

VIII JORNADA DE NUTRIÇÃO
CURSO DE NUTRIÇÃO UNIFAMETRO

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

**CÁSSIA TAIANE VIANA MORAES¹; NATHÁLIA ALINE PEREIRA DE SOUZA²;
MARIA MILENA GUIMARÃES VASCONCELOS³; SAELLEN CRISTINA FERREIRA DE SOUZA⁴; CAMILA PINHEIRO PEREIRA⁵**

¹Centro Universitário Fametro-Unifametro; cassia.moraes@aluno.unifametro.edu.br;

²Centro Universitário Fametro-Unifametro; natha_aline@hotmail.com;

³Centro Universitário Fametro-Unifametro; milena.guimaraes590@gmail.com;

⁴Centro Universitário Fametro-Unifametro; saellen.sousa@aluno.unifametro.edu.br;

⁵Centro 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.

VIII JORNADA DE NUTRIÇÃO
CURSO DE NUTRIÇÃO UNIFAMETRO

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 micrório *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 Edígio 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.