

## A INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL NA PATOGÊNESE DO DIABETES MELLITUS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

CÁSSIA TAIANE VIANA MORAES<sup>1</sup>; NATHÁLIA ALINE PEREIRA DE SOUZA<sup>2</sup>;  
MARIA MILENA GUIMARÃES VASCONCELOS<sup>3</sup>; SAELEN CRISTINA  
FERREIRA DE SOUZA<sup>4</sup>; CAMILA PINHEIRO PEREIRA<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Centro Universitário Fametro-Unifametro; cassia.moraes@aluno.unifametro.edu.br;

<sup>2</sup>Centro Universitário Fametro-Unifametro; natha\_aline@hotmail.com;

<sup>3</sup>Centro Universitário Fametro-Unifametro; milena.guimaraes590@gmail.com;

<sup>4</sup>Centro Universitário Fametro-Unifametro; saellen.sousa@aluno.unifametro.edu.br;

<sup>5</sup>Centro Universitário Fametro-Unifametro; camila.pereira@professor.unifametro.edu.br.

Área Temática: NUTRIÇÃO CLÍNICA

### RESUMO

**Introdução:** A microbiota intestinal é um conjunto de microrganismos que formam um sistema estruturado, como qualquer órgão, que realizam interações com seu hospedeiro. Uma microbiota equilibrada parece ser essencial para a manutenção de um estado saudável, e seu desequilíbrio está associado a inúmeras doenças, incluindo o diabetes mellitus. **Objetivo:** Revisar sobre a influência da microbiota intestinal na patogênese do diabetes mellitus e investigar as implicações dessa modulação no risco e manejo da doença. **Métodos:** Foi realizado um levantamento em português e inglês, nas bases de dados Public/Publisher MEDLINE (PUBMED) e Biblioteca virtual em saúde (BVS), com um corte temporal de 2016 a 2021, utilizando os descritores: “Microbiota Intestinal” (*Gut Microbiota*), “Diabetes Mellitus” (*Diabetes Mellitus*) e “Patogênese” (*Pathogenesis*), consistindo na análise 20 artigos científicos, em que 8 foram utilizados, tendo como critérios de inclusão estudos que relacionassem as alterações na microbiota intestinal na patogênese do diabetes mellitus. **Resultados:** A microbiota intestinal é alterada em pacientes diabéticos, com um aumento de bactérias patogênicas quando comparados à indivíduos saudáveis. A utilização de pró e prebióticos, mostrou-se ser um tratamento em potencial para o diabetes mellitus, podendo melhorar o controle glicêmico. A metformina e fórmula de ervas chinesas foram associadas à melhora do diabetes mellitus tipo 2. **Considerações finais:** De acordo com os estudos, comprovou-se a relevância do desequilíbrio microbiótico nas desordens metabólicas, podendo contribuir para o diabetes mellitus. Tais investigações podem comprovar evidentemente que o tratamento através do microbioma intestinal pode ser uma via na redução dos riscos e possível terapia para pacientes.

**Palavras-chave:** Microbiota Intestinal; Diabetes Mellitus; Patogênese.

## INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal (MI) é um conjunto de microrganismos que formam um sistema estruturado, como qualquer órgão, que realizam interações com seu hospedeiro (MARTEAU; DORÉ., 2017). A composição da microbiota de um indivíduo depende principalmente de fatores relacionados a aspectos ambientais, hereditariedade, hábitos alimentares e o uso contínuo de medicamentos, em especial, os antibióticos. O aleitamento materno é outro fator importante para compor a microbiota intestinal, já que ele pode auxiliar no estímulo do desenvolvimento de bifidobactérias, microrganismos essenciais para manutenção e equilíbrio da microbiota (CUPPARI, 2019).

Em condições saudáveis, esses microrganismos benéficos como os lactobacilos e as bifidobactérias ajudam a manter o equilíbrio do ambiente, exercendo as seguintes atividades: Competição por nutrientes com bactérias patogênicas o que inibe o crescimento dessas bactérias, produção de antimicrobianos e ativação das respostas imune e inflamatória, essas bactérias benéficas são denominadas de probióticos. Uma das importantes funções da microbiota é síntese de vitaminas e a produção dos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), a partir da fermentação de resíduos alimentares, em especial, as fibras. Quando o alimento apresenta um ingrediente que resiste à digestão pelas enzimas e chega ao intestino favorecendo o crescimento dos probióticos, esse alimento é chamado de prebiótico (CUPPARI, 2019).

Acredita-se que há cerca de 1 a 2 kg de microrganismos no intestino humano, que contêm > 150 vezes mais genes do que o próprio genoma humano, a MI continua a se desenvolver ao longo da infância e adolescência e torna-se mais estável (PATTERSON *et al.*, 2015). O equilíbrio da microbiota parece ser essencial para a manutenção de um estado saudável, e vários relatórios têm mostrado que um estado de disbiose é frequentemente associado a doenças hepáticas, obesidade, diabetes, doenças cardiovasculares, dentre outras (BLOTTIÈRE, 2017).

Estudos recentes sugeriram que a composição da MI pode desencadear o diabetes mellitus (DM), fatores como estilo de vida, aumento da ingestão de alimentos ricos em gordura e açúcar e genética do hospedeiro podem levar ao DM. A prevalência mundial de diabetes está constantemente aumentando e se tornou uma grande preocupação, com várias implicações para a saúde pública, economia e bem-estar social (SALGAÇO *et al.*, 2019). Segundo a Sociedade

**VIII JORNADA DE NUTRIÇÃO**  
**CURSO DE NUTRIÇÃO UNIFAMETRO**

Brasileira de Diabetes (SBD), o DM é caracterizado como um distúrbio metabólico devido a falhas na produção ou ação do hormônio insulina. Em 2019, A Federação Internacional de Diabetes (IDF) em seus estudos epidemiológicos afirmou que aproximadamente 463 milhões de adultos (20-79 anos) viviam com diabetes, e fez novas projeções que em 2045, esse número aumentará para 700 milhões.

Diversos estudos já investigam a interação da diversidade da microbiota intestinal e o estado diabético, com isso, a dieta e a administração de probióticos atualmente representam o meio mais eficaz e seguro de alterar seletivamente o microbioma intestinal com a intenção de melhorar a saúde do hospedeiro (PATTERSON *et al.*, 2015). Pensando nisso, a presente revisão busca coletar dados sobre a modulação da microbiota intestinal na patogênese do diabetes mellitus e investigar as implicações dessa modulação no risco e manejo da doença.

## **METODOLOGIA**

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa, desenvolvido a partir de um levantamento nas bases de dados eletrônica Public/Publisher MEDLINE (PUBMED) e Biblioteca virtual em saúde (BVS). O estudo foi realizado no período de outubro a novembro de 2021, consistindo na análise 25 artigos científicos, em que 8 foram utilizados, publicados no período de 2016 a 2021, tendo como critérios de inclusão estudos que relacionassem as alterações na microbiota intestinal na patogênese do diabetes mellitus. Quanto aos critérios de exclusão, foram: editoriais, carta do editor, revisões de literatura e artigos repetidos entre as bases de dados. Os seguintes termos foram cruzados no idioma português e inglês com os seguintes descritores: “Diabetes Mellitus” (*Diabetes Mellitus*), “Microbiota Intestinal” (*Gut Microbiota*), “Patogênese” (*Pathogenesis*). Uma busca manual adicional também foi realizada pelas sugestões de “artigos relacionados” das próprias bases de dados.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Vários estudos apontam uma alta prevalência da associação entre as comunidades microbianas com a patogênese de diversos distúrbios metabólicos, como por exemplo, o Diabetes Mellitus (DM), desempenhando assim, um papel importante nas disfunções metabólicas associadas. Um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado avaliou o efeito hipoglicêmico e a regulação da microbiota intestinal provocada pela berberina e *Bifidobacterium* e os prováveis efeitos benéficos de sua combinação, em 300 pacientes recém-

**VIII JORNADA DE NUTRIÇÃO**  
**CURSO DE NUTRIÇÃO UNIFAMETRO**

diagnosticados com hiperglicemia. Os participantes foram designados de forma aleatória em 4 grupos durante 16 semanas de tratamento: berberina (Be), Bifidobacterium (Bi), berberina e Bifidobacterium (BB) e grupo placebo. Foram observadas reduções significativas de glicose plasmática em jejum nos grupos Be e BB quando comparado com o grupo placebo. Esse estudo demonstrou que a berberina pode regular a estrutura e função da microbiota intestinal humana, e o Bifidobacterium possui potencial de elevar o efeito hipoglicêmico da berberina (MING *et al.*, 2021).

Um ensaio clínico randomizado realizado por Tong e Xiaolin *et al.* (2018), testou a hipótese de que a alteração da microbiota intestinal pode estar incluída na melhora do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) com hiperlipidemia, por meio de metformina e uma fórmula fitoterápica projetada especificamente à base de ervas chinesas. Neste estudo, foi avaliado o papel da microbiota intestinal durante as melhorias na hiperglicemia e hiperlipidemia, onde 450 pacientes com DM2 e hiperlipidemia foram aleatoriamente nomeados para o grupo tratado com os medicamentos. Após 12 semanas de tratamento, 100 pacientes foram selecionados aleatoriamente em cada grupo e avaliados quanto à melhora clínica. O estudo sugeriu que a metformina e a fórmula de ervas chinesas podem melhorar DM 2 com hiperlipidemia através do enriquecimento de bactérias benéficas, como *Blautia* e *Faecalibacterium* spp, melhorando consideravelmente os níveis de glicose e lipídios no sangue. Um outro estudo realizado por HO, Josephine *et al.* (2019), determinou o efeito dos prebióticos no controle glicêmico, na microbiota intestinal e na permeabilidade intestinal em crianças e jovens entre 8 e 17 anos de idade com Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), por meio de um ensaio randomizado, controlado por placebo, utilizando placebo ou inulina enriquecida com oligofrutose prebiótica por 12 semanas onde 38 pacientes completaram o estudo. O estudo demonstrou que houve uma melhora na permeabilidade intestinal no grupo prebiótico e que a suplementação com prebióticos, principalmente a inulina enriquecida com oligofrutose, mostrou-se ser um tratamento potencialmente novo, barato e com baixo risco para DM1, podendo melhorar o controle glicêmico. Consistentes com esses achados, o estudo de Huang e Yun *et al.* (2018), investigou se a disbiose microbiana está relacionada com o Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) e explorou a associação entre a composição do microbioma intestinal e os dados clínicos em 10 indivíduos saudáveis e 12 pacientes com DM1 com idades entre 12 e 33 anos. Foram coletadas amostras fecais para extração de DNA e sequenciamento de 16S rRNA, seguido de análises da composição da microbiota intestinal. Observou-se que houve diferenciação entre as

**VIII JORNADA DE NUTRIÇÃO**  
**CURSO DE NUTRIÇÃO UNIFAMETRO**

comunidades bacterianas entre os dois grupos. As análises demonstraram que as abundâncias de *Faecalibacterium* foram negativamente associadas com os níveis de HbA1c, sugerindo que os pacientes com DM1 possuem microbiota intestinal diferenciada, quando comparada com indivíduos sem a doença, definidas pelo aumento da razão Bacteroidetes / Firmicutes, relação negativa da abundância de *Faecalibacterium* com HbA1c e positiva da abundância de *Bacteroides* com a presença de autoanticorpos.

Chen e Pei-chi *et al.* (2019) analisaram a composição da microbiota intestinal fecal e sua associação com os parâmetros clínicos específicos em pacientes diabéticos recém-diagnosticados e em controles saudáveis. Foram incluídos no estudo 50 pacientes diagnosticados recentemente com diabetes tipo 2 e 50 participantes sem a doença do controle, onde foram coletadas amostras fecais, amostras de sangue e diários alimentares dos pacientes diabéticos antes e 3 meses após o início do tratamento, assim como também foram coletadas as amostras do grupo controle sem a doença. A microbiota intestinal foi definida pela análise de RNA ribossômico 16S utilizando reação em cadeia da polimerase quantitativa. A quantidade de *Lactobacillus fecal*, *C. coccoides* e *C. leptum* foi consideravelmente distinto entre os pacientes com diabetes tipo 2 e os controles saudáveis, sendo o *C. coccoides* e *C. leptum* relacionados de forma negativa com os parâmetros diabéticos. Além disso, os pacientes com diabetes tiveram uma redução substancial na presença de *C. coccoides* e *C. leptum* após 3 meses de tratamento em comparação com o anterior ao tratamento. Um outro estudo realizado por Sedighi *et al.* (2017) demonstrou, por meio de um estudo de caso controle, em 36 indivíduos adultos (18 pacientes com diagnóstico de DM2 e 18 pessoas saudáveis), que as quantidades de bactérias foram significativamente diferentes entre pacientes com DM2 e indivíduos saudáveis. Observou-se que os pacientes com DM tipo 2 possuem níveis elevados de *Lactobacillus*, enquanto os do grupo controle sem a doença mostraram aumento de *Bifidobacterium*. Destacando-se a ligação entre o DM2 e a variação da composição na flora intestinal. Um outro estudo com 561 indivíduos, observou que um fator importante para esse contexto é o desequilíbrio de nutrientes no organismo, pois ao afetar o microbiota intestinal pode influenciar o desenvolvimento do Diabetes Mellitus tipo 2. Esse estudo demonstrou que parâmetros distintos de medição, como IMC, idade, lipídios no sangue, pressão arterial e consumo de nutrientes na alimentação foram associados à composição do microbiota intestinal (NULI; REBIYA *et al.*, 2019).

Evidências recentes indicam que, além do microbioma intestinal, o microbioma

VIII JORNADA DE NUTRIÇÃO  
CURSO DE NUTRIÇÃO UNIFAMETRO

sanguíneo também desempenha um papel importante no Diabetes Mellitus (DM), foi o que demonstrou um estudo de caso-controle aninhado realizado recentemente por Qiu *et al.* (2019), onde foram selecionados 50 casos de DM2 incidentes e 100 controles sem a doença. Esse estudo demonstrou que o micróbio *Sediminibacterium* está relacionado a um risco maior de desenvolvimento de DM tipo 2 [Odd ratio (OR) = 14,098, IC 95%: 1,358- 146,330] em contrapartida ao Micróbio *Bacteroides* no sangue que possui um risco diminuído de DM tipo 2 (OR = 0,367, IC 95%: 0,151-0,894).

### CONSIDERAÇÕES FINAIS/CONCLUSÃO

De acordo com os estudos, comprova-se a relevância em que as desordens metabólicas podem contribuir para o diabetes mellitus, enquanto o microbioma intestinal pode contribuir positivamente quanto negativamente na saúde desses indivíduos. A desordem de nutrientes pode acarretar em danos ao equilíbrio desta microbiota intestinal. Medicamentos como a metformina e uma combinação de ervas chinesas comprovou uma melhora na DM 2 com hiperlipidemia através do enriquecimento de bactérias benéficas associados com o estilo de vida destes indivíduos. O uso de probióticos auxilia contra a permeabilidade intestinal, ou seja, estes compilados de estudos comprovam a eficiência para a melhoria no tratamento da diabetes mellitus.

Estas investigações podem comprovar de forma clara e evidente que o tratamento através do microbioma intestinal é eficaz e seguro podendo ser uma via na redução dos riscos e possível terapia para pacientes em risco ou já diabéticos.

### REFERÊNCIAS

BLOTTIÈRE H.M. A microbiota intestinal e a obesidade. In: Romieu I, Dossus L, Willett WC, editores. **Balanço de energia e obesidade**. Lyon (FR): Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer; 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565809/> Acesso em: 20 nov. 2021.

CHEN, Pei-Chi; CHIEN, Yi-Wen; YANG, Suh-Ching. The alteration of gut microbiota in newly diagnosed type 2 diabetic patients. **Nutrition**, v. 63, p. 51-56, 2019.

CUPPARI, L. **Nutrição clínica no adulto**. 4. ed. São Paulo: Manole, 2019.

DIRETRIZ DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, **SBD 2019 – 2020**/ Organização José Edigio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. São Paulo: Clannad; 2019.



VIII JORNADA DE NUTRIÇÃO  
CURSO DE NUTRIÇÃO UNIFAMETRO

HO, Josephine et al. Effect of prebiotic on microbiota, intestinal permeability, and glycemic control in children with type 1 diabetes. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 104, n. 10, p. 4427-4440, 2019.

HUANG, Yun et al. Gut microbiota profiling in Han Chinese with type 1 diabetes. **diabetes research and clinical practice**, v. 141, p. 256-263, 2018.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **Atlas de diabetes IDF**. 9. ed. 2019. Disponível em: < <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html> >. Acesso em: 20 nov. 2021.

MARTEAU.P; DORÉ.J. **Disbiose**. v.2. p. 2591-2599. 5ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2017.

MING, Jie et al. Effectiveness and safety of Bifidobacterium and berberine in human hyperglycemia and their regulatory effect on the gut microbiota: a multi-center, double-blind, randomized, parallel-controlled study. **Genome Medicine**, v. 13, n. 1, p. 1-14, 2021.

NULI, Rebiya et al. Integrative analysis toward different glucose tolerance-related gut microbiota and diet. **Frontiers in endocrinology**, v. 10, p. 295, 2019.

PATTERSON, Elaine et al. Gut microbiota, obesity and diabetes. **Postgraduate Medical Journal**, v. 92, n. 1087, p. 286-300, 2016.

QIU, Jing et al. Association between blood microbiome and type 2 diabetes mellitus: A nested case-control study. **Journal of clinical laboratory analysis**, v. 33, n. 4, p. e22842, 2019.

SALGAÇO, Mateus Kawata et al. Relationship between gut microbiota, probiotics, and type 2 diabetes mellitus. **Applied microbiology and biotechnology**, v. 103, n. 23, p. 9229-9238, 2019.

SEDIGHI, Mansour et al. Comparison of gut microbiota in adult patients with type 2 diabetes and healthy individuals. **Microbial Pathogenesis**, v. 111, p. 362-369, 2017.

TONG, Xiaolin et al. Structural alteration of gut microbiota during the amelioration of human type 2 diabetes with hyperlipidemia by metformin and a traditional Chinese herbal formula: a multicenter, randomized, open label clinical trial. **MBio**, v. 9, n. 3, p. e02392-17, 2018.