

A RELAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL COM OBESIDADE E RESISTÊNCIA À INSULINA

Danielle Giovanini Lage¹,
 Gleisson Alisson Pereira de Brito^{1,2}

RESUMO

Introdução: A obesidade é um problema de saúde pública e vem ocorrendo aumento rápido da sua prevalência. Esta doença está associada a diversas morbidades, como síndrome metabólica, diabetes e doenças cardiovasculares. Adicionalmente, estudos recentes levantam a hipótese de que a obesidade pode estar relacionada com alterações da flora intestinal. Neste sentido, dois filos principais de bactérias (Firmicutes e Bacteroidetes), encontrados no intestino delgado e grosso vêm sendo investigadas. De fato, evidências indicam que desequilíbrio nas proporções destas populações pode levar não apenas a obesidade, mas também à resistência a insulina. **Objetivo:** Analisar a relação das bactérias Firmicutes e Bacteroidetes encontradas na flora intestinal com o aumento de peso e resistência a insulina. **Materiais e métodos:** Revisão bibliográfica a partir de artigos das bases de dados e sites específicos da área da saúde, publicados a partir de 2002. **Revisão de literatura:** Foram avaliadas as relações da microbiota intestinal com a obesidade e resistência a insulina em ratos e humanos. **Conclusão:** A flora intestinal do obeso é diferente a do magro, tanto em humanos como em ratos e esta flora esta relacionada com a obesidade e resistência a insulina. Existem alterações nos filos das bactérias Firmicutes e Bacteroidetes em relação a obesos e magros.

Palavras-chave: Microbiota intestinal; Resistência a insulina; Obesidade; Diabetes.

1-Programa de Pós-Graduação Lato-Sensu do IPGS - Nutrição Clínica e Estética
 2-UFPR, UGF, PUC-PR

ABSTRACT

The relationship of the gut microbiota with obesity and insulin resistance

Introduction: Obesity is a public health problem, being observed rapidly increasing prevalence. This diseases is associated with several comorbidities such as metabolic syndrome, diabetes and cardiovascular disease. Additionally, recent studies have hypostatized that obesity can be related to alterations in the gut microbiome. On this sense, two major bacterial phyla: Firmicutes and Bacteroidetes found in the small and large intestine, have being studied. In fact, evidences have indicated that imbalance in the proportions of these two populations may lead not only obesity but also the insulin resistance. **Objective:** To analyze the interference Firmicutes and Bacteroidetes bacteria found in the gut with the weight gain and insulin resistance. **Materials and methods:** A literature review of articles from the databases and specific sites in the area of health, published since 2002. **Literature review:** We evaluated the relationship between intestinal microbiota with obesity and insulin resistance in rats and humans. **Conclusion:** The gut flora of the obese patient is different from the thin, both in humans and mice and that this is related to obesity and insulin resistance. There are changes in the phyla Firmicutes and Bacteroidetes bacteria compared to obese and thin.

Key words: Gut microbiota; Insulin resistance; Obesity; Diabetes.

E-mail:
 giovanininutricao@gmail.com
 gapbrito@yahoo.com.br

Endereço para correspondência:
 Rua Joaquim Felício, 200 - apto 106
 Sagrada Família - Belo Horizonte - MG
 CEP: 31030-200

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma das doenças crônicas não transmissíveis que mais crescem no mundo (Pistelli e Costa, 2010).

Ela é considerada um problema de saúde pública muito importante devido ao aumento rápido da prevalência e sua alta correlação com comorbidades como síndrome metabólica, diabetes e doenças cardiovasculares (Santacruz e Dalmau, 2009).

Segundo Pistelli e Costa (2010), o desenvolvimento da obesidade nos seres humanos pode ser influenciado pelas proporções relativas de dois filos principais de bactérias da flora intestinal, os Bacteroidetes e as Firmicutes, sugerindo que a atividade metabólica destes microbióticos intestinais facilita a extração e a estocagem das calorias ingeridas.

As Bacteroidetes e Firmicutes são bactérias encontradas no intestino delgado e grosso, especificamente no colon. O filo de bacteroidetes se encontra não só na microbiota intestinal de humanos, mas também em outros animais. A maioria das Firmicutes possuem uma parede celular e deste modo, ao contrário das Bacteroidetes que são gram-negativas, estas são gram-positivas (Pistelli e Costa, 2010).

Todavia, a microbiota intestinal vem sendo considerada um importante fator envolvido na regulação do peso corporal e de doenças associadas à obesidade. O desequilíbrio neste ecossistema intestinal pode levar não só a obesidade, mas também ao desenvolvimento da resistência à insulina (Santacruz e Dalmau, 2009).

A resistência à insulina é apontada como fator-chave na fisiopatologia da síndrome metabólica (SM). A insulina é um hormônio anabólico essencial para a manutenção da homeostase de glicose e do crescimento e diferenciação celular (Carvalho, Zecchin, Saad, 2002).

Tendo em vista os importantes progressos na investigação do funcionamento da flora microbiana, o objetivo desta revisão é verificar a interferência destas bactérias no aumento de peso e desenvolvimento da resistência a insulina.

MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se uma revisão da literatura a partir da seleção de artigos das bases de

dados PubMed (www.pubmed.gov), Scielo (www.scielo.gov.br), American Heart Association (www.ahajournals.org), Bireme (www.bireme.br), American Academy of Neurology (www.neurology.org), Science Direct (www.sciencedirect.com), American Diabetes Association Journals (care.diabetesjournals.org), International Journal of Cardiology (www.elsevier.com), Journal of the American College of Cardiology (content.onlinejacc.org), Vascular Medicine (vmj.sagepub.com).

A pesquisa foi realizada a partir de 2002 utilizando os unitermos gut microbiota, microbiota intestinal, resistência a insulina, insulin resistance, obesity, obesidade, diabetes, diabetes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Microbiota intestinal e obesidade

Estudos recentes têm associado a microbiota intestinal ao estado inflamatório que ocorre na obesidade. A microbiota atualmente é considerada um órgão microbiótico e a evidência de que sua composição pode ser diferente em humanos magros e obesos reforçou a hipótese da influência da microbiota na fisiopatologia da obesidade (Rodrigues, 2010).

Estudos em humanos

Segundo Nadal citado por Santacruz e Dalmau (2009), estudos realizados em adolescentes obesos com uma dieta hipocalórica combinada a atividade física, confirmou a existência de uma relação entre a composição da microbiota intestinal e o peso corporal. Ocorreu um aumento de Bacteroidetes e diminuição de Firmicutes com a perda de peso.

Resultado semelhante pode ser visto em estudo feito por Ley e colaboradores (2006). Foram estudados 12 indivíduos obesos distribuídos aleatoriamente em dois grupos. Um grupo recebeu uma dieta de baixa caloria com restrição de gordura e outro uma dieta com restrição de carboidrato durante um ano. Antes da dieta, os indivíduos obesos tinham pequena proporção de Bacteroidetes e maior de Firmicutes quando comparados à indivíduos magros do grupo controle. Ao longo do período, a quantidade de Bacteroidetes aumentou e os Firmicutes diminuíram, independentemente da dieta. Constatou-se então, que a quantidade aumentada de

Bacteroidetes estava relacionada com a porcentagem de perda de peso corporal e não a quantidade calórica da dieta.

Estudos demonstraram que os principais filos bacterianos Firmicutes e Bacteroidetes são alterados nos obesos em comparação com não obesos. Pessoas obesas mostram um aumento significativo na sua população de Firmicutes e uma diminuição da população de Bacteroidetes. Em outras palavras, a relação entre percentual de Firmicutes e Bacteroidetes na microbiota intestinal é de cerca de 70/20 respectivamente, para os não obesos e até 85/5 para os obesos. O que significa cerca de cinco vezes maior em obesos em comparação com não obesos (Eckburg citado por Correa e Correa, 2009).

Por outro lado, segundo Larsen citado por Esteve, Ricart e Fernández-Real (2011), pacientes obesos com Diabetes tipo 2, mostraram uma diminuição de Firmicutes e uma maior proporção de Bacteroidetes em comparação com pessoas não diabéticas.

Em contrapartida, Duncan e colaboradores (2008), avaliaram a relação entre IMC, perda de peso e a predominância de grupos de bactérias em amostras fecais de pessoas obesas e não obesas. Estes indivíduos foram submetidos a duas dietas diferentes para perda de peso, por quatro semanas. Não foi detectado diferença entre Bacteroidetes nas amostras entre indivíduos obesos e não obesos. No entanto, houve reduções no grupo de Firmicutes em obesos submetidos a dietas hipocalóricas.

Estudos em ratos

Segundo Backhed citado por Esteve, Ricart e Fernandez-Real (2001), camundongos "germ-free" quando são colonizados, possuem um aumento de 60% da gordura corporal total e resistência a insulina, apesar de uma ingestão calórica menor. Este aumento de peso e resistência à insulina parece ocorrer em consequência 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.

Estudos em ratos obesos mostraram uma redução de 50% em Bacteroidetes e um aumento semelhante em Firmicutes. Embora Bifidobacterium não seja um filo predominante no intestino, foi observado uma diminuição destas bactérias, aumento da massa de

gordura corporal e resistência à insulina em consequência de dieta rica em gordura. Estes dados associam a microbiota intestinal com a obesidade e diminuição da sensibilidade à insulina (Ley e colaboradores, 2005).

Turnbaugh e colaboradores (2006) realizaram um estudo com base na microbiota do intestino distal de ratos adultos magros e obesos. A quantidade de Bacteroidetes em ratos obesos foi inferior a 50% em relação a ratos magros enquanto o percentual de Firmicutes foi maior em ratos obesos do que ratos magros.

Em consonância com os resultados de Turnbaugh e colaboradores (2006), outro estudo também analisou a microbiota do intestino distal de ratos adultos magros e obesos, todos alimentados com dieta rica em polissacarídeo. Todos os ratos apresentaram uma redução de 50% de Bacteroidetes e um aumento proporcional de Firmicutes em relação aos ratos magros (Tilg, Moschen e Kaser, 2009).

Adicionalmente, Backhed e colaboradores (2004) analisaram dois grupos de ratos durante período de 8 a 10 semanas. Um grupo foi criado na ausência de qualquer microorganismo e no outro grupo foi introduzido uma microbiota intestinal. Ambos consumiram uma dieta padrão para roedores com 57% de carboidrato e 5% de gordura. Revelou-se que, ratos com microbiota intestinal apresentam 42% de gordura total a mais do que ratos livres de microorganismo. A quantidade de gordura abdominal também foi significativamente maior em ratos com microbiota intestinal.

Resultado semelhante foi encontrado no estudo de Diamant, Blaak e Vos (2010), ao analisarem dois grupos de ratos, sendo um livre de microorganismos e outro grupo com microbiota intestinal introduzindo a mesma ração para ambos os grupos, perceberam que o grupo livre de germes adquiriu menos peso do que o grupo com a microbiota intestinal. Os animais do grupo da microbiota intestinal tornaram-se obesos e desenvolveram resistência à insulina. Além disso, este grupo apresentou alterações nas bactérias firmicutes e bacteroidetes. As bactérias firmicutes apresentaram maior quantidade quando comparadas às do grupo livre de germes, sendo associadas com maior capacidade para extração de calorias dos alimentos.

Musso, Gambino e Cassader (2010) acreditam que a alteração da microbiota é

uma causa e não uma consequência dos hábitos alimentares ou da obesidade. Em seus estudos, perceberam que ratos criados na ausência de microorganismos tinham 40% menos gordura corporal total do que ratos criados convencionalmente.

CONCLUSÃO

Através das pesquisas, pode-se perceber que existe a hipótese de que a flora intestinal do obeso é diferente da flora intestinal do magro, tanto em humanos como em roedores e que esta flora intestinal também está relacionada com a resistência à insulina e a obesidade.

A quantidade de bactérias Firmicutes é maior em obesos em relação a magros, e o perfil inverso é observado para as Bacteroidetes.

Estudos mostram que humanos ou roedores submetidos a dietas, apresentam redução de Firmicutes e aumento de Bacteroidetes.

Mais trabalhos são necessários para estabelecer o papel da microbiota intestinal na obesidade e resistência à insulina.

REFERÊNCIAS

- 1- Backhed, F.; Ding, H.; Wang, T.; Hooper, L. V.; Koh, G. Y.; Nagy, A.; Semenkovich, C. F.; Gordon, J. I. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *PNAS. USA. Vol. 101. Num. 44. 2004. p. 15718-15723.*
- 2- Carnevali, J.B.C.; Zecchin, H.G.; Saad, M.J.A. Vias de sinalização da insulina. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab. São Paulo. Vol. 46. Num. 4. 2002. p. 420.*
- 3- Correa, C. A. G.; Correa, C. H. G. Globesidad y su posible componente infeccioso. *Colombia. Vol. 8. 2009. p.132-142.*
- 4- Diamant, M.; Blaak, E. E.; Vos, W. M. Do nutrient gut microbiota interactions play a role in human obesity, insulin resistance and type 2 diabetes?. *Internacional Assoc for the study of obesity. Europe. Vol. 797. 2010. p. 1-10.*
- 5- Duncan, S. H.; Lobeley, G. E.; Holtrop, G. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int. J. Obesity. USA. Vol. 32. 2008. p. 1720-1724.*
- 6- Esteve, E.; Ricart, W.; Real, J. M. F. Gut microbiota interactions with obesity, insulin resistance and type 2 diabetes: did gut microbiota co-evolve with insulin resistance?. *Nutr metab Care. USA. Vol.14. 2011. p.483-490.*
- 7- Ley, R. E.; Backhed, F.; Turnbaugh, P.; Lozupone, C. A.; Knight, R. D.; Gordon, J. I. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc. Natl Acad Sci. USA. Vol. 102. Num. 31. 2005. p. 11070-11075.*
- 8- Musso, G.; Gambino, R.; Cassader, M. Obesity, diabetes, and gut microbiota. *Diabetes Care. USA. Vol. 33. Num. 10. 2010. p. 2277-2284.*
- 9- Pistelli, G. C.; Costa, C. E. M. Bactérias intestinais e obesidade. *Revista Saúde e Pesquisa. São Paulo. Vol. 3. Num. 1. 2010. p. 115-116.*
- 10- Rodrigues, A. Microbiota intestinal e sua possível relação com a obesidade. *Abeso. São Paulo. Vol. 53. 2011. p. 5.*
- 11- Sanz, Y.; Santacruz, A.; Dalmau, J. Influencia de la microbiota intestinal em la obesidad y las alteraciones Del metabolismo. *Revista Acta Pediatrica Esp. Espanha. Vol. 67. Num. 9. 2009. p. 437-442.*
- 12- Tilg, H.; Moschen, A. R.; Kaser, A. Obesity and the microbiota. *Gastroenterology. Austria. Vol. 136. 2009. p. 1476-1483.*
- 13- Turnbaugh, P. J.; Ley, R. E.; Mahowald, M. A.; Magrini, V.; Mardis, E. R.; Gordon, J. I. Na obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature. USA. Vol. 444. 2006. p. 21-28.*

Recebido para publicação em 29/02/2012
 Aceito em 31/03/2012