bacteroides* em indivíduos obesos.¹⁴ No que respeita a indivíduos diabéticos, estes apresentam contagens inferiores de *Bifidobacterium* e *Faecalibacterium prausnitzii*, ambas bactérias Gram positivas e com propriedades anti-inflamatórias.¹⁵

Para além das alterações referidas ao nível da microbiota intestinal, também foi verificada uma relação entre o aumento de LPS e o desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2 em alguns ensaios clínicos. Por exemplo, os estudos de Mehta *et al* em humanos, demonstraram que a inflamação aguda induzida pela administração endovenosa de LPS promove a endotoxemia metabólica e a resistência à insulina.¹⁶

Uma dieta rica em ingestão de gorduras, encontra-se também associada a alterações específicas na microbiota, contribuindo para o aumento de produção de LPS e a sua translocação para a circulação sistémica.¹⁷ Este efeito condiciona concentrações elevadas de citocinas pró-inflamatórias nos vários tecidos por ativação do TLR4 (*toll-like receptor 4*).¹⁸

Os TLRs constituem um subgrupo de proteínas da membrana celular, que desempenham um papel importante na imunidade inata, através do reconhecimento de MAMPs (*microbe-associated molecular pattern*) durante a resposta inflamatória, constituindo a linha de defesa inicial do hospedeiro.¹⁹ No que respeita ao TLR-4, este encontra-se presente em tecidos alvo da ação de insulina. Quando o TLR-4 forma um complexo molecular com o MD2 (co-recetor do fator de diferenciação mielóide 2), torna-se um local de ligação para o LPS. O complexo LPS-TLR-4 aumenta a expressão das iNOS (enzimas óxido nítrico sintetase induzíveis) e o óxido nítrico produzido reage com resíduos de cisteína para formar RSNO (*S-nitrosothiols*), inibindo o sinal de transdução da insulina através da fosforilação do IRS-1 (*insulin receptor substrate-1*) na serina e ocasionando consequentemente insulinoresistência marcada no tecido muscular, adiposo e hepático.^{20,21}

Paralelamente, foi reconhecido um padrão de ligação entre o desenvolvimento de síndrome metabólica e a inativação de TLR-5. Este apresenta hiperexpressão na mucosa intestinal de ratinhos, tendo alguns estudos pré-clínicos demonstrado que na ausência de

TLR-5, se verifica hiperfagia, com desenvolvimento de síndrome metabólica, incluindo aumento da resistência à insulina.²²

Em humanos, um ensaio recente demonstrou que a infusão de microbiota intestinal de dador saudável magro melhorou temporariamente e cerca de seis semanas após administração, a sensibilidade à insulina em indivíduos com síndrome metabólica, o que poderá abrir portas para novos tipos de terapêutica nestes doentes, apesar de menos convencionais.²³

Diabetes *mellitus* tipo 1 – alterações na microbiota intestinal

A diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) resulta da destruição autoimune das células β pancreáticas em indivíduos geneticamente predispostos, para a qual contribuem a imunidade inata, adaptativa e fatores ambientais. Sendo a microflora intestinal passível de modular o resposta do sistema imunitário, a influência de bactérias intestinais na patogénese da DM1 tem sido demonstrada.

A mucosa intestinal, quando sujeita a perturbações da sua organização juncional, constitui o local primordial para a ocorrência de alterações patogénicas que promovem a absorção facilitada de antigénios e que propiciam alterações estruturais da célula β . Corroborando 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. O butirato contribui para diminuir a translocação bacteriana, melhorar a organização de proteínas de adesão e junções intercelulares, estimulando a síntese de mucina, uma glicoproteína que mantém integridade do epitélio intestinal.²⁴

Contudo, apesar de o aumento da permeabilidade intestinal poder facilitar a absorção de antigénios suscetíveis de determinar inflamação das células β pancreáticas,²⁵ os fatores e mecanismos condicionantes ainda não se encontram totalmente esclarecidos. Um estudo demonstrou que a sensibilização de linfócitos T intestinais em crianças suscetíveis, através da administração de insulina bovina, que pode ser encontrada no leite de vaca, poderá associar-se à destruição autoimune das células β pancreáticas.²⁶ Outros estudos demonstraram que crianças com DM1 apresentavam alterações específicas da microbiota intestinal, tendo-se verificado uma contagem superior de *Clostridium*, *Bacteroides* e *Veillonella*, com um menor número de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, comparativamente a crianças saudáveis e ainda que crianças com DM1 apresentavam aumento da contagem de *Bacteroides ovatus* e redução de *Bacteroides fragilis*.^{27,28}

O papel dos probióticos e prebióticos – estudos pré-clínicos e clínicos

“Probióticos” definem-se como microorganismos vivos não patogénicos que conferem benefício para a saúde do hospedeiro (Food and Agriculture Organization of United Nations; World Health Organization, 2001).

Vários estudos demonstraram que determinados tipos de probióticos, nomeadamente os pertencentes aos géneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, contribuem de forma benéfica para a perda ponderal, redução da adiposidade visceral e melhoria da tolerância à glicose, em indivíduos com síndrome metabólica. De facto, foi demonstrado em modelos animais que a administração

de probióticos contendo espécies de *Bifidobacterium*, condiciona uma redução dos níveis plasmáticos de LPS relacionável com uma menor permeabilidade da barreira intestinal,²⁹ tendo sido ainda identificada uma redução significativa da translocação bacteriana e inflamação intestinal.³⁰

Outros estudos demonstraram benefícios inerentes à administração de probióticos contendo espécies de *Lactobacillus*, não só em modelos animais mas também em humanos. Em animais, verificou-se que espécies de *Lactobacillus*, em particular as produtoras de ácido linoleico conjugado, contribuem para a perda ponderal, redução do tamanho dos adipócitos, melhoria da tolerância à glicose e ainda produzem uma modulação da expressão da leptina.^{31,32}

Em humanos, os resultados obtidos com administração de probióticos foram idênticos, tendo sido verificada redução ponderal, redução da gordura subcutânea e visceral e aumento da adiponectina sérica em indivíduos com excesso de peso, 12 semanas após a administração de probióticos contendo espécies de *Lactobacillus*.³³

Os prebióticos constituem componentes alimentares não digeríveis, resistentes à acidez gástrica e passíveis de estimularem seletivamente a proliferação ou a atividade de populações bacterianas no cólon, conferindo benefícios à saúde do hospedeiro.³⁴

Em estudos animais, verificaram-se alterações específicas da microbiota intestinal recorrendo à administração de prebióticos (derivados da inulina, oligofrutose ou oligossacarídeos arabinoxilano derivados do trigo), através de uma melhoria nas funções de barreira do intestino, sendo essas intervenções consideradas um modelo interessante para tratar alterações reconhecidas da microflora intestinal.^{35,36} Concluiu-se também que este tipo de suplementação introduziu efeitos positivos no que se refere à endotoxemia metabólica, com redução dos níveis de LPS e de inflamação, com melhoria da função da barreira intestinal e da distribuição e localização de ocludina e ZO-1, contribuindo para o aumento dos níveis de *glucagon-like peptide-2* (GLP-2), sugerindo que as alterações benéficas na inflamação através da regulação da microbiota intestinal são conduzidas por um mecanismo que envolve o aumento deste peptídeo. Entre os mecanismos implicados no aumento de GLP-2, inclui-se o aumento na sobre-expressão de pró-glucagon (percursor do GLP-2).⁸ Foi igualmente verificado num estudo pré-clínico, que a administração de prebióticos promoveu não só a manutenção da permeabilidade intestinal, reduzindo a endotoxemia e inflamação, mas também diminuiu o peso corporal e a massa gorda, melhorou a tolerância à glicose e insulinoresistência, o metabolismo lipídico e a sensibilidade à leptina.³⁷

Em estudos clínicos efetuados em indivíduos saudáveis, verificou-se que a ingestão de hidratos de carbono não digeríveis aumentou a saciedade após uma refeição e diminui a necessidade de ingestão de alimentos. Outras séries demonstraram também que a suplementação com oligofrutose foi associada a um aumento na saciedade e diminuição da sensação de fome, relacionando-se estas mudanças na sensação do apetite com o aumento dos níveis de PYY (peptídeo YY) e GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) no plasma.³⁸ Dado que a inativação do recetor de GLP-1 suprime as melhorias na homeostasia da glicose, na obesidade e na DM2, tal demonstra que o GLP-1 desempenha um papel crucial no controlo metabólico.

Metformina e alterações na microbiota intestinal

A metformina, um antidiabético da classe das biguanidas, apresenta como principais mecanismos de ação a supressão da neoglicogénese hepática, o aumento da sensibilidade à insulina e da captação periférica de glicose no músculo esquelético e hepático, principalmente por uma via mediada através da proteína-cinase ativada pela AMP (AMPK), desempenhando assim um papel importante no equilíbrio energético e metabolismo da glicose.³⁹ Estudos recentes revelam que a metformina também regula a gluconeogénese hepática e melhora a hiperglicemia independentemente da via da AMPK,⁴⁰ o que sugere que a melhoria de alterações metabólicas induzida pela metformina, depende de outros fatores. Um dos fatores sugeridos é o efeito sobre o crescimento de *Akkermansia muciniphila*. Estudos efetuados em ratinhos sob dieta com elevado teor de gordura, demonstraram uma redução na quantidade de *A. muciniphila*, que contudo aumentou significativamente sob terapêutica com metformina (seis semanas), tendo-se verificado também um aumento dos níveis de mucina produzida por células caliciformes, sugerindo neste grupo uma melhoria da permeabilidade intestinal.⁴¹

Akkermansia muciniphila – presente e futuro

A *A. muciniphila* constitui uma das bactérias dominantes da camada mucosa intestinal, correspondendo entre 3% a 5% da comunidade microbiana em indivíduos saudáveis. Apesar de ser uma bactéria Gram negativa e apresentar LPS na sua superfície, é dotada de capacidade para aumentar a espessura do muco que reveste o epitélio intestinal, contribuindo para reduzir a endotoxemia e aumentar os níveis de GLP-1 e GLP-2. De facto, verificou-se que a quantidade de *A. muciniphila* se associa a atividade mais elevada das células L-enteroendócrinas isto é, a maior secreção de GLP-1 e GLP-2 porém, os mecanismos subjacentes a esta relação não são absolutamente claros.⁴²

Os resultados obtidos até ao momento sugerem ainda que a presença de *A. muciniphila* viável constitui um mecanismo fundamental para o controlo da renovação do muco, melhorando a função da barreira intestinal e contribuindo para manter a integridade da mucosa, assim como a secreção de peptídeos essenciais à imunidade inata e produzidos nas células de Paneth, como as α -defensinas, lisozima C, fosfolipases, lectina tipo C e lectina antibacteriana *RegIIIy*.⁴³

A ação fisiológica desempenhada por esta bactéria na presença de distúrbios metabólicos e na obesidade permanece em investigação contudo, no estudo pré-clínico efetuado por Everard A *et al*, verificou-se que a quantidade de *A. muciniphila* se encontrava diminuída em ratinhos com DM2 e obesidade, tendo sido também observado que a suplementação prebiótica normalizou a quantidade de *A. muciniphila* nestes, com um perfil metabólico consequentemente melhorado.⁴²

Verificou-se no mesmo estudo que a quantidade de *A. muciniphila* (log10 das bactérias por grama de conteúdo fecal) entre ratinhos obesos e ratinhos magros, era menor no primeiro grupo.

O tratamento através da inoculação de *A. muciniphila* permitiu diminuir a hiperglicemia de jejum através de um mecanismo associado a uma redução de 40% na expressão hepática de glicose-

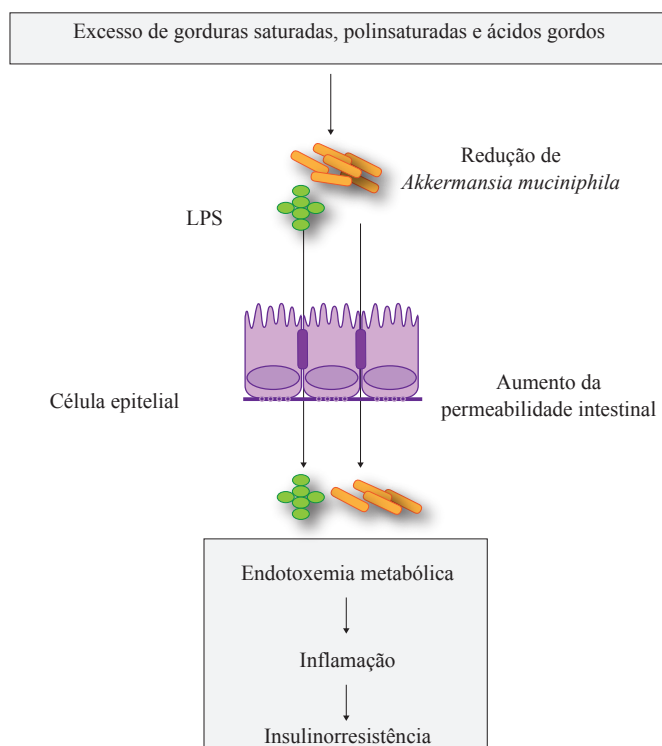


Figura 1. Alterações da microbiota intestinal como indutoras de endotoxemia metabólica e resistência à insulina (Adaptado de Everard A *et al.*, 2013³).

6-fosfatase, sugerindo uma redução ao nível da gluconeogênese, tendo ocorrido ainda uma melhoria no índice de resistência à insulina após o tratamento com *A. muciniphila*. Foi também demonstrado que o tratamento com *A. muciniphila* contribuiu para reverter distúrbios metabólicos induzidos por dietas ricas em gorduras, incluindo o aumento de massa gorda, a endotoxemia metabólica e a insulinoresistência (Fig. 1). Finalmente, verificou-se que para a ocorrência dos efeitos descritos é necessária *A. muciniphila* viável, dado que o tratamento com células mortas não melhora o perfil metabólico ou a espessura da camada mucosa.⁴²

Em resumo, o estudo referido fornece uma visão substancial sobre os intrincados mecanismos de interação entre o hospedeiro e a microbiota intestinal. Estes resultados poderão também proporcionar uma base racional para o desenvolvimento de tratamentos que utilizem este colonizador do muco intestinal para a prevenção ou tratamento da obesidade e dos distúrbios metabólicos associados.

Conclusão

Múltiplas evidências clínicas e experimentais têm revelado uma importante relação entre as alterações específicas da microbiota intestinal e as características associadas à síndrome metabólica. Como tal, o tipo de regime alimentar constitui um componente essencial para a regulação da microflora intestinal, passível de modificar o metabolismo bacteriano, assim como de condicionar alterações ao nível da barreira intestinal.

Verificou-se que a mucosa intestinal, quando sujeita a perturbações da sua organização juncional, constitui o local primordial para a ocorrência de alterações patogénicas que promovem não só

a translocação de LPS para o plasma, conduzindo a inflamação de baixo grau e a subsequentes alterações da homeostasia da glucose e dos lípidos, mas também a absorção facilitada de antígenos, que propiciam alterações estruturais da célula β na DM1.

A utilização de reguladores da microflora intestinal como os probióticos, prebióticos, bactérias específicas como a *Akkermansia muciniphila* e recursos terapêuticos como a metformina, demonstraram resultados encorajadores e abrem portas para a possibilidade de manipulação da microflora entérica como tratamento da diabetes mellitus, da obesidade e de outros distúrbios metabólicos. Contudo, são necessários mais ensaios controlados e randomizados, que demonstrem evidência clínica sólida sobre este tipo de manipulação da microbiota intestinal e sobre os mecanismos envolvidos, permitindo clarificar as implicações dos fatores ambientais presentes e de outros potenciais confundidores.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Referências

1. Delzenne NM, Cani PD. Interaction between obesity and the gut microbiota: relevance in nutrition. *Annu Rev Nutr.* 2011;31:15–31. doi: 10.1146/annurev-nutr-072610-145146.
2. Delzenne NM, Neyrinck AM, Bäckhed F, Cani PD. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7:639–46. doi: 10.1038/nrendo.2011.126.
3. Everard A, Cani PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27:73–83. doi: 10.1016/j.bpg.2013.03.007.
4. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007;56:1761–72.
5. Sun S, Ji Y, Kersten S, Qi L. Mechanisms of inflammatory responses in obese adipose tissue. *Annu Rev Nutr.* 2012;32:261–86. doi: 10.1146/annurev-nutr-071811-150623.
6. Gomes AC, Bueno AA, Souza RG, Mota JF. Gut microbiota, probiotics and diabetes. *Nutrition J.* 2014;13:60. doi: 10.1186/1475-2891-13-60.
7. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:13780–5.
8. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes.* 2008;57:1470–81.
9. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci.* 2010; 107:14691–6. doi: 10.1073/pnas.1005963107.
10. Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science.* 2001; 292:1115–8.

11. Cani PD, Dewever C, Delzenne NM. Crosstalk between the gut microbiota and the endocannabinoid system: impact on the gut barrier function and the adipose tissue. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:50–3. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03866.x.
12. Alhouayek M, Lambert DM, Delzenne NM, Cani PD, Muccioli GG. Increasing endogenous 2-arachidonoylglycerol levels counteracts colitis and related systemic inflammation. *FASEB J.* 2011;25:2711–21. doi: 10.1096/fj.10-176602.
13. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006;444:1027–31. doi: 10.1038/nature05414.
14. Musso G, Gambino R, Cassander M. Obesity, diabetes and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care.* 2010;33:2277–84. doi: 10.2337/dc10-0556.
15. Furet JP, Kong LC, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes.* 2010;59:3049–57. doi: 10.2337/db10-0253.
16. Mehta NN, McGillicuddy FC, Anderson PD, Hinkle CC, Shah R, Pruscino L, et al. Experimental endotoxemia induces adipose inflammation and insulin resistance in humans. *Diabetes.* 2010;59:172–81. doi: 10.2337/db09-0367.
17. Drewe J, Beglinger C, Fricker G. Effect of ischemia on intestinal permeability of lipopolysaccharides. *Eur J Clin Invest.* 2001;31:138–44.
18. Akashi-Takamura S, Miyake K. TLR accessory molecules. *Curr Opin Immunol.* 2008;20:420–5. doi: 10.1016/j.coi.2008.07.001.
19. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature.* 2008;454:428–35. doi: 10.1038/nature07201.
20. Shinozaki S, Choi CS, Shimizu N, Yamada M, Kim M, Zhang T, et al. Liver-specific inducible nitric-oxide synthase expression is sufficient to cause hepatic insulin resistance and mild hyperglycemia in mice. *J Biol Chem.* 2011;286:34959–75. doi: 10.1074/jbc.M110.187666.
21. Ovadia H, Haim Y, Nov O, Almog O, Kovsan J, Bashan N, et al. Increased adipocyte S-nitrosylation targets anti-lipolytic action of insulin: relevance to adipose tissue dysfunction in obesity. *J Biol Chem.* 2011;286:30433–43. doi: 10.1074/jbc.M111.235945.
22. Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, Cullender TC, Mwangi S, Srinivasan S, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science.* 2010;328:228–31. doi: 10.1126/science.1179721.
23. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Koote RS, Bartelsman JF, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology.* 2012;143:913–6. doi: 10.1053/j.gastro.2012.06.031.
24. Lewis K, Lutgendorff F, Phan V, Söderholm JD, Sherman PM, McKay DM. Enhanced translocation of bacteria across metabolically stressed epithelia is reduced by butyrate. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:1138–48. doi: 10.1002/ibd.21177.
25. Vehik K, Dabelea D. The changing epidemiology of type 1 diabetes: why is it going through the roof? *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27:3–13. doi: 10.1002/dmrr.1141.
26. Vaarala O, Knip M, Paronen J, Hämäläinen AM, Muona P, Väättäin M, et al. Cow's milk formula feeding induces primary immunization to insulin in infants at genetic risk for type 1 diabetes. *Diabetes.* 1999;48:1389–94.
27. Murri M, Leiva I, Gomez-Zumaquero JM, Tinahones FJ, Cardona F, Soriguer F, et al. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study. *BMC Med.* 2013;11:46. doi: 10.1186/1741-7015-11-46.
28. Goffau M, Luopajarvi K, Knip M, Honen J, Ruohtula T, Härkönen T, et al. Fecal microbiota composition differs between children with beta-cell autoimmunity and those without. *Diabetes.* 2013;62:1238–44. doi: 10.2337/db12-0526.
29. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia.* 2007;50: 2374–83. doi: 10.1007/s00125-007-0791-0.
30. Amar J, Chabo C, Waget A, Klopp P, Vachoux C, Bermúdez-Humarán LG, 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.* 2011;3:559–72. doi: 10.1002/emmm.201100159.
31. Lee HY, Park JH, Seok SH, Baek MW, Kim DJ, Lee KE, et al. Human originated bacteria, *Lactobacillus rhamnosus* PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1761:736–44. doi: 10.1016/j.bbali.2006.05.007.
32. Sato M, Uzu K, Yoshida T, Hamad EM, Kawakami H, Matsuyama H, et al. Effects of milk fermented by *Lactobacillus gasseri* SBT2055 on adipocyte size in rats. *Br J Nutr.* 2008;99: 1013–7. doi: 10.1017/S0007114507839006.
33. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, Ogawa A, Ikuyama K, Akai Y, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2010; 64:636–43. doi: 10.1038/ejcn.2010.19.
34. Roberfroid M. Prebiotics: the concept revisited. *J Nutr.* 2007;137:830–7. doi: 10.1093/jn/137.3.830S.
35. Pachikian BD, Essaghir A, Demoulin JB, Cattry E, Neyrinck AM, Dewulf EM, et al. Prebiotic approach alleviates hepatic steatosis: Implication of fatty acid oxidative and cholesterol synthesis pathways. *Mol Nutr Food Res.* 2013;57:347–59. doi: 10.1002/mnfr.201200364.
36. Neyrinck AM, Van Hée VF, Piron N, De Backer F, Toussaint O, Cani PD, et al. Wheat-derived arabinoxylan oligosaccharides with prebiotic effect increase satiogenic gut peptides and reduce metabolic endotoxemia in diet-induced obese mice. *Nutr Diabetes.* 2012;2:e28. doi: 10.1038/ntud.2011.24.
37. Everard A, Lazarevic V, Derrien M, Girard M, Muccioli GG, Neyrinck AM, et al. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet induced leptin-resistant mice. *Diabetes.* 2011;60:2775–86. doi: 10.2337/db11-0227.
38. Parnell J, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:1751–9. doi: 10.3945/ajcn.2009.27465.
39. Lee H, Ko G. Effect of metformin on metabolic improvement and gut microbiota. *Appl Environ Microbiol.* 2014;80:5935–43. doi: 10.1128/AEM.01357-14.
40. Foretz M, Hébrard S, Leclerc J, Zarrinpashneh E, Soty M, Mithieux G, et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state. *J Clin Invest.* 2010;120:2355–69. doi: 10.1172/JCI40671.
41. Shin NR, Lee JC, Lee HY, Kim MS, Whon TW, Lee MS, et al. An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut.* 2014;63:727–35. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303839.
42. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110:9066–71. doi: 10.1073/pnas.1219451110.
43. Belzer C, de Vos WM. Microbes inside—from diversity to function: The case of *Akkermansia*. *ISME J.* 2012;6:1449–58. doi: 10.1038/ismej.2012.6.