

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA

ALEXSANDRO VARGAS NILSON

**RELAÇÃO ENTRE O DESEQUILÍBRIO DA MICROBIOTA INTESTINAL E
DIABETES TIPO 2: Uma revisão sistemática**

Itaqui

2019

ALEXSANDRO VARGAS NILSON

**RELAÇÃO ENTRE O DESEQUILÍBRIO DA MICROBIOTA INTESTINAL E
DIABETES TIPO 2: Uma revisão sistemática**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Nutrição da Universidade Federal do Pampa, como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Marina Prigol

Coorientadora: Karina Sanches Machado d'Almeida

Itaqui

2019

Ficha catalográfica elaborada automaticamente com os dados fornecidos
pelo(a) autor(a) através do Módulo de Biblioteca do
Sistema GURI (Gestão Unificada de Recursos Institucionais) .

N712r Nilson, Alexsandro Vargas
Relação entre o desequilíbrio da microbiota intestinal e
diabetes tipo 2: uma revisão sistemática / Alexsandro Vargas
Nilson.
37 p.

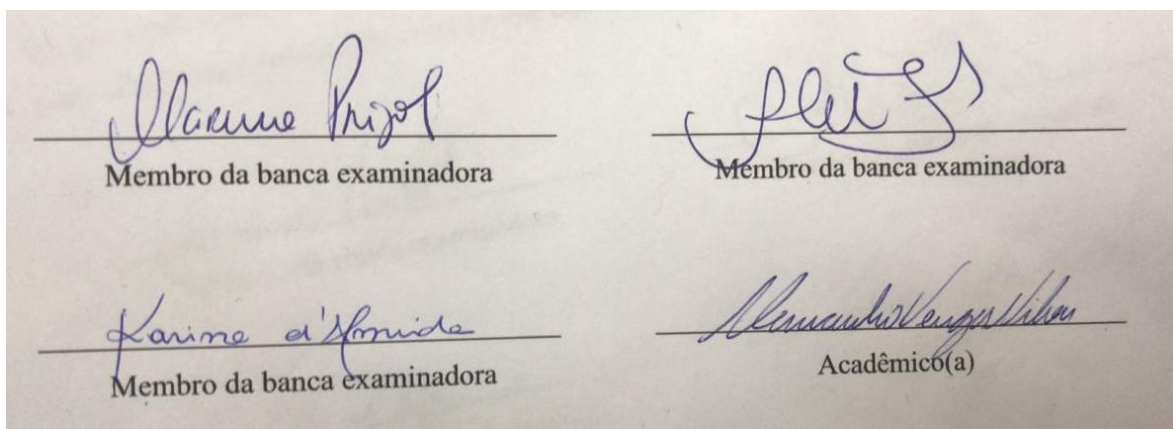
Trabalho de Conclusão de Curso(Graduação)-- Universidade
Federal do Pampa, NUTRIÇÃO, 2019.
"Orientação: Marina Prigol".

1. Microbiota Intestinal. 2. Diabetes Tipo II. I. Título.

ALEXSANDRO VARGAS NILSON

**RELAÇÃO ENTRE O DESEQUILÍBRIO DA MICROBIOTA INTESTINAL E
DIABETES TIPO 2: Uma revisão sistemática**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Nutrição da Universidade Federal do Pampa, como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Nutrição.



Ilacume Pizol
Membro da banca examinadora

Flávio
Membro da banca examinadora

Karime d'Almeida
Membro da banca examinadora

Alex Sandro Vargas Nilson
Acadêmico(a)

AGRADECIMENTOS

À família que sempre me apoiou na carreira acadêmica.

À Diane, minha namorada, pela paciência, auxílio e estímulo no decorrer deste trabalho.

À minha orientadora, professora Dr^a Marina Prigol, responsável pelo interesse e paixão que adquiri pela bioquímica. Meu muito obrigado por todos os ensinamentos e prestatividade, desde o início da graduação até o presente trabalho.

À minha coorientadora, Professora Dr^a Karina d'Almeida, pelos ensinamentos, ajuda e atenção despendida.

Sumário

ARTIGO CIENTÍFICO	07
Resumo	08
Abstract	09
Introdução	10
Métodos.....	11
Resultados e Discussão.....	12
Conclusão	27
Referências	27
ANEXO - NORMAS DA REVISTA.....	33

Este trabalho está na forma de artigo científico seguindo as normas da revista

Revista de nutrição/ Brazilian Journal of Nutrition

Relação entre o desequilíbrio da microbiota intestinal e diabetes tipo 2: uma revisão sistemática

Relationship between the imbalance of intestinal microbiote and type 2 diabetes: a systematic review

Categoria

Bioquímica Nutricional

Autor

Alexsandro Vargas Nilson ¹ (Nilson, A.V) alexvnilson@gmail.com (55) 984427440

Marina Prigol² (Prigol, M)

Karina Sanches Machado d'Almeida³ (d'Almeida, K.S.M.)

¹ Curso de Nutrição, Universidade Federal do Pampa, Campus Itaqui, Brasil.

² Docente do Curso de Nutrição, Universidade Federal do Pampa, Campus Itaqui, Brasil.

³ Docente do Curso de Nutrição, Universidade Federal do Pampa, Campus Itaqui, Brasil.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA - Campus Itaqui

Endereço: Rua Luiz Joaquim de Sá Britto, s/n - Bairro: Promorar - Itaqui - RS - CEP: 97650-000

Contribuição dos autores

(Nilson, A.V) realizou a busca, seleção dos dados e escrita do artigo. (Prigol, M) realizou a busca, seleção dos dados e correção do texto. (d'Almeida, K.S.M) participou da seleção dos dados e realizou a correção do artigo. Todos os autores revisaram e aprovaram a versão final do manuscrito.

RESUMO

A crescente prevalência do diabetes tipo 2 nos leva a investigar além dos fatores já descobertos que desencadeiam a doença, como a genética, hábitos alimentares e sedentarismo. Assim sendo, buscamos nesta revisão através das fontes: banco de dados Medline (acessado pelo Pubmed), Pubmed e Lilacs, a descrição dos achados em humanos, relacionando o desequilíbrio da microbiota intestinal e o diabetes tipo 2. Inúmeros estudos utilizando os métodos de metabolômica e metagenômica, sugerem que as bactérias intestinais exercem um papel crucial no metabolismo do hospedeiro. Dentre os principais fatores que regulam a microbiota intestinal estão a dieta, fármacos, cirurgia bariátrica, probióticos e prebióticos. A microbiota intestinal, influenciada por estes fatores, pode modificar de forma positiva parâmetros metabólicos no hospedeiro. A alteração ocorre mediante a inibição de bactérias pró-inflamatórias que estão correlacionadas ao desfecho do diabetes tipo 2 e pelo favorecimento na abundância de bactérias associadas a melhora do metabolismo da glicose, da insulina e ao aumento da produção de ácidos graxos de cadeia curta, além de mecanismos subjacentes. Portanto, desfechos como redução da obesidade e da inflamação de baixo grau, diminuição da resistência à insulina, regulação da glicose, modulação de hormônios intestinais e metabolismo de ácidos graxos são indicativos sólidos da relação entre o ecossistema intestinal e a melhora do controle metabólico na diabetes tipo 2. Mesmo que alguns mecanismos ainda sejam contraditórios ou até mesmo incompreendidos, os estudos atuais fornecem evidências promissoras rumo a prevenção ou tratamento da doença a partir da modulação da microbiota intestinal.

Palavras-Chave: Microbioma Gastrointestinal; Microbiota Intestinal; Diabetes Mellitus Tipo 2

ABSTRACT

The increasing prevalence of type 2 diabetes leads us to investigate beyond the already discovered factors that trigger this disease, such as genetics, eating habits and sedentary lifestyle. Thus, we searched in this review through the sources: Medline database (accessed by Pubmed), Pubmed and Lilacs, the description of the findings in humans, relating the intestinal microbiota imbalance and type 2 diabetes. Numerous studies using metabolomic methods and metagenomics suggest that intestinal bacteria play a crucial role in host metabolism. Among the main factors regulating the intestinal microbiota are diet, drugs, bariatric surgery, probiotics and prebiotics. The intestinal microbiota, influenced by these factors, can positively modify metabolic parameters in the host. The change occurs by inhibiting pro inflammatory bacteria that are correlated with the outcome of type 2 diabetes and by favoring the abundance of bacteria associated with improved glucose metabolism, insulin and increased production of short-chain fatty acids, in addition underlying mechanisms. Therefore, outcomes such as reduction of obesity and low-grade inflammation, decreased insulin resistance, glucose regulation, intestinal hormone modulation, and fatty acid metabolism are strong indications of the relationship between the intestinal ecosystem and improved metabolic control in diabetes type 2. Although some mechanisms are still contradictory or even misunderstood, current studies provide promising evidences for the prevention or treatment of the disease from the modulation of the intestinal microbiota.

Keywords: Gastrointestinal Microbiome; Gut Microbiota; Diabetes Mellitus

INTRODUÇÃO

O Diabetes mellitus tipo 2 (DM2), também geralmente referido como diabetes, é um tipo de desordem metabólica em que os pacientes são incapazes de regular o metabolismo da glicose ¹. Geralmente apresenta-se como uma combinação de resistência à insulina e deficiência de insulina ¹. A diabetes está se tornando um problema de saúde pública mundial, prevalecendo em aproximadamente 10% globalmente entre os adultos ². Foi previsto pela Federação Internacional de Diabetes que, até 2035, haverá 592 milhões de casos com um adicional de 175 milhões de casos de diabetes não diagnosticados ¹. A causa mais prevalente de mortalidade entre pacientes com diabetes tipo 2 é relacionada com o desenvolvimento cardiovascular ¹.

Os fatores de risco estabelecidos para DM2 são, predisposição genética, baixa atividade física e obesidade. Entretanto, além desses fatores, uma configuração alterada da comunidade microbiana em nosso intestino - a microbiota - emergiu como um novo candidato que pode estar ligada ao DM2 ³.

O trato intestinal humano contém trilhões de bactérias, chamadas coletivamente de microbiota intestinal, que é um ecossistema dinâmico modelado de vários fatores, como genética, meio ambiente e dieta ⁴. A maioria das bactérias pertencem ao filo gram-negativo *Bacteroidetes* e o filo gram-positivo *Firmicutes*, mas as proporções desses filios diferem entre as populações. Entretanto, apesar de abrigar apenas gêneros bacterianos de alguns filios, o microbioma intestinal mostra uma grande variedade em níveis taxonômicos mais baixos, por exemplo, cepas e espécies⁵. Em seres humanos a diversidade e abundância da microbiota intestinal, aumentam significativamente após o nascimento e, após os 2 a 4 anos de idade, permanecem relativamente estáveis ao longo da vida ⁴. Os bebês adquirem os primeiros inóculos bacterianos ao nascer, oriundos da mãe. Dados sugerem que o modo de nascimento é um fator que influencia a composição da microbiota intestinal, no caso de bebês nascidos em parto natural, estes possuem maior semelhança com a microbiota vaginal e fecal materna e os nascidos de cesariana, possuem uma microbiota consistindo de bactérias da pele materna e do meio ambiente ⁵.

Uma das funções da microbiota é proteger contra patógenos e fortalecer constantemente o sistema imunológico. Também desempenha um papel para a regulação da secreção do hormônio intestinal e para a atividade do nervo gastrointestinal. Além disso, membros da microbiota intestinal sintetizam vitamina K e

várias vitaminas B, incluindo folato e vitamina B12, e produzem ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) por meio da fermentação de carboidratos não digeríveis³.

Alterações na microbiota intestinal têm sido associadas à crescente prevalência de distúrbios metabólicos, incluindo obesidade, resistência à insulina e diabetes tipo 2. Através de evidências atuais, buscamos nesta revisão a descrição dos estudos em humanos, relacionando o desequilíbrio da microbiota intestinal na fisiopatologia e patogênese do diabetes tipo 2.

MÉTODOS

Para levantamento bibliográfico pesquisamos as seguintes fontes de dados: banco de dados Medline (acessado pelo Pubmed), Pubmed e Lilacs até março de 2019. Foi utilizado como filtro para a pesquisa, artigos completos publicados desde 2014, com no máximo cinco de anos de publicação nas bases de dados mencionadas.

Para obter uma estratégia de alta sensibilidade, foram utilizados os seguintes termos de busca, tanto em texto livre quanto em títulos de assuntos: “gut microbiota”, “gut microbiotas”, “microbiota, gut”, “microbiotas, gut” e “Diabetes Mellitus”. Títulos e resumos foram avaliados independentemente por dois revisores (A.V.N. e M.P.). O índice kappa foi calculado para avaliar a concordância entre os dois revisores e discordâncias sobre a inclusão dos estudos foram resolvidas por consenso entre os revisores ou por um terceiro revisor (K.S.A.). Os revisores não estavam cegos para autor, instituições ou periódicos. Os artigos que a partir dos títulos e resumos não forneciam informações suficientes, foram incluídos para uma avaliação posterior, realizando a leitura na íntegra. A extração e análise de dados de texto completo foram realizadas pelos mesmos dois revisores. Para cada estudo, foram extraídas informações sobre dados de publicação, as características da população, intervenção e resultados.

Para avaliar a magnitude da relação da microbiota intestinal e desenvolvimento e progressão da DM2, foram incluídos estudos com indivíduos adultos portadores de DM2. Os estudos mostram dados que identifiquem o padrão da microbiota e sua relação com a DM2. Não houve restrição de delineamentos de estudos a serem incluídos.

Foram excluídos os estudos experimentais (animais), com crianças, revisões sistemáticas, meta-análises e aqueles em que os pacientes eram pré-diabéticos ou resistentes a insulina.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nossa pesquisa reuniu em um total de 229 estudos encontrados, que foram selecionados por título e resumo. E após a leitura completa dos artigos, apenas 31 estudos foram incluídos na nesta revisão.

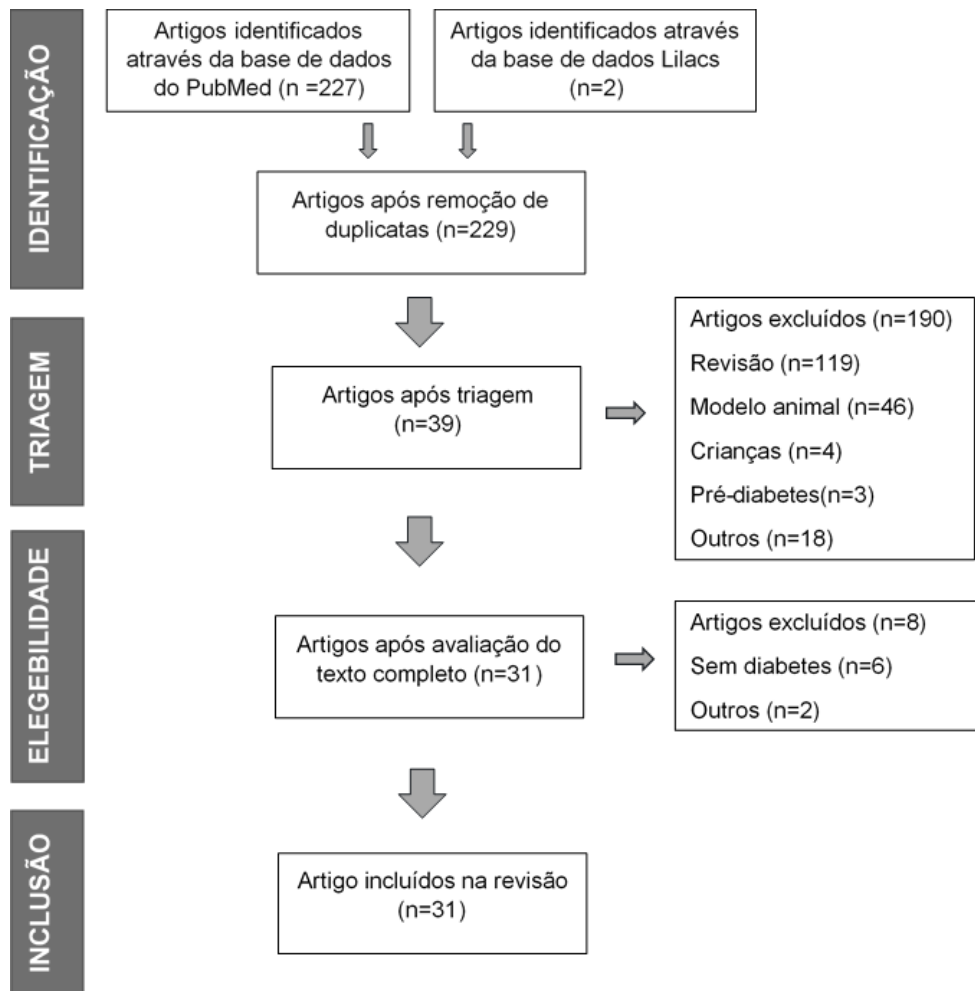


Figura 1 – Fluxograma de identificação e seleção dos artigos

Tabela 1. Características dos estudos.

(continua)

Ano e autor	Local do estudo	Amostra	Fator de análise ou de intervenção	Desfecho na microbiota
De Mello et al., 2017	Finlândia	96 pacientes 35 homens 61 mulheres	Ácido Indolepropiónico	No grupo que desenvolveu DM2 houve níveis ↓ ácido indolepropiónico sérico. No grupo que não desenvolveu DM2 houve níveis ↑ ácido indolepropiónico sérico.
Barengolts et al., 2018	Estados Unidos	99 homens afro-americanos com idade 35-70 anos	Metformina Opióides	Abundância afetada de <i>Prevotella</i> e <i>Bifidobacterium</i>
De la Cuesta et al., 2017	Colômbia	28 participantes colombianos	Metformina	↑ <i>A. muciniphila</i> (degradante de mucina) ↑ bactérias produtoras de AGCCs (<i>Butyrivibrio</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Megasphaera</i>)
Forslund et al., 2015	Dinamarca	75 pacientes dinamarqueses, 53 pacientes suecos e 71 pacientes chineses	Metformina	Não tratados com metformina = ↓ <i>Roseburia</i> e <i>Subdoligranulum</i> (bactérias produtoras de butirato) Tratados com metformina = ↑ <i>Escherichia spp</i> ↑ <i>Intestinibacter</i> ↑ butirato e propionato
Napolitano et al., 2014	Reino Unido	14 pacientes 2 homens 12 mulheres	Metformina	Sem metformina= ↓ GLP-1 ativo e total ↑ ácidos biliares séricos (ácido cólico e seus conjugados) Com metformina = os efeitos descritos foram revertidos
Wu et al., 2017	-	40 indivíduos 17 homens 23 mulheres	Metformina	↑ <i>Escherichia</i> ↓ <i>Intestinibacter</i> ↑ <i>Bifidobacterium</i> ↑ <i>A. muciniphila</i>
Tong et al., 2018	China	200 pacientes 100 homens 100 mulheres	Metformina AMC	↑ <i>Blautia</i> ↑ <i>Faecalibacterium spp</i>
Gu et al., 2017	China	94 pacientes chineses, com idade entre 46 e 61 anos. 58 homens 36 mulheres	Arcabose	↑ <i>Lactobacillus gasseri</i> (inversamente relacionados com peso corporal e hemoglobina glicada) ↑ <i>Bifidobacterium longum</i> (inversamente relacionados com peso corporal e hemoglobina glicada)

Tabela 1. Características dos estudos.

(continua)

Ano e autor	Local do estudo	Amostra	Fator de análise ou de intervenção	Desfecho na microbiota
Su et al., 2015	China	95 pacientes chineses com idade entre 46 e 68 anos 46 do sexo masculino e 49 do sexo feminino	Arcabose	↑ <i>Bifidobacterium longum</i> (relacionada positivamente com concentração de HDL-C) ↓ <i>Enterococcus faecalis</i> (relacionada negativamente com mudanças em concentração de lipolissacarídeos)
Xu et al., 2014	China	224 pacientes chineses	Decocção de Gegen Qinlian (GQD)	↑ <i>F. prausnitzii</i> (associada a produção de butirato)
Broden et al., 2018	Dinamarca	30 pacientes	Sevelamer	Sem efeitos significativos
Candela et al., 2016	Itália	40 pacientes italianos, com idade entre 50 e 77 anos (idade média 66 anos) 20 homens 20 mulheres	Dieta macrobiótica rica em fibras Ma-Pi2	↑ Bactérias produtoras de AGCs (<i>Faecalibacterium</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Lachnospira</i> , <i>Bacteroides</i> e <i>Akkermansia</i>) ↓ Bactérias associadas a disbiose pró-inflamatória (<i>Collinsella</i> e <i>Streptococcus</i>)
Zhao et al., 2018	China	49 pacientes chineses	Dieta rica em fibras	↑ <i>Bifidobacterium pseudocatenu latum</i> (produtor de AGCCs)
Balfego et al., 2016	Espanha	35 pacientes com idade entre 40 e 70 anos (média de idade de 60,6 anos) 16 homens 19 mulheres	Dieta enriquecida com sardinha (100g)	↓ razão <i>Firmicutes</i> / <i>Bacteroidetes</i>
Yamaguchi et al., 2016	Japão	59 pacientes com média de idade 65 anos 25 homens 34 mulheres	Hábitos alimentares	- Elevado consumo de carboidratos, proteínas e gorduras = ↑ <i>Clostridium</i> IV e XI ↓ <i>Bifidobacterium</i> spp - ↑ proteínas = ↓ AGCCs
De Mello et al., 2017	Finlândia	96 pacientes finlandeses com idade média de 55 anos 35 homens 61 mulheres	Ácido Indolepropiónico	↑ ácido indolepropiónico ↓ probabilidade de DM2

Tabela 1. Características dos estudos.

(continua)

Ano e autor	Local do estudo	Amostra	Fator de análise ou de intervenção	Desfecho na microbiota
Firouzi et al., 2017	Malásia	136 pacientes malaios com idade entre 30-70 anos	Probióticos (múltiplas estirpes)	Melhor controle de HbA1c e a insulina em jejum (desfechos associados ao metabolismo do hospedeiro)
Khalili et al., 2019	Irã	40 pacientes iranianos 30-50 anos de idade 14 homens 26 mulheres	Probiótico (<i>L. casei</i>)	↓ endotoxemia ↓ resistência à insulina *** (efeito no metabolismo do hospedeiro) ↑ AGCCs
Mobini et al., 2017	Suécia	46 pessoas	Probiótico (<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938)	↑ ácido desoxicólico (associado a melhoria na sensibilidade à insulina)
Tonucci et al., 2017	Brasil	45 indivíduos com idade entre 35 e 60 anos (média 51,4 anos) 26 homens 19 mulheres	Probiótico (<i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Bifidobacterium animalis</i>) x Leite Fermentado	↑ ácido acético (AGCC) em ambos os grupos
Gonai et al., 2017	Japão	40 pacientes japoneses 29 homens 11 mulheres com média de idade de 50 anos	Prebiótico (GOS)	↑ <i>Bifidobacteriaceae</i> (bactérias associadas a secreção de imunoglobulina A e ↓ endotoxemia)
Pedersen et al., 2016	Inglaterra	29 pacientes ingleses do sexo masculino com idade entre 42 e 65 anos	Prebiótico (GOS)	Sem diferenças significativas
Lang et al., 2017	China	4 pacientes chineses obesos com (IMC ≥40 kg / m ²)	Cirurgia bariátrica	↑ <i>Bacteroidetes</i> ↓ <i>Firmicutes</i> e <i>Proteobacteria</i>
Murphy et al., 2016	Nova Zelândia	14 pacientes neozelandeses obesos, entre 6 do sexo masculino e 8 do sexo feminino	Cirurgia bariátrica (Sleeve gástrico e Bypass gástrico)	↑ <i>Roseburia</i> (ambas as técnicas)
Samczuk et al., 2018	Polônia	54 pacientes obesos 25 homens 29 mulheres	Cirurgia bariátrica (Sleeve gástrico e Bypass gástrico)	↑ <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> (bypass gástrico) ↑ <i>Bacteroidetes/Firmicutes</i> (sleeve gástrico)

Tabela 1. Características dos estudos.

(conclusão)

Ano e autor	Local do estudo	Amostra	Fator de análise ou de intervenção	Desfecho na microbiota
Samczuk et al., 2018	Polônia	20 pacientes 12 homens 8 mulheres	Cirurgia bariátrica	Relação entre a microbiota intestinal e a modulação mitocondrial
Navab-Moghadam et al., 2017	Irã	18 pacientes iranianos com idade média de 56 anos	Composição da microbiota intestinal em pacientes com DM2	↓ <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> (associada a produção de AGCCs)
Sedighi et al., 2017	Irã	18 pacientes iranianos com idade média de 56 anos	Comparação da composição da microbiota entre indivíduos diabéticos e saudáveis	↑ <i>Lactobacillus</i> (diabéticos) ↑ <i>Bifidobacterium</i> (saudáveis)
Wang et al., 2017	China	40 indivíduos chineses entre 30 a 80 anos de idade	Análise do microbioma intestinal de pacientes diabéticos tipo 2 em grupos étnicos chineses (Uygurs e Kazaks)	<i>Kazaks:</i> ↑ <i>Desulfovibrionaceae</i> , <i>Aeromonadaceae</i> e <i>Veillonellaceae</i> <i>Uigures:</i> ↑ <i>Erysipelotrichaceae</i>
Sato et al., 2014	Japão	50 pacientes	Análise de bactérias intestinais na circulação sistêmica de pacientes japoneses com diabetes tipo 2	↑ <i>Lactobacillus</i> totais = <i>Lactobacillus reuteri</i> e <i>Lactobacillus plantarum</i> (na microbiota) Bactérias anaeróbias Gram-positivas (na corrente sanguínea)
Pasini et al.,	Itália	30 pacientes	Exercício crônico	↓ Endotoxemia

DM2: Diabetes mellitus tipo 2; AGCCs: Ácidos graxos de cadeia curta; HDL-C: High density lipoproteins cholesterol.

As evidências demonstram que os indivíduos com diabetes tipo 2 têm uma composição bacteriana alterada, incluindo diminuição de bactérias produtoras de butirato, como a *Akkermansia muciniphila*, de *Faecalibacterium prausnitzii* e aumento de *Enterobacteriaceae*. Os ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) em menor proporção aumentam o risco de endotoxemia, e os níveis menores de GLP-1 é

também uma característica encontrada. O ácido indolepropiónico, um metabólito produzido pela microbiota intestinal, também se encontra diminuído neste estado patológico e pode ser um potencial biomarcador para o desenvolvimento da DM2, sendo relacionado inversamente com esta patogênese ⁶.

Nossos resultados indicam que dentre os principais fatores que modulam benéficamente a microbiota intestinal estão a dieta, fármacos hipoglicemiantes, cirurgia bariátrica, prebióticos e probióticos (Figura 1). Tais achados também são encontrados por Brunkwall, L. e Orho-Melander, M.⁷ (2017), aos quais, ainda mencionam como outro fator, a genética do hospedeiro.

PRINCIPAIS FATORES QUE ALTERAM BENEFICAMENTE A MICROBIOTA INTESTINAL

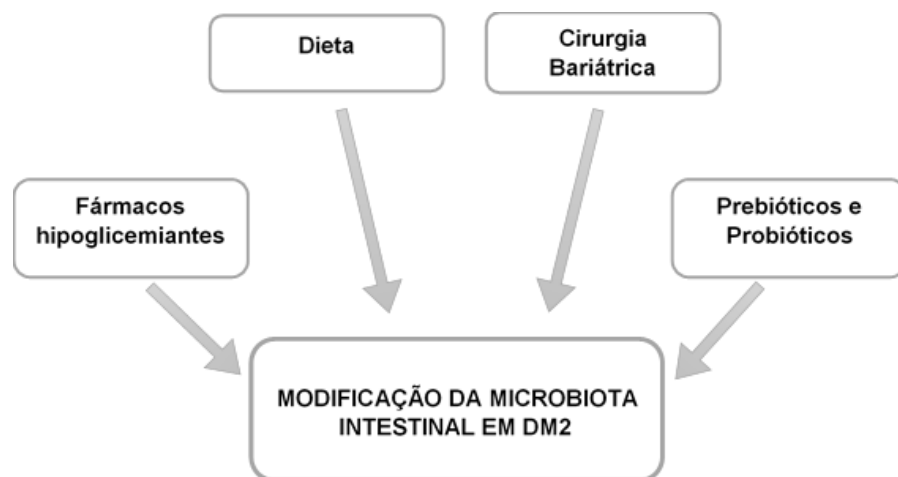


Figura 2: Fatores que contribuem para a modificação benéfica da microbiota intestinal na patogênese do diabetes mellitus. Dieta, fármacos hipoglicemiantes, cirurgia bariátrica, prebióticos e probióticos.

EVIDÊNCIAS EM HUMANOS

Os dados indicam que a alteração da microbiota intestinal através destes fatores ocorre de uma forma complexa, porém induzem a vários efeitos interessantes (Figura 2). Além disso, esta alteração microbiana resulta em alguns desfechos positivos no metabolismo do hospedeiro (Figura 3).

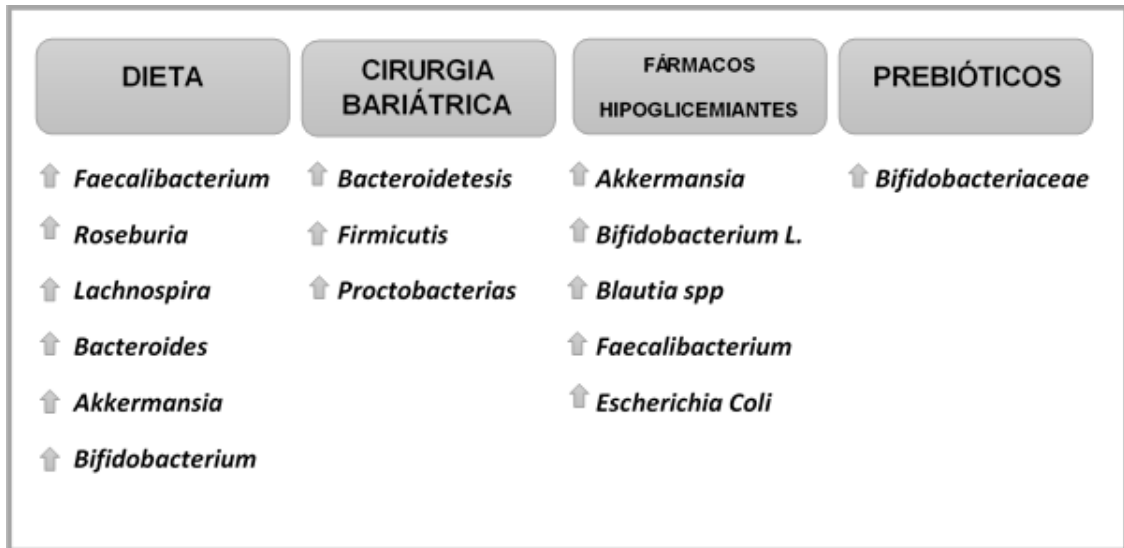


Figura 3: Alteração bacteriana após a intervenção de diferentes fatores. Dieta, Cirurgia Bariátrica, Fármacos Hipoglicemiantes e Prebióticos.

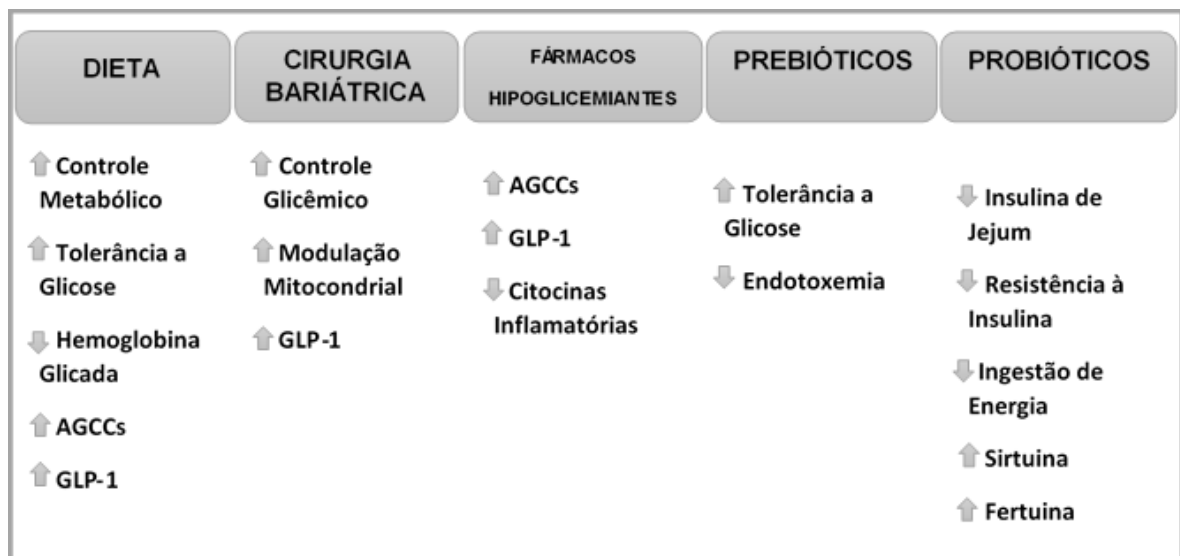


Figura 4: Desfechos associados à modulação intestinal a partir da intervenção dos seguintes fatores: Dietas, Cirurgia Bariátrica, Fármacos Hipoglicemiantes, Prebióticos e Probióticos.

COMPOSIÇÃO DA MICROBIOTA EM DM2

Numa comparação da microbiota de indivíduos saudáveis versus indivíduos com DM2, foi constatado que há diferenças no ecossistema intestinal dos grupos avaliados ⁸. A presença de *Faecalibacterium prausnitzii* foi significativamente menor em pacientes com DM2 ⁹. Através da metabolômica, uma análise de metabolitos séricos foi realizada em duas coortes distintas, com pacientes resistentes à insulina e que posteriormente desenvolveram ou não DM2. Portanto, verificou-se que o ácido

indolepropiónico, um metabólito microbiano do intestino associado ao consumo de fibras, foi relacionado inversamente com o desenvolvimento de DM2 e inflamação de baixo grau e diretamente associado com melhor secreção e sensibilidade à insulina, com uma melhor preservação da função das células beta, sugerindo uma ligação entre dieta, microbiota intestinal, metabolismo de insulina, glicose e risco de DM2 ⁶.

DIETA

Como a dieta tem sido reconhecida como um potente modulador da composição e metabolismo da microbiota intestinal (MI) humana ¹⁰, tem sido considerada a possibilidade de melhorar o controle metabólico em DM2 através do desenvolvimento de dietas seletivas capazes de corrigir as disbioses intestinais.

Extensas pesquisas mostram que a microbiota intestinal sofre alterações mediante os hábitos alimentares. Como verificado em estudo, onde uma dieta macrobiótica rica em fibras, composta por carboidratos complexos, legumes, produtos fermentados, sal marinho e chá verde, onde exclui gordura e proteína de origem animal e açúcares adicionados, conhecida como Ma-Pi2 modulou a diversidade do ecossistema intestinal em pacientes com DM2, através do aumento de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), tais como *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Lachnospira*, *Bacteroides* e *Akkermansia* ¹². Da mesma forma, outro achado, sustenta que uma dieta rica em fibras altera a microbiota intestinal e melhora a homeostase da glicose em indivíduos com diabetes tipo 2 e indicam que doenças crônicas como o DM2 podem ser uma consequência da perda ou deficiência de uma função benéfica, como a produção de AGCCs a partir da fermentação de carboidratos, no ecossistema intestinal ¹¹. Os AGCCs promovem a secreção do peptídeo - 1 semelhante ao glucagon (GLP-1), um importante hormônio incretina, produzido pelas células L enteroendócrinas. O GLP-1 impede a secreção de glucagon, dificulta a gliconeogênese no fígado, melhora a sensibilidade à insulina e aumenta a saciedade central, resultando daí em perda de peso corporal ¹. Acumulam-se evidências atestando o papel dos ácidos graxos de cadeia curta na modulação da homeostase energética e no controle do apetite. Sato, J. et. al. ¹⁴ (2014), mostraram que o nível de AGCCs se correlacionou estreitamente com a ingestão de carboidratos (fibras), e negativamente com o consumo total de gordura e com a ingestão de ácidos graxos saturados. Na mesma linha, Yamaguchi et.al. ¹¹ (2016), sugerem que dietas

pobres em proteínas e carboidratos simples favorecem um microbioma intestinal mais saudável, com níveis aumentados de AGCCs, como acetato e propionato, e também melhoram a tolerância à glicose em pacientes com DM2. De qualquer forma, sugere-se que uma intervenção dietética com o aumento do consumo de fibras e com controle da ingestão energética pode contribuir para a modulação da microbiota intestinal e auxiliar no tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2.

Endotoxemia e inflamação de baixo grau

Alguns estudos em obesos sugerem que a microbiota intestinal pode mudar sua permeabilidade acarretando translocação de endotoxinas (lipopolissacarídeos) para a corrente sanguínea, o que pode levar a um baixo grau de inflamação, resistência à insulina e DM2. Em condições normais a presença de endotoxinas no lúmen intestinal não causa prejuízos a saúde do hospedeiro, porém, alguns fatores favorecem a translocação para o sistema circulatório, como por exemplo, uma dieta hiperlipídica, pois a mesma poderia acarretar um excessivo consumo e armazenamento de energia, resultando em aumento da permeabilidade intestinal. Isto tudo, geralmente contribui para um estado de inflamação sistêmica associado a um quadro de obesidade e outras desordens metabólicas ¹⁴. Portanto, a composição da microbiota ou o desequilíbrio da mesma podem induzir a inflamação de baixo grau, estado pelo qual seria um gatilho para o desenvolvimento de DM2 ¹⁵. Da mesma forma, estudo de Sato et. al., indica que bactérias gram positivas do intestino foram encontradas no sangue de pacientes japoneses diabéticos ¹².

PREBIOTICOS (GOS)

Os prebióticos são carboidratos complexos, fibra alimentar. Portanto, galacto-oligosacarídeos (GOS) são fibras pré-bióticas que foram testadas em pacientes diabéticos na tentativa de modular a microbiota intestinal e conseqüentemente melhorar a permeabilidade intestinal, endotoxemia e tolerância à glicose. No entanto, neste estudo conduzido por Pedersen et. al., onde 29 homens com DM2 foram suplementados por 12 semanas com 5g ao dia de GOS, resultou em diferenças pouco significativas nos parâmetros clínicos supracitados e na composição bacteriana intestinal dos pacientes ¹⁶. Na contramão disto, um estudo realizado em pacientes

japoneses com diabetes tipo 2, relatou a recuperação de *Bifidobacteriaceae* no ecossistema intestinal destes pacientes após o consumo de GOS, onde tais bactérias estão relacionadas a melhora da endotoxemia e diminuição da tolerância à glicose, porém, esta não foi confirmada no curto período de 4 semanas do teste ¹⁷.

PROBIÓTICOS

Vários estudos em humanos foram realizados com o intuito de investigar o efeito clínico dos probióticos no controle glicêmico ¹⁸.

Em nossos achados, um estudo conduzido por Mobini et. al.¹⁹ (2017), revela que a suplementação com *L. reuteri DSM 17938* não resultou em alteração da hemoglobina glicada, adiposidade e composição da microbiota intestinal, em pacientes com DM2, no entanto, alterou a sensibilidade à insulina e níveis séricos de ácido desoxicólico (AD), porém as mudanças não foram significativas. Nesta senda, Firouzi et. al., avaliaram a administração de probióticos de múltiplas estirpes em 68 pessoas com diabetes tipo 2, no qual, resultou em significativa diminuição da insulina de jejum ²⁰. Achado semelhante é aceito por Khalili et. al.²¹ (2019), após oito semanas de intervenção com *L. casey* em 40 pacientes com DM2, onde a resistência à insulina e a insulina em jejum melhoraram significativamente, além disso, a suplementação de *L. casey* reduziu medidas antropométricas, como peso, IMC e circunferência da cintura, demonstrando que ao modular a microbiota intestinal, as cepas de probióticos *L. casey* podem afetar benéficamente a composição corporal e o metabolismo do hospedeiro.

Os mesmos autores relatam que houve uma redução no consumo de energia pelos pacientes suplementados com o probiótico e que essa restrição calórica afetou o nível plasmático de sirtuínas e fetuína-A em pacientes com DM2 ²¹. A fetuína-A, uma glicoproteína circulante que é secretada pelo fígado e pelos tecidos adiposos e está associada a aumento da sensibilidade à glicose, a resistência ao ganho de peso e os baixos níveis de ácidos graxos livres séricos ²¹. Já sirtuínas são enzimas que promovem desacetilação em muitos passos do metabolismo e homeostase energética e exercem impacto positivo em distúrbios metabólicos como obesidade e DM2 ²¹.

Portanto, a suplementação com *L. Casey* proporcionou em pacientes diabéticos uma melhora glicêmica e a regulação dos níveis de sirtuína e fetuína que podem ser eficazes no controle da DM2 ²¹. Nesta direção, Tonucci et al.²² (2017), testaram

durante 6 semanas o efeito de probióticos em voluntários portadores de DM2 em um estudo controlado por placebo, onde o grupo probiótico ingeriu 120g ao dia de leite fermentado adicionado de *Lactobacillus acidophilus La-5* e *Bifidobacterium animalis* e o grupo controle ingeriu apenas o leite fermentado convencional. Curiosamente ambos os grupos trazem resultados com alterações metabólicas benéficas, porém, diferentes, visto que no grupo probióticos houve melhora no controle glicêmico dos indivíduos e no grupo controle resultou em diminuição de citocinas inflamatórias (TNF- α e resistina) e aumento do ácido acético ²².

FÁRMACOS HIPOGLICEMIANTES

Estudos recentes sugerem que os efeitos benéficos da metformina sobre o metabolismo da glicose podem ser mediados por microorganismos ²³. Sendo geralmente a droga de primeira escolha para o tratamento do diabetes tipo 2, além disso, a metformina intravenosa é menos eficaz do que a medicação oral, aumentando a possibilidade de farmacologia intestinal importante ²⁴.

Em ratos aumenta os níveis de espécies *Akkermansia muciniphila*, uma bactéria que degrada mucina e que mostrou reverter desordens metabólicas ²³.

Os achados em humanos, apoiam a hipótese de que a metformina modifica a composição da microbiota intestinal, através do aumento de *A. muciniphila* degradante de mucina. De La Cuesta et al.²⁵(2017), compararam indivíduos sem diabetes com indivíduos com DM2 tomando metformina, onde estes tiveram maior abundância relativa de *Akkermansia muciniphila*, além de vários microorganismos produtores de AGCC, incluindo, *Butyrivibrio*, *Bifidobacterium bifidum*, *Megasphaera*, e uma unidade taxonômica operacional de *Prevotella*.

Por outro lado, Forslund et. al.²⁶ (2015), analisando um conjunto de dados metagênicos de uma coorte dinamarquesa e uma sueca num total de 146 indivíduos diabéticos, constataram que os níveis séricos de metformina em pacientes com DM2 estavam positivamente correlacionados com *Escherichia Coli*. Esta possivelmente associada com um dos efeitos colaterais bem conhecidos do tratamento com metformina, a diarreia. Ao mesmo tempo, a metformina pode reverter as alterações associadas a alguns genes microbianos, favorecendo a abundância de *Akkermansia*. Também pode favorecer a regulação da glicose do hospedeiro, pois, as análises funcionais deste estudo, demonstraram melhora significativa na produção

de butirato e propionato em tratamento com metformina ²⁶. O propionato é utilizado como substrato para a gliconeogênese e lipogênese no fígado, enquanto o butirato é um importante substrato energético para as células da mucosa do cólon ²³. Nas células do sistema imunológico, ACCGs são responsáveis pela diminuição da inflamação e nas células L enteroendócrinas, aumentam os níveis de GLP1 e PYY, levando à melhora da sensibilidade à insulina ³.

Napolitano et al.²⁴(2014), avaliaram pacientes com diabetes tipo 2 e em monoterapia com metformina para caracterizar os mecanismos da metformina baseados no intestino. Os participantes foram estudados em 4 momentos: (i) no início do tratamento com metformina, (ii) 7 dias após a interrupção da metformina, (iii) quando a glicemia de jejum aumentou 25% após a suspensão da metformina e (iv) quando a glicemia de jejum retornou aos níveis de linha de base depois de reiniciar a metformina. Deste modo, estimaram glicose, insulina, hormônios intestinais (peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), peptídeo tirosina-tirosina (PYY) e peptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) e ácidos biliares no sangue, bem como duodeno e ácidos biliares fecais e microbiota intestinal. Descobriram que a abstinência de metformina foi associada com uma redução de GLP-1 ativo e total e elevação dos ácidos biliares séricos, especialmente ácido cólico e seus conjugados. Estes efeitos foram revertidos quando a metformina foi reiniciada. A representação de *Firmicutes* e *Bacteroidetes* também foram correlacionados com os níveis de soro PYY ²⁴.

Tong et al.²⁷ (2018), em um ensaio clínico randomizado testaram a hipótese de que a alteração da microbiota intestinal poderia estar envolvida na melhora do DM2, a partir de metformina e uma fórmula de ervas tradicionais chinesa à base de plantas, especificamente projetada (AMC). Para isso, foram selecionados 450 pacientes com DM2 e hiperlipidemia, e após, doze semanas de tratamento, 100 pacientes de cada grupo, Metformina e AMC, foram aleatoriamente designados para avaliação clínica. Através do modelo metagenômico de sequenciamento do gene 16S rRna, foram avaliadas as regiões V3 e V4 do gene ²⁷. Curiosamente, tanto a metformina, quanto AMC reduziram expressivamente a hiperlipidemia e a hiperglicemia e alteraram a microbiota intestinal em pacientes diabéticos e hiperlipidêmicos. Essas alterações são atribuídas ao aumento de um grupo de bactérias representado por *Blautia* spp., ao qual está correlacionado com melhora da homeostase da glicose e lipídios. Além disso, apenas o AMC aumentou o grupo representado por *Faecalibacterium* spp, e foi mais eficaz na melhoria do modelo de homeostase de resistência à insulina (HOMA-

IR) e triglicerídeos do plasma e também exerceu um efeito maior sobre a microbiota intestinal ²⁷.

A berberina o principal componente de uma erva tradicional chinesa, é usada para tratar diarreia bacteriana ²⁸. Uma fórmula tradicional chinesa, conhecida como Decocção de Gegen Qinlian (GQD), contendo berberina padronizada, foi testada por Xu et. al.²⁸ (2015), em um ensaio clínico de 12 semanas, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Onde 224 pacientes com DM2 recentemente diagnosticados que não receberam tratamento farmacológico prévio para DM2 foram recrutados para o estudo com o intuito de averiguar se a fórmula teria capacidade de alterar a composição bacteriana intestinal e proporcionar efeitos antidiabéticos. Os resultados demonstram uma abundância relativa de *F. prausnitzii* aos pacientes que receberam altas e médias doses da fórmula, onde *Faecalibacterium prausnitzii*, foi negativamente correlacionada com hemoglobina glicada, glicemia de jejum e glicose pós-prandial (2horas), e positivamente correlacionada com HOMA- β , sugerindo que *F. prausnitzii* pode ser um filotipo essencial associado à melhora da DM2 e corroborando que a alteração na microbiota intestinal está associada ao efeito antidiabético de GQD.

Foram investigados por Gu Y. et al.²⁹ (2017), os efeitos das medicações antidiabéticas arcabose e glipizida na modulação da microbiota intestinal e, assim, a possibilidade de alterar a composição plasmática e do ácido biliar fecal, o que poderia melhorar a saúde metabólica.

Acarbose, um pseudo-tetrassacido produzido por *Actinoplanes* espécies e um inibidor da alfa-glicosidase, é recomendado na China e outros países asiáticos como uma alternativa à metformina no tratamento de primeira linha de DT2 ²⁹. A mesma exerce seus efeitos hipoglicêmicos inibindo a hidrólise de carboidratos complexos na escova do epitélio do intestino superior reduzindo assim a absorção de glicose nesta parte do intestino. Isso leva a um aumento da concentração de carboidratos complexos na parte inferior do intestino, alterando potencialmente a fermentação microbiana no intestino distal ²⁹.

Curiosamente, estes mesmos autores, sugerem que a resposta à arcabose é dependente da composição da microbiota anterior ao tratamento com o medicamento, estes resultados são demonstrados em pacientes que receberam acarbose, mas não glipizida, onde ocorreu uma melhora significativa nos parâmetros clínicos que são os principais fatores de risco para comorbidades metabólicas e complicações cardiovasculares da DT2, como o modelo de homeostase de resistência à insulina

(HOMA-IR), colesterol total (TC) , triglicérides (TG) e o índice de gordura do fígado ²⁹. Su B. et al.³⁰ (2015), investigaram que após 4 semanas de tratamento antidiabético, o conteúdo do intestino de *Bifidobacterium longum* em pacientes com DM2 foi significativamente aumentado e também houve diminuição de algumas citocinas inflamatórias independentemente de seus efeitos anti-hiperglicêmicos.

Sevelamer, uma resina não absorvível usada no tratamento de hiperfosfatemia, usada geralmente para tratamento de pacientes com insuficiência renal, foi testada por Bronden et al.³¹ (2018), com o intuito de avaliar sua função hipoglicemiante, já que em seu mecanismo de ação demonstrou ter uma forte ligação aos ácidos biliares e possivelmente efeitos benéficos no metabolismo da glicose. Devido a interdependência do metabolismo dos ácidos biliares e a microbiota intestinal com implicação no metabolismo da glicose, também foi examinado o provável efeito na composição bacteriana do intestino. No entanto o medicamento não resultou em alterações da microbiota, porém em relação ao metabolismo da glicose, os resultados demonstram uma redução significativa da glicose plasmática em pacientes portadores de DM2 quando comparados ao grupo placebo ³¹.

CIRURGIA BARIÁTRICA

A percepção dos efeitos metabólicos da cirurgia bariátrica / metabólica revelou que, além da perda de peso e restrição alimentar, outros mecanismos podem ser ativados pelos rearranjos do trato gastrointestinal, como o sistema incretínico/ antiincretínico, mudanças na composição dos ácidos biliares e fluxo e modificações da microbiota intestinal; todos eles possivelmente envolvidos na remissão do DM2 ³².

A RYGB é uma técnica mista que combina mecanismos restritivos e disabsortivos. O procedimento consiste em criar uma pequena bolsa gástrica (15 a 20 ml) e contornar o remanescente gástrico, o duodeno e o intestino delgado proximal. A bolsa gástrica é anastomosada ao jejuno através de uma estreita anastomose gastrojejunal em Y de Roux ³².

Baseado em uma comparação direta de pacientes pré e pós-cirurgia, um estudo recente de Lang M. et al.³³ (2017), mostrou que, além da redução de peso, relação cintura / quadril, melhora da glicose, do metabolismo lipídico, também há alterações na microbiota intestinal, incluindo aumento da proporção de *Bacteroidetes*

e diminuição nas proporções de *Firmicutes* e *Proteobacteria*, que foram observadas em 3 meses de RYGB em pacientes obesos com diabetes tipo 2.

Samsuck et al.³⁴ (2018), relataram que as cirurgias bariátricas e seus efeitos na composição da microbiota intestinal de filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes* são contraditórios, pois dependem da técnica utilizada. No entanto, os autores avaliaram os metabólitos da microbiota intestinal de homens obesos e diabéticos que foram submetidos a cirurgia bariátrica pela técnica de gastrectomia vertical. O número de *Bacteroidetes* aumentou em relação a *Firmicutes*, ao contrário de achados na técnica de RYGB³⁴. Em outro estudo um pouco mais recente, eles indicam que há uma relação entre a microbiota intestinal e a modulação mitocondrial pela cirurgia bariátrica e consequente remissão do diabetes tipo 2. Esta interessante relação entre mitocôndrias e microbiota, se dá através do compartilhamento entre si de características estruturais e funcionais. Um dos mecanismos sugeridos é a resposta à atividade bacteriana, pois quando o butirato é produzido, pode entrar no ciclo de Krebs para reduzir o NAD⁺ ao NADH e ser usado como fonte de carbono, mesmo na presença de glicose. Consequentemente, pode regular a atividade das mitocôndrias, gerando a liberação de GLP-1, hormônio relacionado à saciedade. Portanto, a modulação mitocondrial favoreceria a alteração da microbiota intestinal e esta mudança contribuiria para a remissão do DM2³⁵.

EXERCÍCIO CRÔNICO: UM ACHADO ISOLADO

Já é bem estabelecido pela literatura que a prática de atividades físicas favorece o controle glicêmico em portadores de DM2, no entanto, seu efeito na microbiota intestinal ainda é pouco relatado. Nesta revisão, apenas um estudo foi encontrado sugerindo a modulação bacteriana pelo exercício, onde Pasini et al.³⁶ (2019), com o objetivo de avaliar o efeito do exercício crônico na composição da microbiota e no intestino gotejante (endotoxemia metabólica) em indivíduos com DM2, estudou 30 pacientes portadores de diabetes 2, antes e após 6 meses de um programa de exercícios de resistência e flexibilidade. Curiosamente, as atividades além de melhorarem o índices glicêmicos e medidas antropométricas, também diminuíram a inflamação sistêmica e a endotoxemia nestes indivíduos.

CONCLUSÃO

A crescente pesquisa sobre a influência do desequilíbrio da microbiota intestinal no metabolismo do DM2, através de métodos como sequenciamento metagenômico e a metabolômica, traz à tona indicativos sólidos quanto aos fatores que podem modular uma resposta positiva na prevenção e tratamento da doença.

Condições como a responsividade a tratamentos dietéticos e suplementares específicos, a mudança da ecologia microbiana na cirurgia bariátrica e também na administração de fármacos antidiabéticos, trazem desfechos positivos no metabolismo do DM2, manifestando uma condição significativa da interação entre a microbiota intestinal e o diabetes tipo 2. Entretanto, alguns mecanismos envolvidos nesta complexa relação ainda não são totalmente esclarecidos e até mesmo controversos, porém, a grande maioria dos achados são promissores e caminham para um melhor controle e tratamento da doença e suas complicações.

REFERÊNCIAS

- [1] AW W, FUKUDA S. Understanding the role of the gut ecosystem in diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2018 Jan; 9(1):5-12. doi: 10.1111/jdi.12673. Epub 2017 May 24.
- [2] GOMES AC, BUENO AA, DE SOUZA RG, MOTA JF. Gut microbiota, probiotics and diabetes. *Nutr J.* 2014 Jun 17; 13:60. doi: 10.1186/1475-2891-13-60.
- [3] ALLIN KH, NIELSEN T, PEDERSEN O. Mechanisms in endocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 2015 Apr;172(4):R167-77. doi: 10.1530/EJE-14-0874. Epub 2014 Nov 21.
- [4] BAKKER GJ, NIEUWDORP M. Fecal Microbiota Transplantation: Therapeutic Potential for a Multitude of Diseases beyond *Clostridium difficile*. *Microbiol Spectr.* 2017 Aug; 5(4). doi: 10.1128/microbiolspec.BAD-0008-2017.
- [5] ARORA T, BÄCKHED F. The gut microbiota and metabolic disease: current understanding and future perspectives. *J Intern Med.* 2016 Oct; 280(4):339-49. doi: 10.1111/joim.12508. Epub 2016 Apr 12.

[6] DE MELLO VD, PAANANEN J, LINDSTRÖM J, LANKINEN MA, SHI L, KUUSISTO J, PIHLAJAMÄKI J, et al. Indolepropionic acid and novel lipid metabolites are associated with a lower risk of type 2 diabetes in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Sci Rep.* 2017 Apr 11; 7:46337. doi: 10.1038/srep46337.

[7] BRUNKWALL L, ORHO-MELANDER M. The gut microbiome as a target for prevention and treatment of hyperglycaemia in type 2 diabetes: from current human evidence to future possibilities. *Diabetologia.* 2017 Jun;60(6):943-951. doi: 10.1007/s00125-017-4278-3. Epub 2017 Apr 22

[8] SEDIGHI M, RAZAVI S, NAVAB-MOGHADAM F, KHAMSEH ME, ALAEI-SHAHMIRI F, MEHRTASH A, et al. Comparison of gut microbiota in adult patients with type 2 diabetes and healthy individuals. *Microb Pathog.* 2017 Oct; 111:362-369. doi: 10.1016/j.micpath.2017.08.038. Epub 2017 Sep 11.

[9] NAVAB-MOGHADAM F, SEDIGHI M, KHAMSEH ME, ALAEI-SHAHMIRI F, TALEBI M, RAZAVI S, et al. The association of type II diabetes with gut microbiota composition. *Microb Pathog.* 2017 Sep; 110:630-636. doi: 10.1016/j.micpath.2017.07.034. Epub 2017 Jul 21.

[10] CANDELA M, BIAGI E, SOVERINI M, CONSOLANDI C, QUERCIA S, SEVERGNINI M, et al. Modulation of gut microbiota dysbioses in type 2 diabetic patients by macrobiotic Ma-Pi 2 diet. *Br J Nutr.* 2016 Jul; 116(1):80-93. doi: 10.1017/S0007114516001045. Epub 2016 May 6.

[11] ZHAO L, ZHANG F, DING X, WU G, LAM YY, WANG X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science.* 2018 Mar 9; 359(6380):1151-1156. doi: 10.1126/science.aao5774.

[12] SATO J, KANAZAWA A, IKEDA F, YOSHIHARA T, GOTO H, ABE H, et al. Gut dysbiosis and detection of "live gut bacteria" in blood of Japanese patients with type 2

diabetes. *Diabetes Care*. 2014 Aug; 37(8):2343-50. doi: 10.2337/dc13-2817. Epub 2014 May 13.

[13] YAMAGUCHI Y, ADACHI K, SUGIYAMA T, SHIMOZATO A, EBI M, OGASAWARA N, et al. Association of Intestinal Microbiota with Metabolic Markers and Dietary Habits in Patients with Type 2 Diabetes. *Digestion*. 2016; 94(2):66-72. Epub 2016 Aug 10.

[14] GIL-CARDOSO K, GINÉS I, PINENT M, ARDÉVOL A, BLAY M, TERRA X. Effects of flavonoids on intestinal inflammation, barrier integrity and changes in gut microbiota during diet-induced obesity. *Nutr Res Rev*. 2016 Dec; 29(2):234-248. Epub 2016 Nov 14.

[15] AYDIN Ö, NIEUWDORP M, VICTOR GERDES V. The Gut Microbiome as a Target for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2018; 18(8): 55.

[16] PEDERSEN C, GALLAGHER E, HORTON F, ELLIS RJ, IJAZ UZ, WU H, et al. Host-microbiome interactions in human type 2 diabetes following prebiotic fibre (galacto-oligosaccharide) intake. *Br J Nutr*. 2016 Dec; 116(11):1869-1877. doi: 10.1017/S0007114516004086. Epub 2016 Dec 15.

[17] GONAI M, SHIGEHISA A, KIGAWA I, KURASAKI K, CHONAN O, MATSUKI T, Et al. Galacto-oligosaccharides ameliorate dysbiotic Bifidobacteriaceae decline in Japanese patients with type 2 diabetes. *Benef Microbes*. 2017 Oct 13;8(5):705-716. doi: 10.3920/BM2016.0230. Epub 2017 Sep 8.

[18] AKBARI V, HENDIJANI F. Effects of probiotic supplementation in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2016 Dec; 74(12):774-784.

[19] MOBINI R, TREMAROLI V, STÅHLMAN M, KARLSSON F, LEVIN M, LJUNGBERG M, et al. Metabolic effects of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in people with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Apr; 19(4):579-589. doi: 10.1111/dom.12861. Epub 2017 Feb 7.

[20] FIROUZI S, MAJID HA, ISMAIL A, KAMARUDDIN NA, BARAKATUN-NISAK MY. Effect of multi-strain probiotics (multi-strain microbial cell preparation) on glycemic control and other diabetes-related outcomes in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr.* 2017 Jun; 56(4):1535-1550. doi: 10.1007/s00394-016-1199-8. Epub 2016 Mar 17.

[21] KHALILI L, ALIPOUR B, ASGHARI JAFAR-ABADI M, FARAJI I, HASSANALILOU T, MESGARI ABBASI M, et al. The Effects of *Lactobacillus casei* on Glycemic Response, Serum Sirtuin1 and Fetuin-A Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *Iran Biomed J.* 2019 Jan; 23(1):68-77. Epub 2018 May 27.

[22] TONUCCI LB, OLBRICH DOS SANTOS KM, LICURSI DE OLIVEIRA L, ROCHA RIBEIRO SM, DUARTE MARTINO HS, et al. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr.* 2017 Feb ;36(1):85-92. doi: 10.1016/j.clnu.2015.11.011. Epub 2015 Dec 7.

[23] WU H, ESTEVE E, TREMAROLI V, KHAN MT, CAESAR R, MANNERÅS-HOLM L, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med.* 2017 Jul; 23(7):850-858. doi: 10.1038/nm.4345. Epub 2017 May 22.

[24] NAPOLITANO A, MILLER S, NICHOLLS AW, BAKER D, VAN HORN S, THOMAS E, et al. Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One.* 2014 Jul 2; 9(7):e100778. doi: 10.1371/journal.pone.0100778. eCollection 2014.

[25] DE LA CUESTA-ZULUAGA J, MUELLER NT, CORRALES-AGUDELO V, VELÁSQUEZ-MEJÍA EP, CARMONA JA, ABAD JM, et al. Metformin Is Associated With Higher Relative Abundance of Mucin-Degrading *Akkermansia muciniphila* and Several Short-Chain Fatty Acid-Producing Microbiota in the Gut. *Diabetes Care.* 2017 Jan; 40(1):54-62. doi: 10.2337/dc16-1324. Epub 2016 Nov 14.

[26] FORSLUND K, HILDEBRAND NIELSEN T, FALONY G, LE CHATELIER E, SUNAGAWA S et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015 Dec 10; 528(7581):262-266. doi: 10.1038/nature15766. Epub 2015 Dec 2.

[27] TONG X, XU J, LIAN F, YU X, ZHAO Y, XU L, 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*. 2018 May 22; 9(3). pii: e02392-17. doi: 10.1128/mBio.02392-17.

[28] XU J, LIAN F, ZHAO L, ZHAO Y, CHEN X, ZHANG X. Structural modulation of gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula. *ISME J*. 2015 Mar;9(3):552-62. doi: 10.1038/ismej.2014.177. Epub 2014 Oct 3.

[29] GU Y, WANG X, LI J, ZHANG Y, ZHONG H, LIU R, et al. Analyses of gut microbiota and plasma bile acids enable stratification of patients for antidiabetic treatment. *Nat Commun*. 2017 Nov 27;8(1):1785. doi: 10.1038/s41467-017-01682-2.

[30] SU B, LIU H, LI J, SUNLI Y, LIU B, LIU D, et al. O tratamento com acarbose afeta os níveis séricos de citocinas inflamatórias e o conteúdo do intestino de bifidobactérias em pacientes chineses com diabetes mellitus tipo 2. *J Diabetes*. 2015 set; 7 (5): 729-39. doi: 10.1111 / 1753-0407.12232. Epub 2015 15 de janeiro.

[31] BRØNDEN A, MIKKELSEN K, SONNE DP, HANSEN M, VÅBEN C, GABE MN, et al. Glucose-lowering effects and mechanisms of the bile acid-sequestering resin sevelamer. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jul;20(7):1623-1631. doi: 10.1111/dom.13272. Epub 2018 Mar 26.

[32] CĂTOI AF, PÂRVU A, MUREȘAN A, BUSETTO L. Metabolic Mechanisms in Obesity and Type 2 Diabetes: Insights from Bariatric/Metabolic Surgery. *Obes Facts*. 2015;8(6):350-63. doi: 10.1159/000441259. Epub 2015 Nov 20.

- [33] LANG M, ZHENG KH, ZENG SH, YANG Y, WU LP, HUANG ZH, et al. [Structural changes of gut microbiota after gastric bypass in obese patients with type 2 diabetes]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2017 Oct 20; 37(10):1337-1344.
- [34] SAMCZUK P, HADY HR, ADAMSKA-PATRUNO E, CITKO A, DADAN J, BARBAS C. In-and-Out Molecular Changes Linked to the Type 2 Diabetes Remission after Bariatric Surgery: An Influence of Gut Microbes on Mitochondria Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2018 Nov 24; 19(12). pii: E3744. doi: 10.3390/ijms19123744.
- [35] SAMCZUK P, LUBA M, GODZIEN J, MASTRANGELO A, HADY HR, DADAN, et al. "Gear mechanism" of bariatric interventions revealed by untargeted metabolomics. *J Pharm Biomed Anal*. 2018 Mar 20;151:219-226. doi: 10.1016/j.jpba.2018.01.016. Epub 2018 Jan 9.
- [36] PASINI E, CORSETTI G, ASSANELLI D, TESTA C, ROMANO C, DIOGUARDI FS. Effects of chronic exercise on gut microbiota and intestinal barrier in human with type 2 diabet. *Minerva Med*. 2019 Feb; 110(1):3-11. doi: 10.23736/S0026-4806.18.05589-1.

ANEXO - Normas da Revista Brazilian Journal of Nutrition



ISSN 1415-5273 *printed version*
ISSN 1678-9865 *online version*

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

- [Scope and Policy](#)
- [Article Category](#)
- [Authorship](#)
- [Manuscript Assessment Process](#)
- [Preparation of the manuscript](#)
- [Checklist](#)
- [Documents](#)

The cover page must contain:

Complete title in Portuguese: (i) the title must be concise and avoid unnecessary and/or redundant words, such as “assessment of,” “considerations about,” “an exploratory study about;” (ii) do not use abbreviations or indicate the geographic location of the study.

Suggest a short title in English and Portuguese or Spanish for the header with no more than 40 characters with spaces.

Include complete title in English compatible with the title in Portuguese

Include the full name of each author. Do not abbreviate the first names.

Inform the origin, title, and current institutional affiliation of each author in full.

Do not use abbreviations.

Indicate the full address of the institution of the corresponding author.

Inform the telephone number and e-mail address of all authors.

Indication of category and thematic area of the article.

Explicitly inform the contribution made by each author. Authorship credit must be based on substantial contributions, such as study conception and design, data analysis and interpretation, article review, and approval of the final version. Including the names of authors who have not made any of the contributions above is not justified.

Inform the ORCID® (Open Researcher and Contributor ID) record number. If you do not have one, register for free at: < <https://orcid.org/register>>. Learn more here. Inform whether the article is based on a dissertation or thesis, indicating the title, author, university, and year of publication.

The authors may include a footnote to acknowledge the sponsor and indicate the number of the process and/or notice, and to acknowledge the collaboration of peers

and technicians. The paragraph may not exceed three lines. Note: this must be the only part of the text identifying the authors.

Abstract: all articles submitted in Portuguese or Spanish must contain an abstract in the original language and in English, with at least 150 words and at most 250 words.

The articles submitted in English must contain an abstract in Portuguese in addition to the abstract in English.

Original articles must contain structured abstracts containing objectives, basic research methods, information regarding study location, population and sample, results and most relevant conclusions, considering the objectives of the work and indicating ways of continuing the study.

The other categories should contain a narrative abstract but with the same information.

The text should not contain citations and abbreviations. Provide from 3 to 6 keywords using Bireme's Health Sciences descriptors <<http://decs.bvs.br>>.

Text: except for the manuscripts presented as Review, Communication, Scientific Note and Assay, the works must follow the formal structure for scientific works:

Introduction: must contain a current literature review pertinent to the theme and appropriate to the presentation of the problem, also emphasizing its relevance. It should not be extensive except for manuscripts submitted as Review Articles.
Methods: must contain a clear and brief description of the method, including the corresponding literature: procedures, universe and sample, measurement tools, and validation method and statistical treatment when applicable.

Regarding the statistical analysis, the authors should demonstrate that the procedures were not only appropriate to test the hypotheses of the study but were also interpreted correctly. The statistical significance levels (e.g $p < 0.05$; $p < 0.01$; $p < 0.001$) must be mentioned.

Inform that the research was approved by an Ethics Committee certified by the National Council of Health and provide the number of the protocol. When experiments with animals are reported, indicate if the guidelines of the institutional or national research councils - or if any national law regarding the care and use of laboratory animals - were followed.

Results: whenever possible, the results must be presented in self-explanatory tables and figures and contain statistical analysis. Avoid repeating the data in the text.

Illustrations: All types of tables, figures, graphs, drawings, schemes, flowcharts, photographs, maps, organograms, diagrams, blueprints, charts, pictures, etc. are considered illustrations, which serve to illustrate study data. All empirical studies must include the study location and year.

The author is responsible for the quality of the illustrations, should enable size reduction without loss of resolution, observing the following measures: Portrait format: one column (7,5cm); two columns (15cm). Landscape format: one column (22 x 7,5cm); two columns (22 x 15cm). Provide a short and concise title to each illustration and number them consecutively and independently using Arabic digits in the order that they are mentioned in the text. Charts and tables must have open side borders. Graphs must contain the title of all axes and all columns of Tables and Charts must have headers. The words Figure, Table, and Attachment in the text must be capitalized and accompanied by the respective number. Indicate in the text where the illustrations should be inserted. Keep titles concise. Always include explanatory notes. If any abbreviation or symbol (bold, asterisk, etc.) is used, inform its meaning in the subtitle of the illustration. If illustrations published in other references are used, attach the document containing the authorization for their use and cite the source. The contents of illustrations, tables, charts, and figures in bilingual articles or articles in any language other than Portuguese must be translated, and numbers must agree with the language of the article. For example, articles in English use a period to indicate the decimal mark: 1,254.76 grams.

The use of color images is recommended, and color articles are published free of charge.

Discussion: the discussion must properly and objectively explore the results under the light of other observations already published in the literature.

Conclusion: present the relevant conclusions, considering the objectives of the work, and indicate ways to continue the study. Literature citations will not be accepted in this section.

Acknowledgments: may be made in a paragraph no bigger than three lines to institutions or individuals who actually collaborated with the work. **Attachments:** should be included only when they are essential to the understanding of the text. The editors will decide upon the need of their publication. **Abbreviations and acronyms:** should be

used in a standardized fashion and restricted to those used conventionally or sanctioned by use, followed by the meaning in full when it is first mentioned in the text. They must not be used in the title and abstract.

References must follow the Vancouver style. References must be numbered consecutively according to the order that they were first mentioned in the text, according to the Vancouver style.

All authors should be cited in references with two to six authors; if more than six authors, only the first six should be cited followed by et al. The abbreviations of cited journals should be in agreement with the Index Medicus.

At least 80% of the references must have been published within the last five years in indexed journals, and 20% within the last two years. Citations/references of undergraduate monographs, works presented in congresses, symposiums, workshops, meetings, among others, and unpublished texts (classes among others) will not be accepted. If an unpublished study is cited (article in press), the authors must send a copy of the acceptance letter (the article must be approved and have a publication date) of the journal that will publish the article.

If unpublished data obtained by other researchers are cited in the manuscript, it is necessary to include a letter authorizing the use of such data by the original authors.

Literature citations in the text should be in numerical order, Arabic numerals, placed after the citation in superscript, and included in the references. If two authors are mentioned, both are cited using the "&" in between; if more than two authors, the first author is cited followed by the et al. expression.

Direct citations translated by the authors must be accompanied by a footnote containing the text in the original language. Indicate that the citation was translated by the author as follows: (Rodgers et al., 2011, our translation).

The accuracy and appropriateness of references to works that have been consulted and mentioned in the text of the article are of the author(s) responsibility. All studies cited in the text must be listed in the References.