

Relações entre o microbioma intestinal e as doenças endócrino-metabólicas





Menu interativo:

Introdução



A microbiota intestinal e a produção de metabólitos envolvidos nos processos fisiológicos



Produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC)



Relação entre a microbiota intestinal e as doenças metabólicas: Resistência à insulina e diabetes *mellitus* tipo 2



Obesidade



Sistema endocanabinóide



Sistema serotoninérgico



Conclusões



Introdução

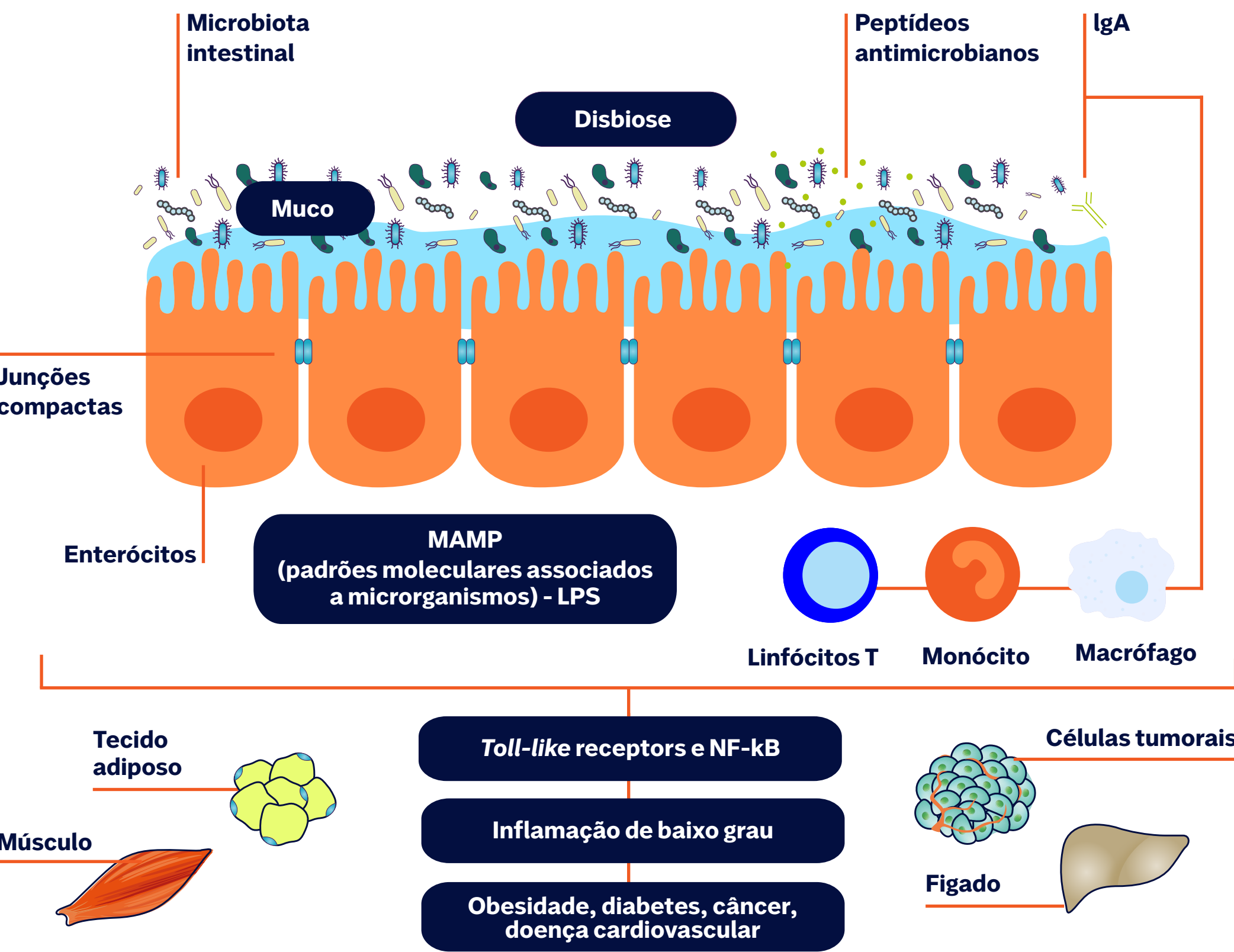
Nos últimos anos, com a crescente acessibilidade aos métodos de sequenciamento genético, muitos avanços ocorreram no entendimento sobre o microbioma humano. Nesse cenário, diversos estudos observacionais e experimentais têm associado o perfil das bactérias intestinais ao surgimento de inúmeras doenças.

Alterações da microbiota intestinal podem cursar com mudança na produção dos metabólitos oriundos da atuação bacteriana, com repercussão sobre diversos processos fisiológicos corporais.

A presença de disbiose intestinal, uma condição caracterizada por redução da diversidade e alteração da composição bacteriana intestinal, tem sido relacionada ao desenvolvimento de doenças sistêmicas, como diabetes *mellitus* tipo 2, obesidade, doença de Alzheimer, autismo, doença inflamatória intestinal, câncer, entre outras (figura 1) (GILBERT *et al*, 2018).

Nesse material, apresentaremos algumas das principais relações entre o microbioma intestinal e as doenças endócrino-metabólicas mais comuns.

Figura 1 - Efeitos sistêmicos da disbiose intestinal



Fonte: Adaptado de Cani PD *et al*, 2018.



A microbiota intestinal e a produção de metabólitos envolvidos nos processos fisiológicos

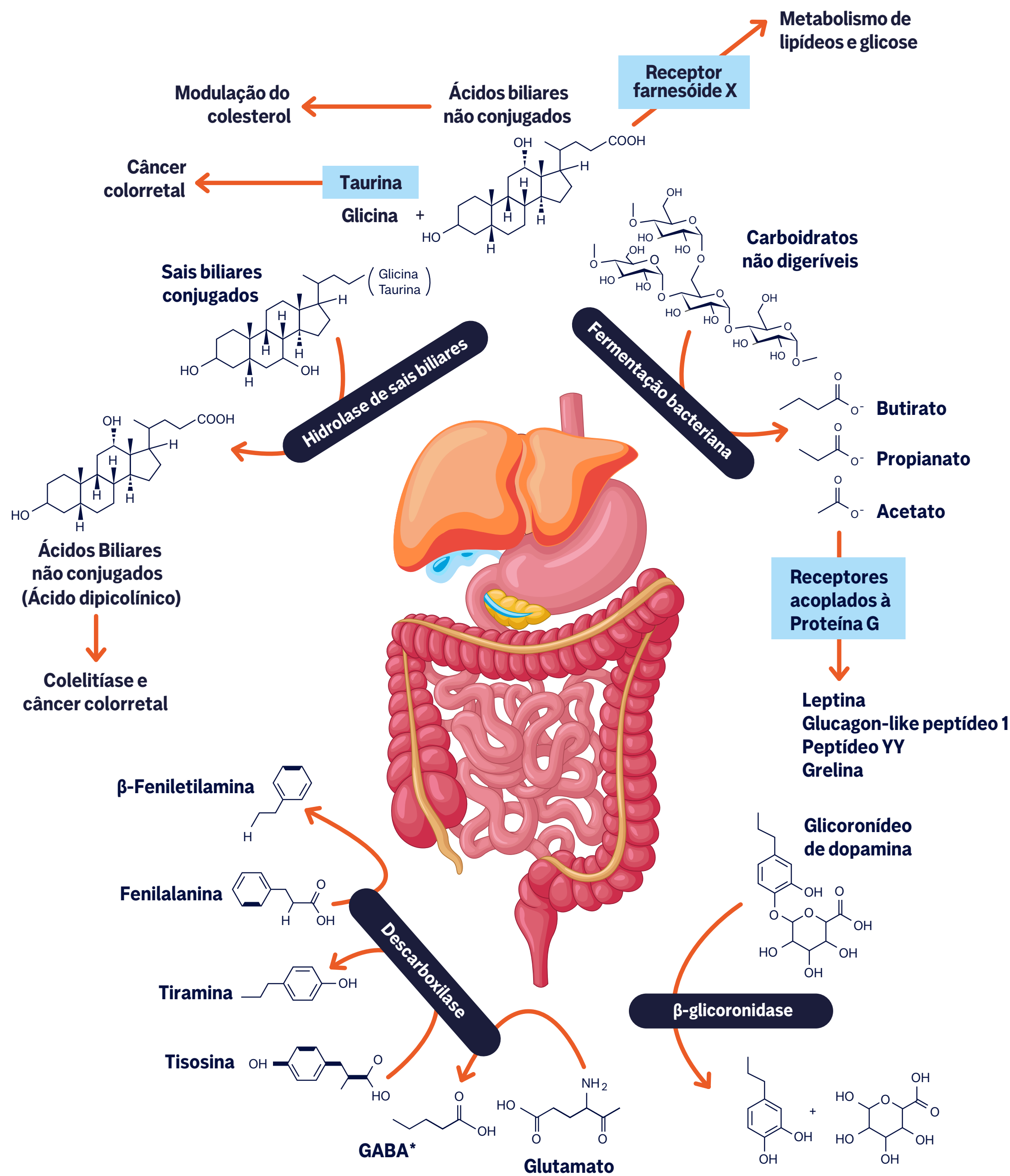
Sabe-se que a microbiota intestinal desempenha um importante papel sobre a homeostasia, seja atuando como agente epigenético ou interagindo com os sistemas imunológico, neurológico, endócrino-meta-

bólico e digestivo, através da produção de moléculas e mediadores envolvidos na regulação das funções fisiológicas. Alguns desses produtos do metabolismo bacteriano e suas funções estão demonstrados no quadro 1 e na figura 2.

Quadro 1 – Principais metabólitos produzidos a partir da atuação das bactérias intestinais.

	Produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) que impactam na produção de hormônios produzidos no intestino, como glucagon-like peptídeo-1 (GLP-1) e peptídeo YY (PYY);
	Produção de metabólitos que regulam a inflamação, o metabolismo da glicose e/ou a homeostase energética;
	Regulação da produção de lipídios bioativos que pertencem ao sistema endocanabinóide;
	Produção de neurotransmissores específicos, como GABA, serotonina e óxido nítrico.

Figura 2 – Metabólitos obtidos a partir da atuação das bactérias presentes na mucosa intestinal.



Legenda: *Ácido gama-aminobutírico
Fonte: Adaptado de Evans JM et al, 2013.



Produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC)

Uma das contribuições mais importantes da microbiota intestinal é a produção de AGCC, como butirato, acetato e propionato. Estas são moléculas relativamente simples, produzidas a partir da fermentação dos hidratos de carbono pelas bactérias intestinais.

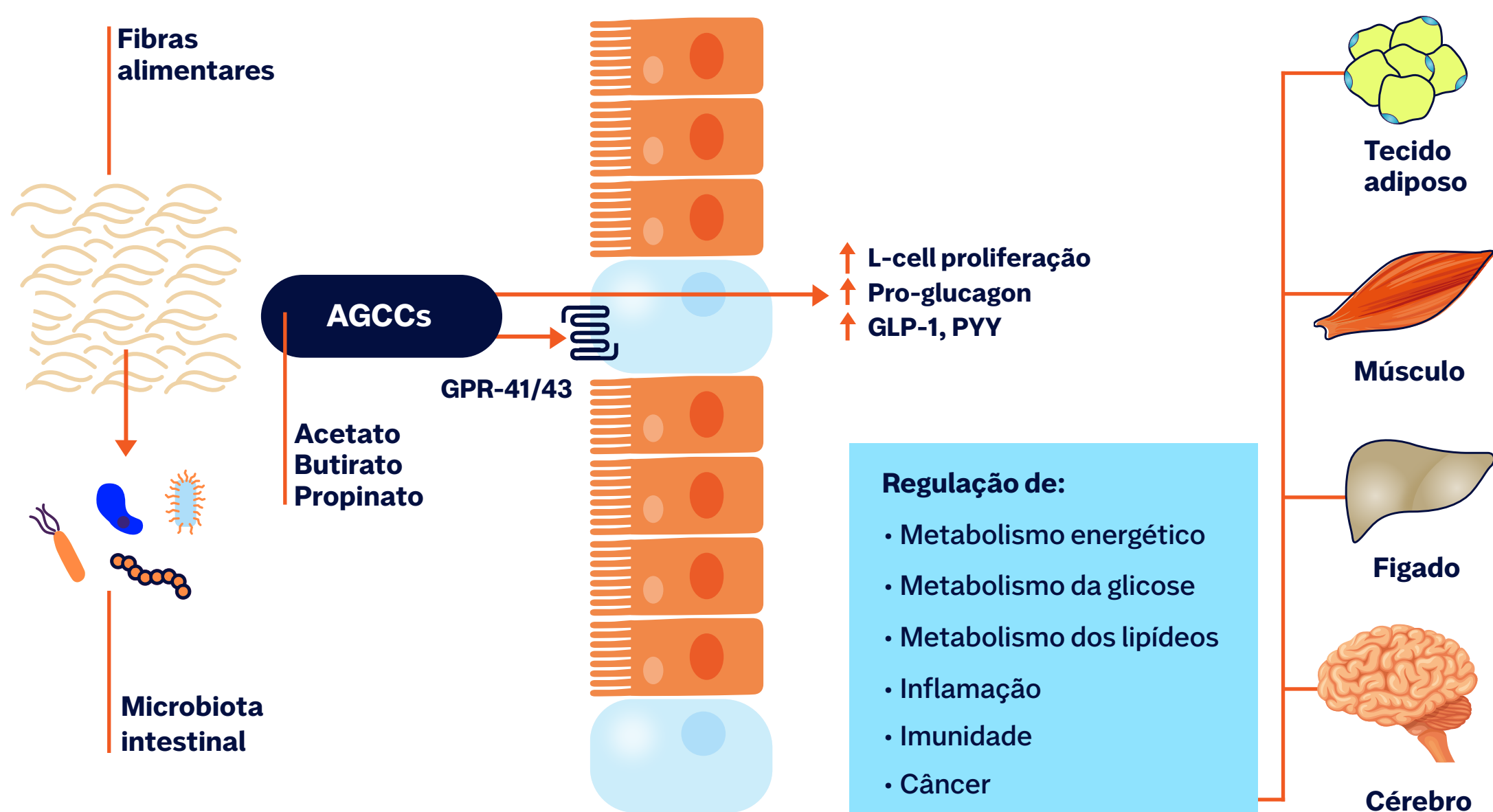
Sabe-se que a digestão dos carboidratos no intestino humano é variável e depende do tipo de carboidrato presente na dieta, se simples ou complexo e rico em fibras. Logo, a produção dos AGCC também pode variar de acordo com o tipo de carboidrato ingerido, sendo maior nos indivíduos com uma dieta rica em fibras.

Embora os AGCC sejam os produtos finais do metabolismo de algumas bactérias, são fonte significativa de energia para as células

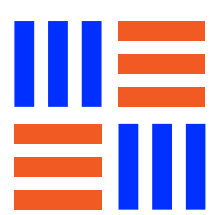
intestinais e promovem o desenvolvimento das junções compactas, que garantem a integridade da barreira intestinal.

Seus efeitos fisiológicos incluem a regulação energética e metabólica, incluindo ação sobre glicose e lipídeos, e a modulação imunoinflamatória. A nível intestinal, os AGCC estimulam a liberação de PYY e 5-hidroxitriptamina (5-HT) no íleo e no cólon. Além disso, os AGCC agem em outros órgãos, como fígado, tecido adiposo, cérebro e músculos. No tecido adiposo, os AGCC estimulam a produção de leptina, hormônio envolvido em uma ampla gama de processos fisiológicos, como comportamento alimentar, reprodução e metabolismo energético (figura 3) (FURNESS *et al.* 2013).

Figura 3 – Produção bacteriana de ácidos graxos de cadeia curta a partir das fibras alimentares (prebióticos) e seus impactos metabólicos.



Fonte: Adaptado de Rastelli ML *et al.*, 2019.



Relação entre a microbiota intestinal e as doenças metabólicas:

Resistência à insulina e diabetes *mellitus* tipo 2

Os hábitos dietéticos contemporâneos, caracterizados pela ingestão de elevada quantidade de carboidratos e pelo consumo de alimentos ultraprocessados, contendo glutamatos e outros aditivos alimentares (emulsificantes, acidulantes, corantes...), têm sido associados a uma mudança no perfil da microbiota intestinal humana, com redução das bactérias produtoras de AGCC. Por outro lado, a ingestão de fibras (prebióticos) está inversamente associada ao risco de diabetes tipo 2 e doenças cardíacas.

A diminuição das bactérias que produzem AGCC e o aumento de proteobactérias (Gram negativas) caracteriza uma condição denominada disbiose intestinal, potencialmente associada a desfechos metabólicos desfavoráveis.

Sabe-se que a diminuição dos AGCC leva à redução da expressão de junções compactas, o que aumenta a permeabilidade intestinal (*leaky gut*). Com isso, os lipopolissacarídeos (LPS) bacterianos – fragmentos das bactérias Gram-negativas – atravessam a mucosa intestinal e são absorvidos para a corrente sanguínea.

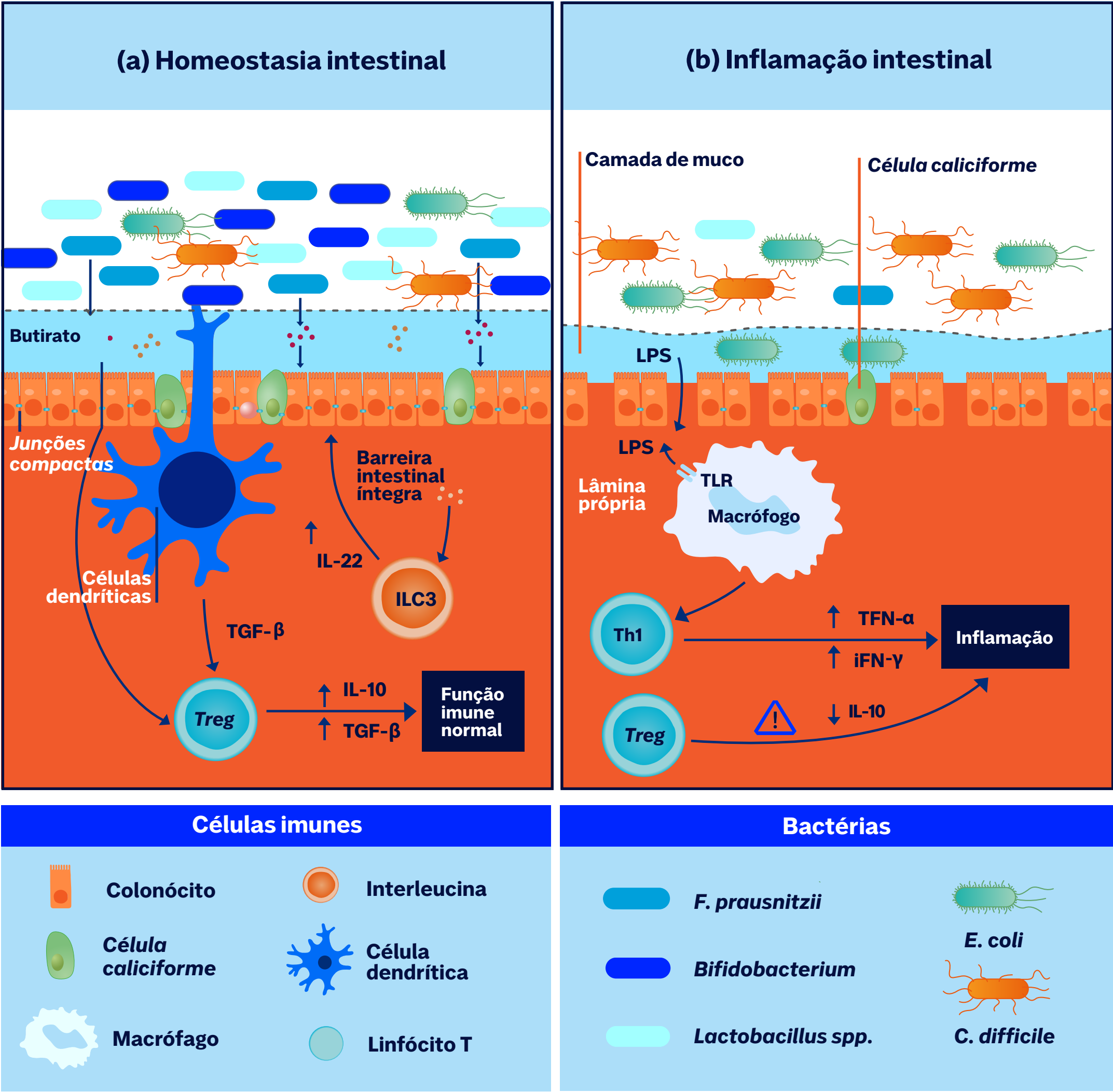
Uma vez na circulação sistêmica, os LPS se ligam a receptores da superfície das células imunológicas presentes no fígado e em outros tecidos, denominados *toll-like-receptors-4* (TLR4), culminando em uma série de reações que resultam na ativação do complexo proteico inflamassoma (figura 4). Tal processo está associado à manutenção de inflamação crônica de baixo grau, levando a um quadro de endotoxemia metabólica que poderá gerar danos hepáticos e sistêmicos (HU *et al.* 2020).

Tabela 1 – Hábitos dietéticos contemporâneos

Dieta Saudável	Dieta padrão ocidental
Rica em fibras e vegetais	Pobre em frutas e vegetais
Rica em fibras / prebióticos	Pobre em fibras / prébióticos
Rica em probióticos / alimentos fermentados	Pobre em probióticos / alimentos fermentados
Rica em vitamina D	Pobre em vitamina D
Adequada em calorias	Altamente calórica

Fonte: Adaptado de Celiberto LS *et al*, 2018.

Figura 4 – Aumento da permeabilidade intestinal ocasionada por uma disbiose intestinal, levando à ativação do inflamassoma.

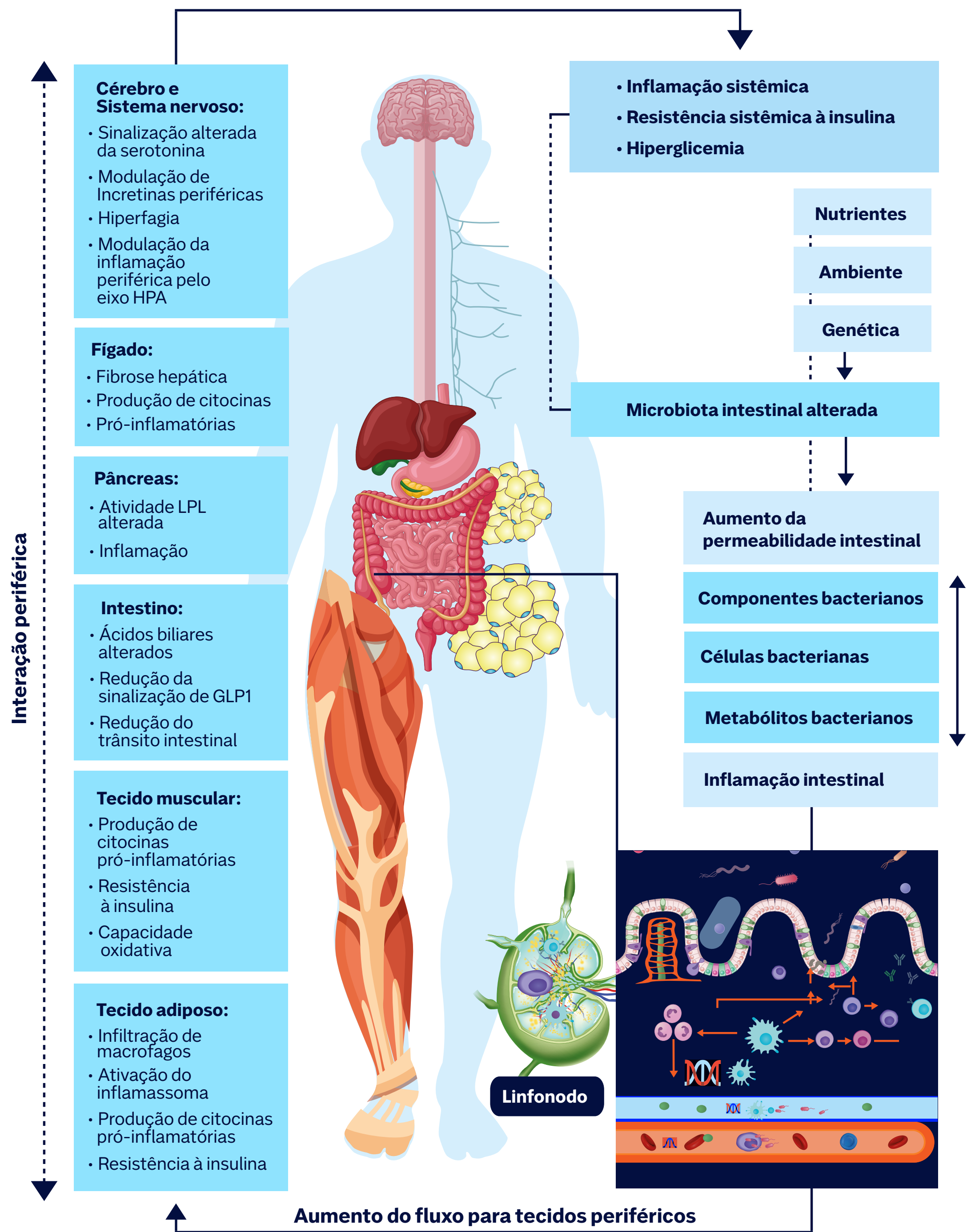


Fonte: Adaptado de Celiberto LS et al, 2018.

A inflamação subclínica a nível hepático promove um estado de lipogênese e fibrose hepática que pode resultar na diminuição na depuração hepática da insulina, assim como no aumento da liberação de hormônios e substâncias associadas à diminuição da

sensibilidade à insulina, como glucagon, citocinas e ácidos graxos livres. Essas alterações favorecem o aparecimento de resistência à insulina e, posteriormente, o desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2 (figura 5).

Figura 5 – Visão sistemática da alteração da microbiota intestinal e desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2.



Fonte: Adaptado de Celiberto LS et al, 2018.



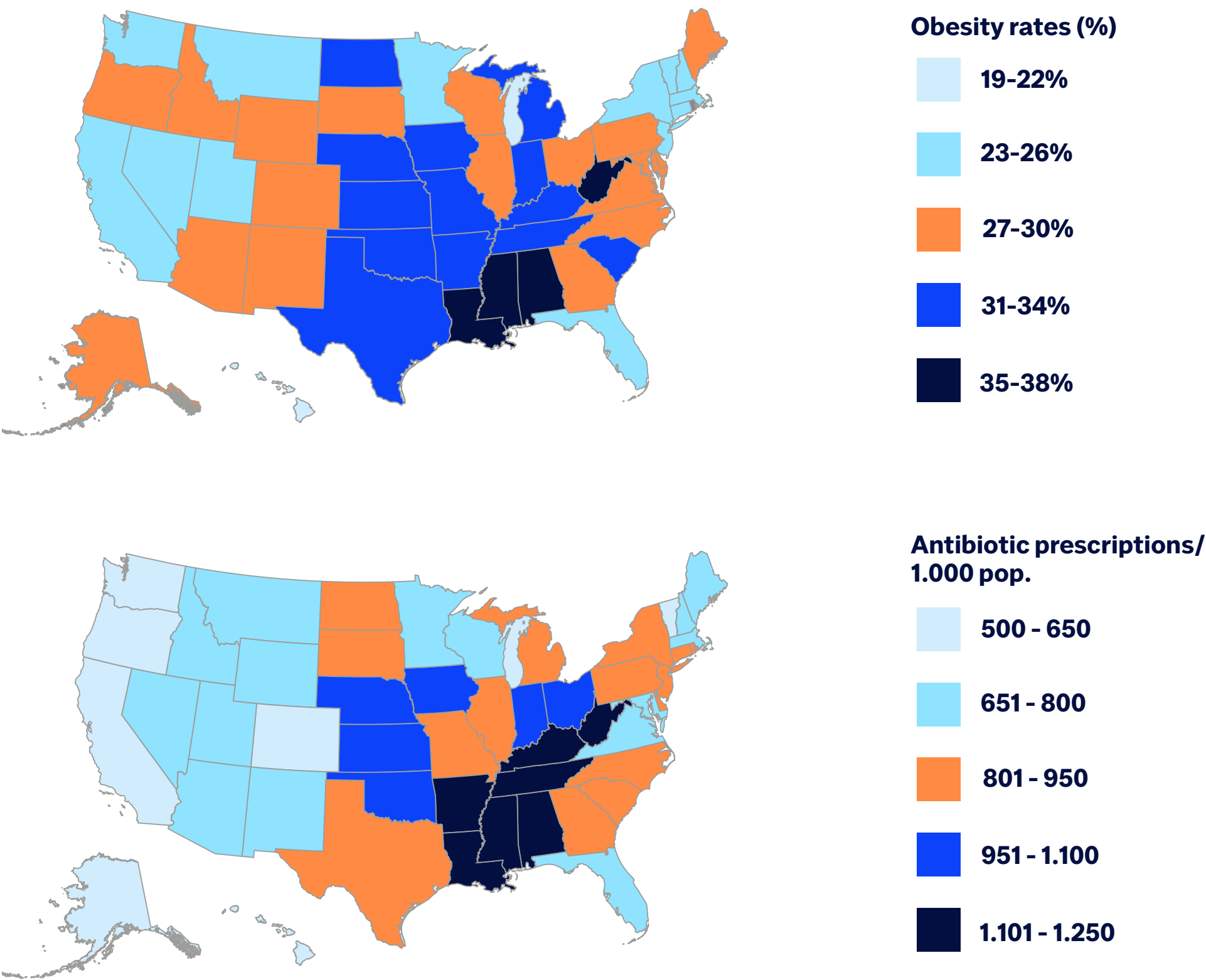
Obesidade

Nos últimos anos, a contribuição das bactérias intestinais no desenvolvimento da obesidade é cada vez mais estudada. Diversos estudos observacionais têm apontado uma associação entre a presença de disbiose e o aumento do peso corporal.

Na figura 6 e 7, demonstra-se um estudo que relacionou o consumo de antibióticos em diferentes estados americanos com a prevalência de obesidade da população,

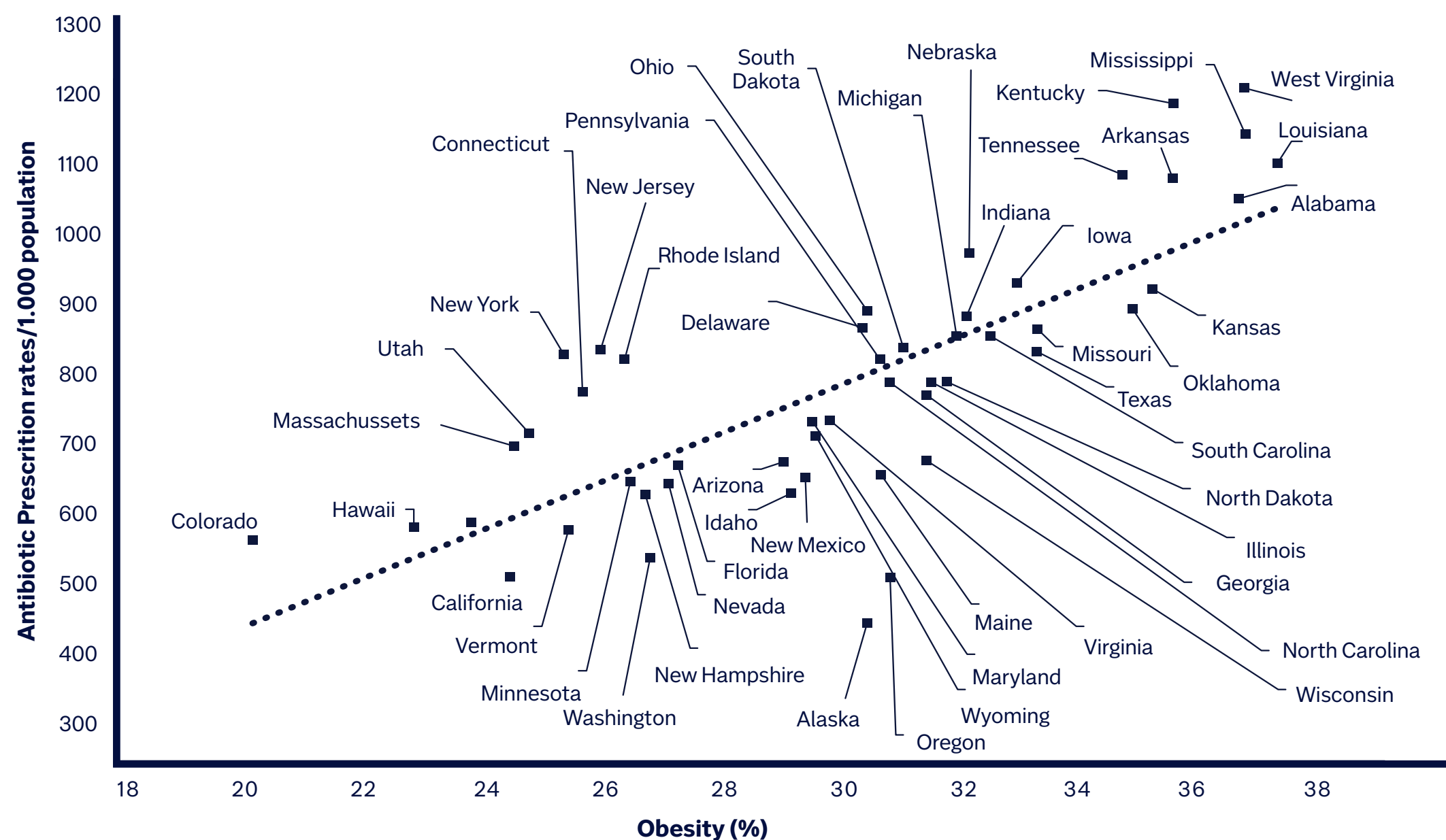
observando-se uma maior prevalência naqueles estados em que o consumo de antibiótico foi maior. Postula-se que, como o uso de antibióticos é um fator implicado no desenvolvimento de disbiose intestinal, exista uma relação linear entre a presença de disbiose e a adiposidade corporal. No entanto, é válido ressaltar que esse é um estudo observacional e uma relação de causalidade não pode ser confirmada apenas com esses achados.

Figura 6 – Relação entre o consumo de antibióticos e o grau de obesidade na população.



Fonte: Del Fiol FS et al, 2018

Figura 7 – Relação entre o consumo de antibióticos e o grau de obesidade na população.



Fonte: Del Fiol FS et al, 2018

Basicamente, podemos citar dois mecanismos pelos quais as bactérias intestinais podem estar associadas com o ganho de peso:

1. O LPS oriundo de bactérias Gram-negativas ativa o TLR4 e sinaliza vias inflamatórias intracelulares relacionadas à indução da resistência à insulina e aumento da adiposidade;
2. O aumento do filo Firmicutes em relação aos Bacteroidetes (a razão esperada é de 1:1) pode ser responsável pelo aumento da absorção das calorias dos alimentos, fornecendo maior quantidade energética ao hospedeiro, com aumento concomitante no peso e na massa gorda.

Além disso, a microbiota intestinal está implicada na regulação de outros transmissores envolvidos nas vias metabólicas associadas à regulação energética e metabólica (ZHI et al, 2019).



Sistema endocanabinóide

O sistema endocanabinóide é composto por receptores e enzimas que atuam como sinalizadores celulares. Encontra-se presente em diversos tecidos, incluindo o sistema

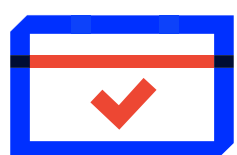
nervoso central, tecido conjuntivo, glândulas endócrinas e sistema imunológico. Em cada um desses locais, executa diferentes ações sempre visando a manutenção da homeostasia.

As bactérias intestinais produzem metabólitos N-acil-amidas, que são estruturalmente semelhantes aos lipídeos bioativos componentes do sistema endocanabinóide humano. Essas moléculas apresentam importante papel em diversas vias bioquímicas envolvidas nos processos fisiopatológicos, atuando como enzimas, transportadores e receptores.

Os efeitos desses metabólitos podem afetar a função cardiovascular, a memória, a cognição, o apetite, o controle motor e as vias de regulação da dor. Além disso, tais compostos têm mostrado desempenhar ação sobre a migração celular e a inflamação, influenciando o risco para certas condições patológicas, como diabetes, obesidade, doenças neurodegenerativas e câncer.

Um exemplo que ilustra seu papel sobre a regulação metabólica pode ser demonstrado pela ação dos metabólitos N-acil-amidas como agonistas do receptor insulínico dependente de glicose-119 (GPR119) presente nas células L no trato gastrointestinal. Este é um receptor acoplado à proteína G envolvido com a secreção de GLP-1 no intestino (IANNOTTI; DI MARZO, 2020).

Variações na composição da microbiota intestinal são associadas a alterações na produção dos metabólitos N-acil-amidas e, portanto, a diferentes graus de ativação desse sistema e de suas diferentes vias de sinalização celular.



Sistema serotoninérgico

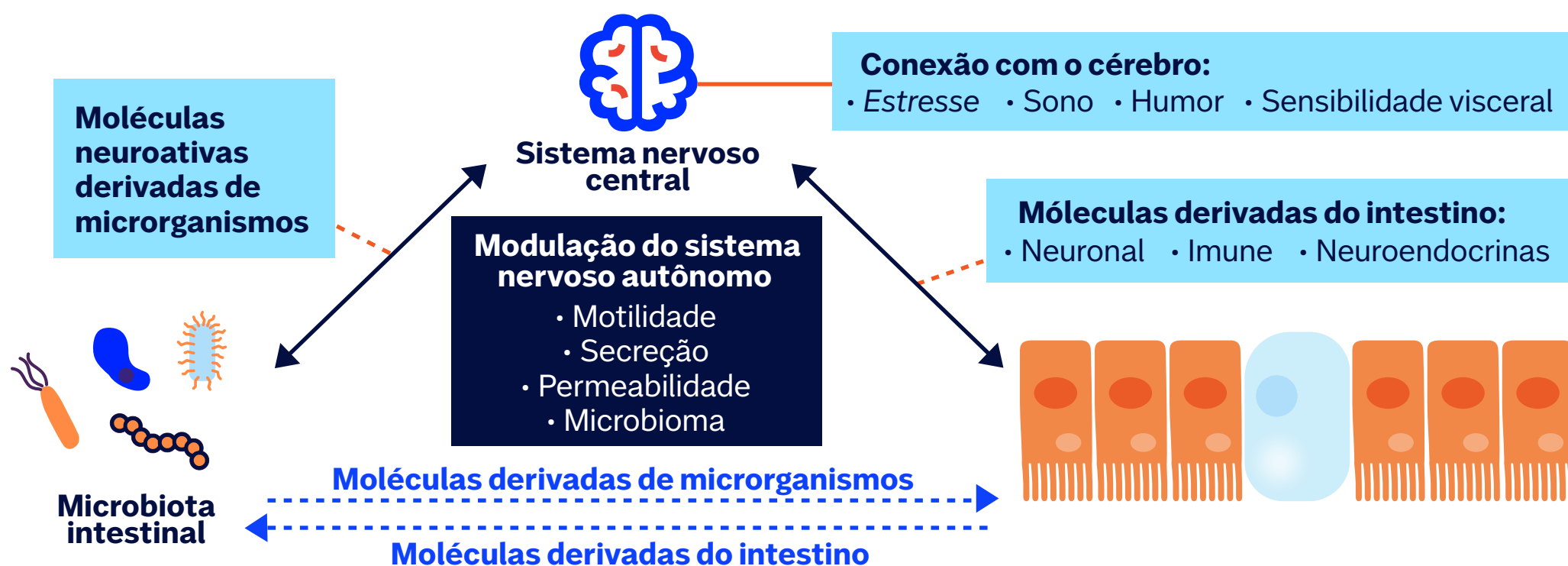
Uma outra via intimamente envolvida com a microbiota intestinal é o sistema serotoninérgico. A serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT) é uma monoamina neurotransmissora produzida pelos neurônios serotoninérgicos do sistema nervoso central e pelas células enterocromafins do trato gastrointestinal.

Sabe-se que o triptofano oriundo da dieta é metabolizado pelas bactérias intestinais e esses metabólitos são utilizados pelas células

enterocromafins como substrato para a biossíntese de serotonina.

Isso torna a microbiota intestinal um potente mediador da produção de serotonina derivada do intestino. Por esse motivo, esse neurotransmissor tem sido considerado um importante sinalizador entre cérebro e trato gastrointestinal, integrando o eixo cérebro-microbiota-intestino (figura 8).

Figura 8 – Modelo de interações entre o eixo cérebro-microbiota-intestino.



A ação da microbiota intestinal envolve a participação de metabólitos e proteínas bacterianas, como LPS e outras moléculas, que estimulam a produção de serotonina pelas células enterocromafins. A serotonina, por sua vez, ativa os neurônios sensoriais e altera os reflexos secretores intestinais, visando aumentar a motilidade intestinal e proteger o hospedeiro de possíveis toxinas e agentes patogênicos, resultando, geralmente, em diarreia. Dessa forma, na presença de alterações da microbiota, a serotonina é um dos neurotransmissores envolvidos no desenvolvimento de distúrbios intestinais, como doença inflamatória intestinal e síndrome do intestino irritável (NEEDHAM; KADDURAH- DAOUK; MAZMANIAN, 2020).

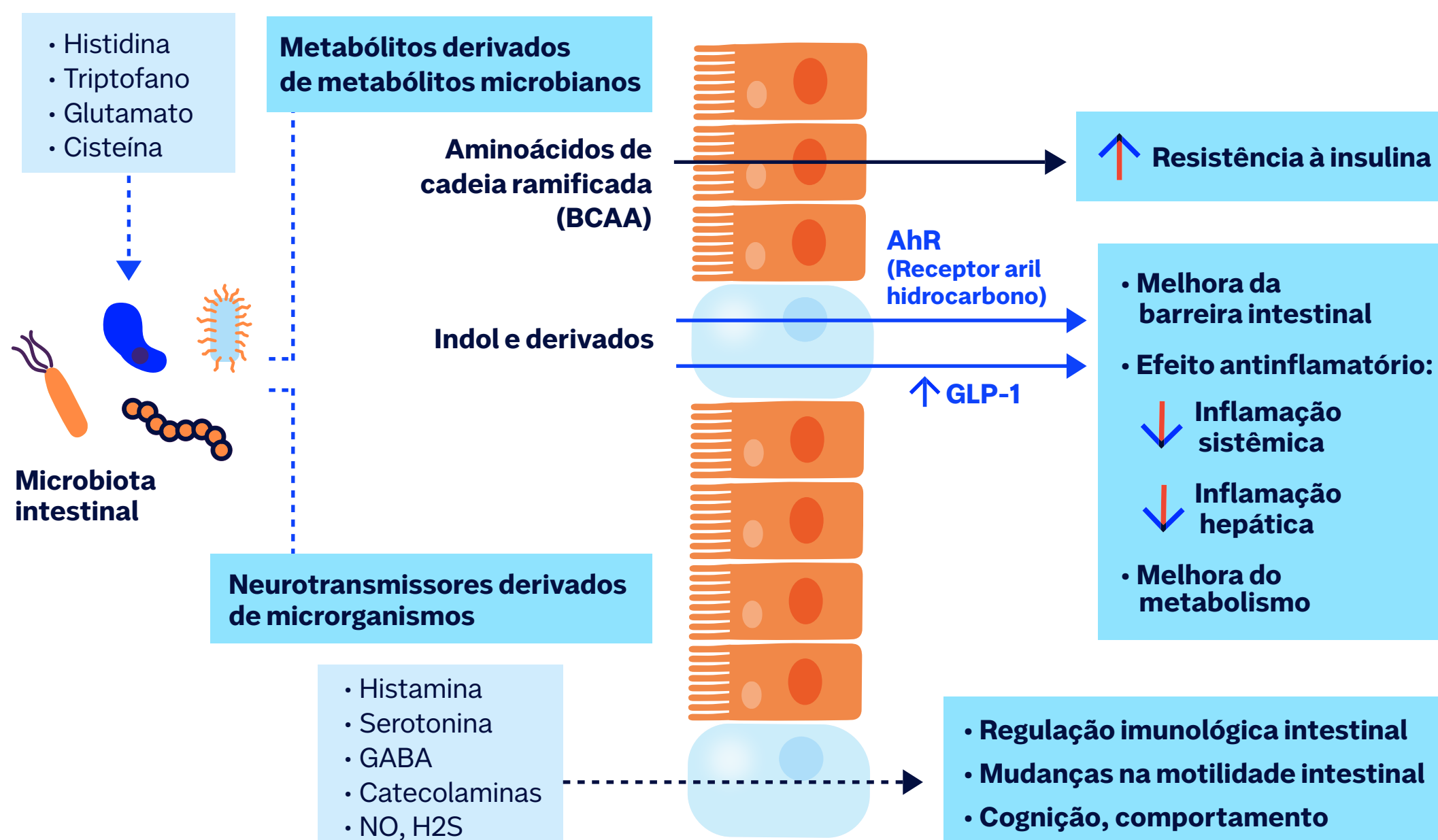
Além da sua atuação a nível intestinal, esse neurotransmissor é responsável pela regulação de outros processos fisiológicos,

incluindo o controle do humor, da temperatura corporal e do sono. Adicionalmente, a serotonina derivada do intestino é um importante regulador da homeostase da glicose e do comportamento alimentar.

Sabe-se que o comportamento alimentar normal é coordenado por um equilibrado balanço entre mecanismos homeostáticos intestinais e extraintestinais e mecanismos hedônicos ou de recompensa. Desequilíbrios nessa modulação levam a transtornos alimentares que podem refletir alterações da interação microbiota-intestino-cérebro.

Por fim, é importante ressaltar que, além da serotonina, outros metabólitos e neurotransmissores derivados na microbiota intestinal apresentam ação moduladora sobre a função endócrino-metabólica do hospedeiro (figura 9).

Figura 9 – Metabólitos microbianos derivados dos aminoácidos e sua influência sobre a função endócrino-metabólica.



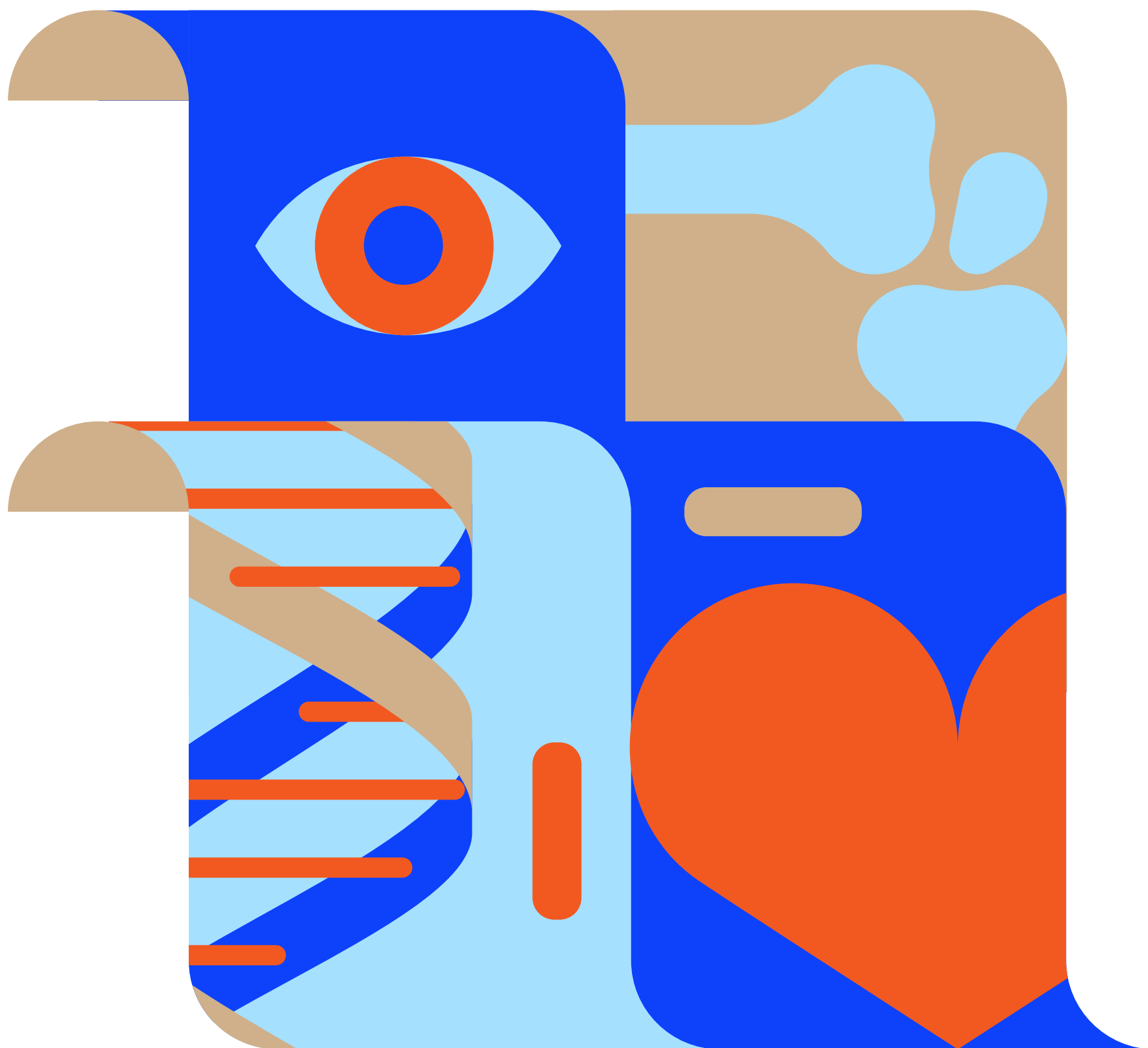


Conclusões

O papel do microbioma intestinal no metabolismo é inegável e amparado por inúmeras evidências científicas. De fato, o desenvolvimento de técnicas de sequenciamento de nova geração, projetadas para decifrar a composição do microbioma intestinal, tem contribuído para um melhor entendimento acerca da participação das bactérias intestinais no nosso metabolismo.

Entender a interação entre o microbioma e os demais sistemas fisiológicos é importante

para que, em um futuro breve, possamos contar com estratégias diagnósticas e terapêuticas eficazes para o manejo de doenças sistêmicas de elevada prevalência. A possibilidade de alterar a microbiota intestinal, seja através da alimentação ou do uso de probióticos e prebióticos, nos faz questionar como o conhecimento do perfil bacteriano intestinal pode ajudar o clínico a prevenir e tratar as doenças relacionadas à disbiose.





Referências Bibliográficas

CANI, P.D.; JORDAN, B.F. Gut microbiota-mediated inflammation in obesity: a link with gastrointestinal cancer. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 15, p. 671-682, 2018. doi: 10.1038/s41575-018-0025-6

CELIBERTO, L.S. *et al.* Inflammatory bowel disease and immunonutrition: novel therapeutic approaches through modulation of diet and the gut microbiome. *Immunology*, v. 155, p. 36-52, 2018. doi:10.1111/imm.12939

CHAKAROUN, R.M.; MASSIER, L.; KOVACS, P. Gut Microbiome, Intestinal Permeability, and Tissue Bacteria in Metabolic Disease: Perpetrators or Bystanders?. *Nutrients*, v. 12, n. 4, p. 1-30, 2020, doi: 10.3390/nu12041082

DEL FIOLE, F.S. *et al.* Obesity: A New Adverse Effect of Antibiotics? *Frontiers in Pharmacology*, v. 9, p. 1-10, 2018. doi: 10.3389/fphar.2018.01408

EVANS, J.M.; MORRIS, L.S.; MARCHESI, J.R. The gut microbiome: the role of a virtual organ in the endocrinology of the host. *Journal of Endocrinology*, v. 218, R37-R47, 2013. doi: 10.1530/JOE-13-0131

FURNESS, J.B. *et al.* The gut as a sensory organ. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 10, p. 729-740, 2013. doi:10.1038/nrgastro.2013.180

GILBERT, J.A. *et al.* Current understanding of the human microbiome. *Nature Medicine*, v. 24, n. 4, p. 392-400, 2018. doi:10.1038/nm.4517

IANNOTTI, F.A.; DI MARZO, V. The gut microbiome, endocannabinoids and metabolic disorders. *Journal of Endocrinology*, v. 20, 0444.R2, 2020. doi: 10.1530/JOE-20-0444

MARTIN C.R. *et al.* The Brain-Gut Microbiome Axis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, v. 6, n. 2, p. 133-148, 2018. doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.04.003

NEEDHAM, B.D.; KADDURAH-DAOUK, R.; MAZMANIAN, S. K. Gut microbial molecules in behavioural and neurodegenerative conditions. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 21, p. 717-731, 2020. doi:10.1038/s41583-020-00381-0

RASTELLI, M.L.; CANI, P.D.; KNAUF, C. The Gut Microbiome Influences Host Endocrine Functions. *Endocrine Reviews*, v. 40, n. 5, p. 1271-1284, 2019. doi.org/10.1210/er.2018-00280

WU, H. *et al.* The Gut Microbiota in Prediabetes and Diabetes: A Population-Based Cross-Sectional Study. *Cell Metabolism*, v. 32, p. 1-12, 2020. doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.011

ZHI, C. *et al.* Connection between gut microbiome and the development of obesity. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, v. 38, n. 11, p. 1987-1998, 2019. doi.org/10.1007/s10096-019-03623-x



A GeneOne é o laboratório de genômica da Dasa, a maior rede de saúde integrada do Brasil.

Oferecemos excelência por meio do maior centro de diagnóstico da América Latina, atuando em áreas clínicas como Oncologia, Onco-hematologia, Doenças Raras e Hereditárias, Neurologia, Cardiologia, Farmacologia, Reprodução Humana e Medicina Fetal.

A GeneOne traz como diferenciais seu corpo clínico especializado na área de medicina de precisão, amplo portfólio de testes, equipamentos e metodologias de última geração e uma capilaridade abrangente em todo Brasil e América Latina.

Temos atendimento exclusivo para médicos através do **Núcleo de Assessoria Médica (NAM)**.
Fale conosco pelo telefone: **4003-5660**.

Para maiores informações, acesse : **www.geneone.com.br**



A Dasa é a maior rede de saúde do país e cuida de mais de 20 milhões de pessoas por ano. Criada para oferecer a saúde que as pessoas desejam e que o mundo precisa, está presente em todas as etapas do cuidado. Acreditamos na gestão da saúde por uma ótica de navegação preventiva, preditiva e personalizada.

Somos um ecossistema integrado de saúde à frente do tempo e de frente para as pessoas. Com tecnologia de ponta e uso inteligente de dados, criamos experiências fluidas e agimos antes para cuidar sempre e por inteiro. Acreditamos na jornada da saúde que integra medicina diagnóstica, hospitais de alta complexidade, genômica, oncologia, coordenação de cuidados, atenção primária, telemedicina e pronto atendimento.

Somos 250 mil médicos parceiros, 13 hospitais referências e mais de 59 marcas entre medicina diagnóstica e hospitais distribuídas em mais de 900 unidades no Brasil. Somos Dasa e somos para toda a vida.

Para mais informações, acesse www.dasa.com.br



Somos a Dasa Educa, o pilar da educação da Dasa. Uma plataforma de conteúdos médicos que tem o propósito de incentivar o aprendizado e o compartilhamento de cases, inovações e estudos que possam contribuir com a transformação da saúde no Brasil. Pela Dasa Educa, médicos e profissionais da área da saúde têm acesso a artigos científicos, produções técnicas, lives, simpósios, podcasts e aulas sobre diversas especialidades – além de atualizações sobre os temas mais discutidos pela comunidade médica, ao vivo, ou em um portal exclusivo para ser acessado quando e de onde você quiser.

Para mais informações, aulas e conteúdos acesse: www.dasaeduca.com.br

Reveja nossas aulas e eventos em:
portal.dasaeduca.com.br



**Marca
parceira:**

