

Microbiota Intestinal e sua Possível Relação com a Obesidade

Alessandra Rodrigues – Nutricionista, especialista em nutrição clínica pelo GANEP; Mestre em ciências da saúde pela FMUSP e nutricionista colaboradora do grupo de Obesidade e Síndrome Metabólica do HC/FMUSP.

Introdução

Não é novidade que a incidência da obesidade tem aumentado em todo mundo nos últimos anos e, para tanto, diversos tratamentos têm sido propostos.

Chama a atenção o fato de que em uma população de indivíduos com características similares, alguns parecem ser mais suscetíveis ao ganho de peso e à hiperglicemia induzida pela dieta que outros. Com isso, sugere-se que outros mecanismos que não relacionados ao genoma humano estejam envolvidos na fisiopatologia da obesidade.¹

Estudos recentes têm associado a microbiota intestinal ao estado inflamatório que ocorre na obesidade.²

A microbiota intestinal atualmente é considerada um “órgão microbiótico”, uma vez que o corpo humano abriga de 10 a 100 trilhões de microorganismos, o que soma pelo menos 10x o número de células do corpo humano e um genoma 100 a 150x maior que o genoma humano.³

A maior parte dessas bactérias encontra-se no cólon, onde sua concentração é de aproximadamente 10^{10} a 10^{12} UFC/ml. As cepas mais comumente encontradas são Bacteroides, Eubacterium, Bifidobacterium, Fusobacterium, Peptostreptococcus.^{4,5}

A evidência de que a composição da microbiota pode ser diferente em humanos magros e obesos reforçou a hipótese da influência da microbiota na fisiopatologia da obesidade.¹

1 – Composição da Microbiota Intestinal e Obesidade

Em 2005 Ley e colaboradores mostraram em seu estudo que camundongos ob/ob tinham em sua microbiota 50% menos bacterioidetes e maior proporção de firmicutes quando comparados a camundongos magros. Quando estes eram submetidos a dieta para perda de peso, a sua microbiota se tornava muito similar à dos camundongos magros.⁶ Em um estudo posterior se observou comportamento semelhante em humanos.⁷

Backhed e colaboradores demonstraram que camundongos convencionais têm maior quantidade de gordura que camundongos “*germ-free*” (sem microbiota), apesar de terem uma ingestão calórica 30% menor e um metabolismo de repouso maior, o que evidencia um papel importante da microbiota no metabolismo energético desses animais.⁸

Posteriormente, foi demonstrado que a colonização desses camundongos “*germ-free*” com microbiota de camundongos obesos resultava em um aumento significativo da massa gorda, em comparação a uma colonização feita com microbiota de camundongos magros.⁹

Camundongos diabéticos parecem também ter uma composição diferente das bactérias intestinais em comparação a não diabéticos, que possuem menos bacterioidetes.⁴

Ainda são necessários mais estudos para se definir se bacterioidetes

seriam realmente bactérias benéficas ou bactérias ruins; o que se sabe apenas é que existem diferenças entre a composição da microbiota de magros, obesos, diabéticos e não diabéticos.

2 – Influência da Microbiota Intestinal no Metabolismo Energético

Descreveu-se, recentemente, que ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) seriam ligantes fisiológicos dos receptores GPR43 e 41, expressos em diversas células (imune, endócrinas e adiposas). Com isso, os AGCC – considerados, até então, nutrientes indiretos, que apenas forneciam energia para as bactérias intestinais e enterócitos – passaram a ser considerados reguladores do metabolismo energético, da imunidade e da expansão do tecido adiposo, uma vez que estes são capazes de ativar tais receptores que, por sua vez, contribuem para inibição da lipólise e diferenciação dos adipócitos com consequente aumento do tecido adiposo em animais.¹⁰

Camundongos obesos possuem mais genes codificadores de enzimas que quebram polissacarídeos não digeríveis da dieta, além de terem mais produtos de fermentação (AGCC) e menor número de calorias em suas fezes, sugerindo que nestes animais a microbiota contribuiria com extração de calorias adicionais da dieta.⁹ Resultados de outros estudos evidenciaram ainda que camundongos “*germ-free*”, ao serem colonizados, tinham não apenas um aumento da gordura corporal total, apesar de um ingesta calórica menor, mas também passavam a apresentar resistência à insulina.¹⁰

Este aumento de peso e resistência à insulina parece ocorrer em con-

seqüência da extração mais eficiente de energia pela microbiota a partir de fibras não digeríveis, o que gera no hospedeiro um aumento da absorção intestinal de glicose, aumento da glicemia e insulinemia. Esta hipótese é sustentada pelo aumento das enzimas acetil-CoA carboxilase (ACC) e ácido graxo sintase (FAS) e de suas proteínas mediadoras: ChREBP (*carbohydrate responsive element binding protein*) e da SREBP-1 (*sterol responsive element binding protein*), observado nos camundongos “*germ free*” após a sua colonização.¹¹ Tais enzimas realizam *de novo* lipogênese hepática e são responsáveis pelo aumento de triglicérides hepáticos.

Em resumo, estes estudos trazem evidências de que a microbiota intestinal participaria da digestão de polissacarídeos, aumentando a quantidade de glicose no fígado e, portanto, a lipogênese.¹¹

Mas vale ressaltar que nem todos os tipos de fibras têm a capacidade de gerar aumento da massa gorda, pois a suplementação de carboidratos com propriedades prebióticas, como inulina, mostrou não aumentar, mas reduzir a massa gorda tanto em animais como em humanos.¹¹

3- Influência da Microbiota Intestinal nas Inflamações de Baixo Grau

Além de maior quantidade de gordura corporal, camundongos colonizados parecem também ter mais marcadores inflamatórios (IL-1, TNF- α , MCP-1, IL-6), maior intolerância à glicose e resistência à insulina, em comparação aos camundongos “*germ free*”.⁸ O mesmo parece ocorrer em animais com dietas ricas em gorduras e pobres em fibras (“*western diets*”).

Para ligar esse tipo de dieta às in-

flamações de baixo grau, se propôs que esse tipo de alimentação gera uma alteração negativa da microbiota intestinal, com um aumento das bactérias gram negativas, que possuem como componente de sua membrana uma substância chamada LPS (lipopolissacarídeos bacterianos) e redução de bactérias boas (*Bifidobacterias*), o que acarreta alteração da permeabilidade intestinal. Com isso ocorre maior absorção da LPS, o que caracteriza um quadro de endotoxemia metabólica, e esta, ao se ligar ao complexo CD14 e TLR4 (*toll like receptor 4*) das células imunes inatas, funcionaria como um gatilho para estimular a secreção de citocinas pró-inflamatórias que contribuem para distúrbios metabólicos.^{11,12}

A favor dessa teoria, contam estudos que encontraram níveis aumentados de LPS em camundongos alimentados com dietas tipo “*western*”, e de outros onde a infusão crônica de LPS em pequenas quantidades gera aumento do tecido adiposo, acompanhado por aumento da resistência da insulina, da glicemia e de fatores inflamatórios.^{11,13}

Em humanos existem também boas evidências, pois indivíduos que possuem dietas “*western*” apresentam endotoxemia e também aumento de fatores inflamatórios como TNF α . Em pacientes diabéticos se observa também maior grau de endotoxemia em comparação a indivíduos normais com mesmo sexo, idade, IMC.¹¹

4 - Microbiota Intestinal Pode Induzir a Regulação de Genes do Hospedeiro que Modulam como a Energia É Gasta e Armazenada

A presença da microbiota parece ser

capaz de inibir a produção de *Fasting-Induced Adipose Factor* (FIAP) no intestino, que por sua vez é quem controla a atividade da lipase lipoprotéica (LPL).¹¹

Um estudo com animais mostrou que 14 dias após a colonização de camundongos GF, estes passavam a apresentar um aumento em torno de 2/3 das concentrações de triglicérides hepáticos, acompanhado por um aumento da expressão de enzimas, como ACC e FAZ, e de suas proteínas mediadoras, que seriam responsáveis pelo aumento de peso e tecido adiposo nesses animais. Além disso, se observou um aumento da expressão de LPL em diversos tecidos desses animais e uma redução de FIAP apenas no intestino.¹¹

Um estudo posterior mostrou, ao comparar animais sem microbiota e animais com microbiota, que os níveis de FIAP eram menores nos animais com microbiota, e que essa alteração novamente ocorria apenas no intestino e era acompanhada por aumento de peso, aumento da glicemia e resistência à insulina e redução dos níveis de triglicérides séricos, o que indica maior atividade da LPL.¹⁴

Logo, a microbiota pode afetar os dois lados do balanço energético: como fator que influencia a aquisição de energia dos componentes da dieta e como fator que afeta genes do hospedeiro, que regulam como a energia é gasta e estocada.

5 – Tratamento e Perspectivas

O uso de antibióticos em camundongos parece alterar, significativamente, a microbiota intestinal destes e está associado à grande melhora da endotoxemia metabólica, redução da infiltração de macrófagos, marcadores inflamatórios e estresse oxidativo, melhora da esteatose hepática e

resistência à insulina.^{1,11}

Probióticos são definidos como microorganismos que, em quantidades equilibradas, trazem benefícios à saúde do hospedeiro.⁵

Estudos têm mostrado efeitos positivos do uso de probióticos para desordens metabólicas e regulação do peso corpóreo. Exemplo disso foi o uso da cepa *Lactobacillus gasseri* SBT 2055 (LG2055), que como resultado mostrou efeito positivo na redução de gordura abdominal, sugerindo portanto um efeito benéfico no tratamento de desordens metabólicas.¹⁵

O uso de uma mistura de probióticos VSLno.3 trouxe bons resultados na redução da obesidade induzida por dieta e melhorou esteatose hepática e resistência à insulina, aumentando células “*natural killer*” e reduzindo sinalização inflamatória. A suplementação de *Lactobacillus plantarum strain* N.14 (LP14) foi acompanhada por uma redução no tamanho dos adipócitos em ratos.¹⁶

A suplementação de prebióticos, definidos como compostos não digeríveis, mas fermentáveis, que atuam benéficamente sobre o hospedeiro por estimular seletivamente o crescimento de determinada espécie ou de um número limitado de espécies de bactérias no cólon, parece também ser positiva.¹⁷

A suplementação de FOS (frutoligosacarídeos) gerou melhora na tolerância à glicose, secreção à insulina e normalizou o grau de inflamação, através da redução da endotoxemia, produção de citocinas pró-inflamatórias plasmáticas e no tecido adiposo, provavelmente devido a um aumento das *Bifidobacterium* SSP, que têm efeito protetor sobre a barreira intestinal.³

A suplementação de 16g/dia de

inulina parece promover saciedade e reduzir apetite e ingestão calórica em torno de 10%; já a suplementação de 20g deste mesmo prebiótico foi associada, em outro estudo, ao aumento das concentrações de GLP1/PYY e à mudanças no apetite.^{3,18}

Vale ressaltar que a suplementação de fibras dietéticas não fermentáveis não é eficaz para os efeitos descritos, sendo estes efeitos atribuídos exclusivamente a fibras prebióticas.³

A relação entre microbiota e obesidade esta cada vez mais clara, mas ainda existem muitos mecanismos a serem esclarecidos e estudos são necessários para comprovação do efeito dos pró/prebióticos e, até mesmo, de antibióticos como coadjuvantes no tratamento da obesidade/DM/SM. O principal desafio, atualmente, está em identificar bactérias benéficas que ajudem no controle da obesidade e desordens metabólicas relacionadas. ●

Referências Bibliográficas

1. Tsukumo MD, Carvalho MB, Carvalho-Filho MA, Saad MJA. Translational research into gut microbiota: new horizons in obesity treatment. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53/2.
2. Cani PD, Delzonze NM. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. *Curr Opin Nutr Metab Care*, 2007; 10(6):729-34.
3. Cani PD, Delzenne NM. The gut microbiome as therapeutic target. *Pharmacology & Therapeutics*. 2011; 130: 202–212.
4. DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, Krajmalnik-Brown R, Decker A, Rittmann B. Gut Microbiota and Its Possible Relationship with Obesity. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(4):460-469.
5. Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruault MC, Cummings JH, Franck A, Gibson GR, Isolauri E, Moreau MC, Roberfroid M, Rowland I. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Br J Nutr*. 1998;80 Suppl 1:S147-71.
6. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(31):1100070-5.

7. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006; 444:21/28.
8. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(44):1571-8.
9. 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(7122):1027-31.
10. Delzenne NM, Cani PD. Interaction between obesity and the gut microbiota: relevance in nutrition. *Annu. Rev. Nutr*. 2011;31:15-31.
11. Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Current Pharmaceutical Design*. 2009;15:1546-1558.
12. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck AM, Fava F, Tuohy MK, Chabo C, Waget A, Delme E, Cousin B, Sulpice T, Chamontin B, Ferrière J, Tanti J, Gibson G, Casteilla L, Delzenne NM, Alessi MC, Burcelin R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007; 56:1761-1772.
13. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, Burcelin R. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008;57: 1470-81.
14. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *PNAS*. 2007; 104(3): 979–984.
15. Y Kadooka, M Sato, K Imaizumi, A Ogawa, K Ikuyama, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2010 ; 64: 636–643.
16. Takemura N, Okubo T, Sonoyama K. *Lactobacillus plantarum strain* No.14 reduces adipocyte size in mice fed high-fat diet. *Experimental Biology and Medicine* 2010; 235:849–856.
17. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyle L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, Wolvers D, Watzl B, Szajewska H, Stahl B, Guarner F, Respondek F, Whelan K, Coxam V, Davicco MJ, Léotoing L, Wittrant Y, Delzenne NM, Cani PD, Neyrinck AM, Meheust A. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr*. 2010;104 Suppl 2:S1-63.
18. Sanz Y, Santacruz A, Gauffin P. Probiotics in the defence and metabolic balance of the organism: Gut microbiota in obesity and metabolic disorders. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2010; 69: 434–441.