

Diego da Silva Lutkemeyer¹,
Mariana Abrantes do Amaral²,
Nathalia Hiromi Ishida Assunção²,
Nathália Franchon Marques
Tejada¹,
Niels Olsen Saraiva Câmara³

¹Faculdade de Medicina,
Universidade de São Paulo, São
Paulo, SP.

²Instituto de Ciências Biomédicas,
Universidade de São Paulo, SP.

³Instituto de Ciências Biomédicas,
Departamento de Imunologia,
Universidade de São Paulo, SP.

✉ **Niels Camara**
Av Prof. Lineu Prestes 1730
Cidade Universitária
CEP: 05508-000
São Paulo
📧 niels@icb.usp.br

RESUMO

A obesidade está intimamente ligada ao estado inflamatório, sendo considerada uma patologia metabólica complexa. Dietas hipercalóricas alteram a composição da microbiota intestinal, sendo a mudança da proporção de bactérias dos filos Bacteroidetes e Firmicutes uma das consequências mais conhecidas. Essa mudança determina a produção de metabólitos específicos do sistema imune, induzindo estado inflamatório responsável pelo agravamento de uma série de doenças. A dieta hipercalórica representa um fator de risco para a obesidade e para o diabetes mellitus, doenças interligadas pelo conceito de lipotoxicidade, e o estado inflamatório também contribui para o aparecimento e para a progressão de doenças cardiovasculares. Com esse artigo, objetivamos estudar a obesidade pela perspectiva imunológica e microbiológica, abordando as consequências de dietas hipercalóricas sobre o estado inflamatório e a sobre a microbiota. Ademais, associar a mudança no microbioma a doenças prevalentes como o diabetes mellitus e as doenças cardiovasculares, apontando abordagens terapêuticas potenciais.

Palavras-chave: imunologia, obesidade, inflamação, microbiota

ABSTRACT

Obesity is closely linked to an inflammatory state, being considered a complex metabolic pathology. Hypercaloric diets alter the composition of intestinal microbiota, and the change in the proportion of bacteria from the Bacteroidetes and Firmicutes phyla is one of the most known consequences. This change causes the production of specific immune system metabolites, inducing an inflammatory state which is responsible for aggravating some diseases. The hypercaloric diet represents a risk factor for obesity and diabetes mellitus, diseases linked by the concept of lipotoxicity, and the inflammatory state also contributes to the onset and to the progression of cardiovascular diseases. In this article, we aim to study obesity from the immunological and microbiological perspective, addressing the consequences of hypercaloric diets on the inflammatory state and microbiota. In addition, to analyze the role of microbiome change in prevalent diseases like diabetes mellitus and cardiovascular diseases, pointing out potential therapeutic approaches.

Keywords: immunology, obesity, inflammation, microbiota

Submetido: 10/12/2018
Aceito: 26/02/2019

INTRODUÇÃO

A obesidade e sua relação com a saúde das populações sempre foi de grande interesse para a ciência: há muito tempo se sabe do impacto dos maus hábitos alimentares na qualidade de vida dos indivíduos. A obesidade esteve historicamente relacionada a doenças músculo-esqueléticas, obstétricas, cardiovasculares e endocrinológicas, mas apenas na década de 90, momento em que começou a ser interpretada como uma condição de inflamação crônica de baixo grau, os mecanismos que levam o acúmulo de gordura a provocar alterações sistêmicas começaram a ser elucidados. O estado inflamatório provocado pelo acúmulo de gordura visceral seria responsável por alterações metabólicas, imunológicas e até microbiológicas capazes de estabelecer ou provocar o agravamento, sobretudo, de doenças como o diabetes mellitus, a insuficiência cardíaca, a aterosclerose e o infarto do miocárdio. É nesse contexto que o crescente entendimento da importante relação do ser humano com sua microbiota ganha relevância: dietas hipercalóricas alteram a composição da flora intestinal, possibilitando o recrudescimento de mecanismos inflamatórios já estimulados pelo acúmulo de gordura. Nesse ínterim, estudos utilizaram-se dos novos mecanismos moleculares descobertos para criar alternativas terapêuticas no combate às alterações sistêmicas provocadas pela obesidade.

O objetivo desta revisão foi estudar a obesidade pela perspectiva imunológica e microbiológica, abordando as consequências de dietas hipercalóricas sobre o estado inflamatório e a sobre a microbiota. Ademais, associar a mudança no microbioma a doenças prevalentes como o diabetes mellitus e as doenças cardiovasculares, apontando abordagens terapêuticas potenciais.

REVISÃO DA LITERATURA E DISCUSSÃO

Foram pesquisadas nas bases de dados "PubMed" e "Scopus", os seguintes descritores: "obesity inflammation", "obesity microbiota", "obesity microbiology", "obesity cardiovascular diseases", "obesity clinical outcomes" no período de 1º de Janeiro de 1990 a 1º de Janeiro de 2019. Os resultados serão e apresentados e discutidos em tópicos.

Inflamação na obesidade

A obesidade está associada a um estado inflamatório local ou sistêmico (TRAYHURN et al., 2004), e a interface apresentada pode ser justificada pela presença de componentes celulares do sistema inflamatório (VAN DEN ELSEN et al., 2017) no tecido adiposo e a liberação de adipocinas e citocinas pró-inflamatórias pelas células locais (WELLEN et al., 2003).

Sabe-se que o tecido adiposo é crucial para armazenamento de energia e para atividade endócrina (MCGOWN et al., 2014). Sua composição encerra diversos tipos celulares, como pré-adipócitos, adipócitos, células endoteliais, e células que compõem o sistema imune (macrófagos, células dendríticas, mastócitos) (VAN DEN ELSEN et al., 2017). Assim, nos últimos anos, a percepção das comorbidades em pacientes obesos, tem sido associada à resposta inflamatória do tecido adiposo branco, considerado órgão endócrino metabolicamente ativo (BOULOUMIÉ et al., 2005).

No contexto da obesidade, o tecido adiposo sofre remodelamento apresentando estruturas nomeadas de coroa ("crown-like structures"). Caracteristicamente, essas estruturas são macrófagos que rodeiam adipócitos mortos. Portanto, células mortas constituem fatores consideráveis para promover inflamação tecidual, resultando em infiltração exorbitante de macrófagos (CINTI et al., 2005).

Os macrófagos possuem perfis celulares distintos e bem estabelecidos na literatura: são os perfis denominados M1 e M2. Os macrófagos M1 são importantes para expressão de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-6 (interleucina-6) e o TNF- α (fator de necrose tumoral α). Já os macrófagos M2 possuem fenótipo associado a funções anti-inflamatórias e pró-resolutivas. Na obesidade é sabido que os macrófagos M1 são mais expressos. Compreende-se, portanto, que os macrófagos desempenham uma importante função na manutenção da inflamação na obesidade (LUMENG et al., 2007) (OLEFSKY et al., 2010).

Os adipócitos, responsáveis por estocar lipídios, protegem os órgãos de choques mecânicos e fornecem derivados lipídicos para gasto energético e inflamação (DIBAISE et al., 2008), mas há estudo que lhes atribuem outra função: a produção de moléculas bioativas com ação parácrina e sistêmica, as adipocinas (CARBONE et al., 2016). Nesse grupo, incluem-se quimiocinas, citocinas, hormônios e fatores de crescimento (CARBONE et al., 2016). Dentre as moléculas representantes, destacam-se a leptina, a resistina e a visfatina, todas relacionadas a processos inflamatórios (TILG et al., 2006). Além disso, acredita-se que o desequilíbrio da produção e/ou secreção de adipocinas, devido à disfunção do tecido adiposo, podem favorecer o desenvolvimento de doenças associadas à obesidade (OUCHI et al., 2011).

Sabe-se que com o ganho de peso, os adipócitos podem ainda sofrer hiperplasia e hipertrofia. Tal fenômeno pode causar compressão dos vasos sanguíneos no tecido adiposo, o que impossibilita o suprimento de nutrientes e oxigênio para as células subjacentes e cria um microambiente hipóxico (LOLMÈDE et al., 2003). Pode haver necrose tecidual, o que estimularia a quimiotaxia de macrófagos e a

indução da expressão de mediadores inflamatórios, como IL-6, TNF- α , IFN- γ (interferon- γ), entre outros (WILSON et al., 2006).

A hipóxia tecidual também pode induzir o aumento do estresse oxidativo, provocando o excesso de produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERON) pelas células do sistema imune. Ademais, a hipernutrição crônica, com o grande consumo de carboidratos e de ácidos graxos saturados pode causar estresse oxidativo mitocondrial por ativar diversas vias bioquímicas e potencializar a geração de ERON em outros tipos celulares (SHOKOLENKO et al., 2009).

De forma geral, é plausível considerar que a obesidade promove reações fisiológicas e, conseqüentemente, geração de respostas inflamatórias. Uma vez que para o sistema imune, o principal objetivo é realizar a manutenção e/ou restauração do tecido por meio de mediadores inflamatórios liberados pelas células locais.

Microbiota na obesidade

A população de bactérias intestinais é responsável por processos de diferenciação e proliferação intestinal. Ela também altera o padrão de absorção de nutrientes do organismo (BÄCKHED et al., 2005), atuando na metabolização deles.

Como grande parte das bactérias reside no trato gastrointestinal, imaginava-se que esses microrganismos exerceriam influência apenas sobre esse local, mas evidências mostram que sua ação não está restrita a essa região, podendo atuar sobre outros tecidos de maneira direta ou indireta (MCFALL-NGAI et al., 2013).

Estudos tentam entender como a microbiota afeta patologias humanas. Há evidências de sua relação com o desenvolvimento e com o agravamento de doenças como obesidade, doenças inflamatórias intestinais (LEY et al., 2006), diabetes (BÄCKHED., 2012) e até cânceres (YOSHIMOTO et al., 2013). Na obesidade, a forma como o organismo metaboliza os nutrientes é um fator essencial para agravar o estado da enfermidade: estudos demonstram que a composição da microbiota intestinal determina a produção de lipoproteínas lipases e modula a absorção de lipídeos (MCFALL-NGAI et al., 2004). Essa influência da microbiota no organismo, tanto no aspecto imunológico, como nutricional, depende da composição de bactérias na flora intestinal. Cada população de bactérias intestinais pode manipular a absorção de nutrientes de uma forma específica (HOOPER et al., 2001).

O ser humano tem a microbiota intestinal baseada em dois principais filos de bactérias: Bacteroidetes e Firmicutes (DUNCAN et al., 2008), contudo a proporção entre a quantidade de bactérias de cada filo pode se alterar de acordo com a dieta. Essa alteração pode se

refletir tanto na composição da microbiota, quanto em sua capacidade de exercer dada função (LOUIS et al., 2014). Nesse contexto, fica evidente sua influência na obesidade, doença associada a padrões de inflamação do organismo (LEY et al., 2006).

A abundância relativa de cada filo na composição da população na flora intestinal é plástica. Em estudos sobre o padrão da microbiota de pessoas obesas e de pessoas magras, foi observado correlação entre o consumo calórico e a abundância de Firmicutes e Bacteroidetes, sendo que indivíduos obesos tendem a ter mais Firmicutes e menos Bacteroidetes do que indivíduos magros (PAHWA et al., 2017). Essa plasticidade também pode ser observada no transplante da microbiota intestinal de camundongos normais para os "germ-free". Estes passam a acumular mais gordura, mesmo sem alteração dietética (MCFALL-NGAI et al., 2004), ou seja, a microbiota afeta a quantidade de energia absorvida da alimentação, o que demonstra a importância da composição de bactérias do trato gastrointestinal nas mudanças metabólicas do organismo.

Estudos demonstram ainda que a alteração da microbiota tem relação direta com a obesidade e com processos inflamatórios ligados a essa doença. A microbiota regula a quantidade de leucócitos presentes no trato gastrointestinal (ABT, et al., 2009), sendo os neutrófilos e os macrófagos de grande importância na inflamação aguda e crônica.

Ilustrando o efeito da alteração da microbiota relacionada à obesidade, sabe-se que a expansão da população de bactérias gram-positivas, no caso as do filo Firmicutes, que ocorre quando o homem apresenta uma dieta com alto teor de gordura, resulta no aumento da produção de ácido desoxicólico. Substância que, liberada na circulação em grandes quantidades, pode provocar carcinoma hepatocelular (YOSHIMOTO, Shin et al., 2013).

Repercussões clínicas - Resistência à insulina e diabetes mellitus

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes, a resistência à insulina corresponde à resposta subótima de tecidos periféricos frente a determinado nível do hormônio. Assim, pacientes em tal condição frequentemente apresentam hiperinsulinemia compensatória, podendo ou não manifestar hiperglicemia, sendo que, quando há evidências laboratoriais desta, diagnostica-se a diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (SBD, 2017).

Embora possam acontecer isoladamente, há forte relação entre DM2 e obesidade. Um levantamento norte americano de 2015 identificou que, dentre aqueles com índice de massa corpórea (IMC) maior que 25, 34.4% tinham DM, em contraste com a prevalência de 4,5%

presente em pacientes IMC inferior (PANTALONE et al., 2018). Analogamente, análises retrospectivas com pacientes diabéticos indicaram 78,2% com obesidade ou sobrepeso, figurando como a comorbidade mais presente nestes (IGLAY et al., 2016).

Dieta e lipotoxicidade na RI

A dieta hipercalórica apresenta-se como fator de risco tanto para a obesidade como para a DM2, estando ambas relacionadas em sua fisiopatologia através da lipotoxicidade. Esta, refere-se à toxicidade de ácidos graxos livres (AGL), existentes quando a presença de lipídios no organismo excede a capacidade de armazenamento em adipócitos. Nessa situação, os AGL favorecem ativação inflamatória e alterações metabólicas seja no tecido adiposo ou em órgãos periféricos que recebem depósitos ectópicos, dentre eles, o fígado e músculo. (YE, 2013).

No músculo, os lipídios excedentes formam acúmulos citoplasmáticos que, em sua oxidação incompleta, originam derivados tóxicos como ceramidas e diacilglicerol, disruptores da sinalização intracelular de insulina. Por consequência, há menor exteriorização de receptores GLUT4, responsáveis pela captação periférica muscular de glicose, colaborando para a hiperglicemia. Não obstante à menor captação, há também maior produção hepática de glicose. No fígado, o depósito de AGL reduz a sinalização da insulina, suprimindo seu efeito de inibir a glicogenólise e a gliconeogênese. (CUSI, 2012).

Inflamação na RI

A associação entre resistência à insulina e inflamação, dada por mecanismos autoimunes, é já reconhecida no DM1. Recentemente, constatou-se que graus leves de inflamação também estão presentes em ilhotas de Langerhans no DM2, condição em que haveria infiltrado de macrófagos e citocinas IL-1 β (interleucina 1 β) e IFN γ . Nesse ambiente, existiria um comprometimento da sobrevivência glandular e da produção hormonal. Não obstante, sabe-se que tal mecanismo isoladamente não justifica a hiperglicemia, tendo em vista a elevada insulinemia compensatória que pode estar presente por longo período da DM2 (HOTAMISLIGIL et al., 2011), sendo importante considerar também a repercussão inflamatória em demais sítios.

Dentre as citocinas, o TNF- α é um dos principais responsáveis pela resistência à insulina no tecido adiposo. Em sua presença, há fosforilação inadequada do sinalizador intracelular IRS-1 (insulin receptor substrate 1), um dos mediadores da sinalização intracelular de insulina, comprometendo a ação hormonal e repercutindo em maior lipólise basal e

liberação de AGL (HOTAMISLIGIL et al., 1996). Além disso, o TNF- α contribui para aumento de moléculas de MCP1 (monocyte chemoattractant protein 1) e de IL-6, que aumentam infiltrado inflamatório e diminuem secreção de adiponectina, respectivamente. Os produtos liberados no microambiente, juntamente com AGL ativam vias relacionadas a JNK (c-Jun N-terminal quinase) e NF- κ B (fator nuclear kappa b), que realimentam a transcrição de fatores inflamatórios (HOTAMISLIGIL, GOKHAN, 2011).

A inflamação sistêmica repercute, por consequência, em outros tecidos. No fígado, TNF- α e IL-6 promovem síntese de triglicérides e ativação de células de Kupffer, colaborando para desenvolvimento de esteatohepatite não alcoólica e redução de reservas de glicogênio (HOTAMISLIGIL et al., 2011). No sistema nervoso central, TNF- α , IL-1 β e IL-6, produzidas localmente via receptor tipo Toll 4 (TLR4), interferem no ganho de peso e na função de astrócitos e micróglia, relacionando-se com ambiente oxidante e lesão celular eventualmente permanente. Disfunções neurais ocorrem também devido à resistência à leptina que acompanha a obesidade, repercutindo na regulação de fome, já que tal hormônio participa na estimulação de neurônios produtores de pró-opiomelanocortina (POMC), um metabólito que induz saciedade (THALER et al., 2013).

Microbiota na RI

Assim como na obesidade, o DM associa-se à modificações de microbiota. Mecanismos pelos quais a microbiota interfere ou é modulada no DM não estão totalmente elucidados, embora a inflamação provavelmente esteja associada. Por exemplo, animais knock-out para NLRP3, sinalizador responsável pela clivagem de IL-1 β em sua forma ativa, possuem menor razão Firmicutes/Bacteroidetes, padrão oposto ao encontrado na obesidade (PAHWA et al., 2017). Outro fator é a baixa presença de *Arkkermansia* no DM, bactéria cujos metabólitos tem função anti-inflamatória, como inibição de NF- κ B (SAAD et al., 2016).

Atualmente, um dos elementos de maior destaque na microbiota são os ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), sobretudo o butirato e o acetato, além dos receptores de ácido graxo livre FFAR2 e FFAR3 (free fat acid receptors 2 e 3). A ligação a estes relaciona-se à liberação do hormônio anorexígeno peptídeo YY (PYY), e à liberação de incretinas GLP1 e GLP2 (glucagon-like peptides), responsáveis pela secreção de insulina e retardamento do esvaziamento gástrico, promovendo saciedade (FREELAND et al., 2010). No entanto, efeitos benéficos dos SCFAs são ainda questionados. Em estudo in vivo mostrou-se aumento de acetato em animais obesos insulinoresistentes, sugerindo que tal metabólito seja importante na retroalimentação do processo ao induzir secreção de grelina, composto

orexígeno que aumenta a ingestão de glicose e promove consequente formação de acetato (PERRY et al., 2016). Em outro experimento, constatou-se que, em animais knock-out para GPR43 (G coupled-protein receptor 43), a ligação de SCFAs induzia produção de TNF- α por macrófagos M2 do tecido adiposo, local que tradicionalmente expressa elevados níveis de tal receptor (NAKAJIMA et al., 2017).

Repercussões clínicas da obesidade - Doença cardiovascular

Inflamação na doença cardiovascular

O estado inflamatório produzido por distúrbios metabólicos contribui para o aparecimento e para a progressão de doenças cardiovasculares (TAUBE et al., 2012). A atividade do tecido adiposo nos obesos contribui para a formação de um estado de baixa inflamação (POPKO et al., 2010), principalmente, pela liberação de mediadores inflamatórios.

Adiponectina

Os níveis de adiponectina estão reduzidos em indivíduos obesos (NIGRO et al., 2014). Os efeitos da adiponectina incluem a inibição de eventos pró-inflamatórios e de respostas hipertróficas (OUCHI et al., 2007), e sua diminuição está associada a isquemias cardíacas e a doenças arteriais periféricas (SHIBATA et al., 2009).

Leptina

A leptina, classicamente, é conhecida por seu papel no controle do peso corporal e na termogênese, mas estudos demonstraram também sua importância na regulação da pressão arterial. A leptina age sobre o sistema nervoso simpático e, além de aumentar a termogênese no tecido adiposo marrom, é capaz de estimular o tráfico simpático para órgãos como os rins e suprarrenais (NIIJIMA et al., 1998) (NIIJIMA et al., 1999) (TANIDA et al., 2000). Estudos demonstraram ainda que a leptina além de ser capaz de alterar a secreção de metabólitos do óxido nítrico em ratos (FRUHBECK et al., 1999), pode, de forma independente, estar relacionada a mecanismos de vasodilatação (LEMBO et al., 2000). Os efeitos da hiperleptinemia crônica também já foram estudados: ratos expostos a doses diárias de leptina apresentaram elevação da pressão arterial média (SHEK et al., 1998) (KUO et al., 2001).

Endotelina-1

A atividade da endotelina-1, peptídeo responsável pela vasoconstrição endotelial, está aumentada em obesos (WEIL et al., 2010), demonstrando que o sobrepeso e a obesidade podem estar relacionados com disfunções da vasoconstrição que contribuem para doenças endoteliais como a aterosclerose e a hipertensão.

IL-6 e TNF- α

Níveis elevados de IL-6 podem contribuir para a progressão de dano miocárdico e da disfunção cardíaca crônica resultante de diversas causas (WOLLERT et al., 2001) (MACGOWAN et al., 1997) (KANDA et al., 2004). Já o TNF- α (fator de necrose tumoral) modula a contratilidade cardíaca e a resistência periférica, e estudos demonstram que níveis aumentados dessa citocina estão relacionados com a fisiopatologia de miocardites (HUBER et al., 2010), lesões de isquemia e reperfusão (DURÁN, 2008) e progressão de insuficiência cardíaca (FERRARI et al., 1999).

Obesidade e microbioma: a mudança da microbiota como fator de risco cardiovascular

Mudanças na composição da microbiota resultantes de dietas com altas concentrações de gordura favorecem espécies de bactérias produtoras de LPS (lipopolissacarídeos) (GRAHAM et al., 2015). Altos níveis de LPS são responsáveis pela ativação de TLR (toll like receptor), que está relacionada à ativação de outras vias, como JNK e a NF- κ B. Estas, ativadas, regulam genes envolvidos nas respostas de estresse implicadas na fisiopatologia de miocardiopatias e de defeitos de condução (PETRICH et al., 2004).

Perspectivas terapêuticas

Modulação inflamatória

Considerando a importância do TNF- α na obesidade, sua inibição figurou como uma das primeiras abordagens terapêuticas potenciais. A Tabela 1 indica os principais estudos com anticorpo monoclonal nesse contexto. Apesar de resultados heterogêneos, a ação favorável dos anti-TNF- α , Etanercept ou Infliximab, quando presente, é mais expressiva na redução de fatores relacionados à morbimortalidade, como inflamação e resistência à insulina, do que na perda ponderal (STANLEY et al., 2011). Tal achado eventualmente seja justificado por restrito espaço amostral. Os resultados sugerem também que a inflamação não atua isoladamente na promoção de obesidade.

A participação de demais elementos é reforçada, por exemplo, no uso das tiazolidinedionas (TZDs). Elas induzem o fator de transcrição PPAR γ , reduzindo níveis de TNF- α , IL-6, LDL e TG. O efeito adverso é o ganho de peso secundário à retenção de líquido e hiperplasia de adipócitos (WILDING, 2006). Ainda nesse sentido, nota-se clinicamente que determinados medicamentos imunossupressores, como glicocorticóides e inibidores da calcineurina, acompanham ganho de peso, seja por desregulação endócrina ou imune (BAMGBOLA, 2017).

Na realidade, estudos experimentais mostram que deve haver um balanço entre estímulos pró e anti-inflamatórios. Animais completamente deficientes em sinalizadores pró-inflamatórios podem ter maior

suscetibilidade à obesidade quando comparada à restrição de inflamação por apenas algumas células, como em macrófagos (CASTOLDI et al., 2017). Tais abordagens terapêuticas seletivas ainda são um desafio, mas poderiam

não só atingir melhor controle da patologia como também reduzir consequências indesejáveis, como a suscetibilidade à infecção que acompanha o bloqueio do sistema imune (BAMGBOLA, 2017).

Tabela 1: Efeito de anticorpos anti-TNF- α na inflamação, resistência à insulina e peso

Medicamento	Inflamação	DM resistência à insulina	Peso	Referência
Etanercept	-	n.s	n.s	(Dominguez et al., 2005)
Etanercept	↑ Adiponectina	n.s	-	(LO et al., 2007)
Etanercept	↓ TNFa ↑ Adiponectina	↓ glicemia jejum	n.s	(STANLEY et al., 2011)
Infliximab	↓ PCR	↓ resistência à insulina	-	(WASCHER et al., 2011)

"n.s": diferença não significativa ($p > 0,05$). "-": dado não aferido

Modulação microbiana

Dada a existência de padrões característicos da microbiota de indivíduos magros em contraste com obesos, modulações podem ser tentadas, por exemplo, com probióticos ou prebióticos. Embora as definições de ambos venham sofrendo alterações, considera-se que prebióticos são elementos capazes de induzir benefícios sobre a microbiota do paciente, estimulando proliferação ou atividade bacteriana. Os probióticos, por outro lado, são composições com microorganismos vivos que exerceriam diretamente efeitos saudáveis (SCHREZENMEIR, 2001).

O principal prebiótico estudado é a inulina enriquecida com oligofrutose, e o mais comum probiótico são cepas de *Lactobacillus* (DELZENNE et al., 2011). Resultados de pesquisas clínicas relacionando estes com obesidade estão na Tabela 2. Novamente, discordâncias de resultados possivelmente devem-se à baixa amostra e diferentes concentrações bacterianas administradas. Entretanto, os dados indicam que a alteração de microbiota interferiria não só na inflamação e sensibilidade à insulina, como também na redução de

peso (ZARRATI et al., 2014).

Curiosamente, além da modulação microbiana intencional através de pré e pró-bióticos, esta também é modificada iatrogenicamente com antibióticos, tendo possíveis implicações clínicas. Algumas coortes mostram que uso de antibióticos na infância acompanharam maior risco de obesidade (AJSLEV, T. A. et al., 2011). Estudos em adultos obesos também indicam que antibióticos reduzem microbiota intestinal e impactam no metabolismo (REIJNDERS et al., 2016).

O transplante fecal também emergiu como via de modulação. Ele consiste em fornecer ao receptor uma suspensão fezes de doador saudável, através de cápsula, cânulas ou colonoscópio. No âmbito da obesidade, há carência de estudos clínicos do método, mas um ensaio em pacientes com SM o transplante melhorou sensibilidade à insulina (VRIEZE et al., 2012), dado condizente com estudos animais, nos quais o compartilhamento de microbiota de magros com obesos é protetor para ganho de peso, e, por outro lado, o transplante de microbiota de obesos favorece a obesidade nos receptores (GROOT et al., 2017).

Tabela 2: Efeito de prebióticos e probióticos na inflamação, resistência à insulina e peso

Cepa	Inflamação	DM resistência à insulina	Peso	Referência
<i>Lactobacillus gasseri</i>	↑ Adiponectina	-	↓ tecido visceral ↓ Peso	(KADOOKA et al., 2010)
<i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>casei</i>	↓ PCR ↓ IL-17 ↓ TNFa	↓ Leptina	↓ IMC	(ZARRATI et al., 2014)
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	↓ TNFa ↑ Adiponectina	↓ Leptina	↓ Massa total e massa gorda	(SANCHEZ et al., 2014)
Inulina + oligofrutose	↓ IL-6	n.s	↓ Massa ↓ IMC	(NICOLUCCI et al., 2017)
Inulina + oligofrutose	-	n.s	-	(LIEBER et al., 2014)

"n.s": diferença não significativa ($p > 0,05$). "-": dado não aferido

CONCLUSÃO

O estudo da obesidade como condição inflamatória, e sua modulação pela microbiota, é ilustrativo da importância das ciências básicas tanto na compreensão integrada da fisiopatologia de comorbidades, como na abordagem translacional para desenvolvimento de novas terapêuticas. Embora resultados positivos de estudos experimentais tenham sido parcialmente reproduzidos na clínica, a literatura ainda carece de estudos maiores e mais sensíveis. Estes, por sua vez, podem se beneficiar de evidências já presentes em modelos animais para delimitação de novos alvos. Ressalta-se, no entanto, que, sendo a obesidade uma doença multifatorial, sua compreensão deve idealmente considerar a existência de tais variáveis, reconhecendo potenciais e limitações para abordagens efetivas.

AGRADECIMENTO/FINANCIAMENTO

Os autores são gratos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, à CAPES e à FAPESP (Bolsas 2018/14511-9, 2018/06338-7, 2018/20722-4, 2018/21844-6).

REFERÊNCIAS

- ABT, M. C.; ARTIS, D. The intestinal microbiota in health and disease: the influence of microbial products on immune cell homeostasis. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 25, n. 6, p. 496, feb. 2009.
- AJSLEV, T. A. et al. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. **International Journal of Obesity**, v. 35, p. 522-529, abr. 2011
- BAMGBOLA, O. Metabolic consequences of modern immunosuppressive agents in solid organ transplantation. **Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism**, v. 7, n. 3, p. 110-127, jun. 2017.
- BÄCKHED, F. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 101, n. 44, p. 15718-15723, nov. 2004.
- BÄCKHED, F. et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. **Science**, v. 307, n. 5717, p. 1915-1920, mar. 2005.
- BOULOUMIÉ, A. et al. Role of macrophage tissue infiltration in metabolic diseases. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 8, n. 4, p. 347-54, jul. 2005.
- CASTOLDI, A. et al. Dectin-1 activation exacerbates obesity and insulin resistance in the absence of myd88. **Cell reports**, v. 19, n. 11, p. 2272-2288, jun. 2017.
- CARBONE, F. et al. Metabolic control of immune tolerance in health and autoimmunity. **Seminars in Immunology**, v. 28, n. 5, p. 491-504, oct. 2016.
- CINTI, S. et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. **Journal Lipid Research**, v. 46, n. 11, p. 2347-55, nov. 2005.
- DELZENNE, N. M. et al. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 7, p. 639-646, aug. 2011
- DIABETES.ORG. Diretrizes sociedade brasileira de diabetes 2017-2018. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>>. Acesso em: 08 dez. 2018.
- DIBAISE, J. K. et al. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 83, n. 4, p. 460-469, apr. 2008.
- DUNCAN, S. H. et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. **International Journal of Obesity**, v. 32, n. 11, p. 1720, nov. 2008.
- DURÁN, W. N. The double-edge sword of TNF-alpha in ischemia-reperfusion injury. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 295, n. 6, p. H221-222, oct. 2008.
- FERRARI, R. The role of TNF in cardiovascular disease. **Pharmacological Research**, v. 40, n. 2, p. 97-105, aug. 1999.
- FREELAND, K. R. et al. Acute effects of intravenous and rectal acetate on glucagon-like peptide-1, peptide yy, ghrelin, adiponectin and tumour necrosis factor-alpha. **The British Journal of Nutrition**, v. 103, n. 3, p. 460-466, feb. 2010.
- FRUHBECK, G. Pivotal role of nitric oxide in the control of blood pressure after leptin administration. **Diabetes**, v. 48, n. 4, p. 903-908, apr. 1999.
- GRAHAM, C.; MULLEN, A.; WHELAN, K. Obesity and the gastrointestinal microbiota: a review of associations and mechanisms. **Nutrition Reviews**, v. 73, n. 6, p. 376-385, jun. 2015.
- GROOT, P. F. de et al. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: history, present and future. **Gut Microbes**, v. 8, n. 3, p. 253-267, fev. 2017.
- HOOPER, L. V. et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. **Science**, v. 291, n. 5505, p. 881-884, feb. 2001.
- HOTAMISLIGIL, G. S. et al. Irs-i-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in tnf-a- and obesity-induced insulin resistance. **Science**, v. 271, n. 5249, p. 665-670, feb. 1996.

- GREGOR, M. F.; HOTAMISLIGILI, G. S. Inflammatory mechanisms in obesity. **Annual reviews**, v. 29, p. 415-445, apr. 2011.
- HUBER S. Tumor necrosis factor-alpha promotes myocarditis in female mice infected with coxsackievirus B3 through upregulation of CD1d on hematopoietic cells. **Viral Immunology**, v. 23, n. 1, p. 79-86, feb. 2010.
- IGLAY, K. et al. Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus. **Current Medical Research and Opinion**, v. 32, n. 7, p. 1243-1252, jul. 2016.
- KADOOKA, Y. et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (lactobacillus gasseri sbt2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 64, n. 6, p. 636-643, mar. 2010.
- KANDA, T., TAKAHASHI, T. Interleukin-6 and cardiovascular diseases. **Japanese Heart Journal**, v. 45, n. 2, p. 183-193, mar. 2004.
- KELLY, T. et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. **International Journal of Obesity**, v. 32, n. 9, p. 1431-7, sep. 2008.
- LEMBO, G. et al. Leptin induces direct vasodilation through distinct endothelial mechanisms. **Diabetes**, v. 49, n. 2, p. 293-297, feb. 2000.
- LEY, R. E. et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. **Nature**, v. 444, n. 7122, p. 1022, dec. 2006.
- LIEBER, A. et al. Effect of oligofructose supplementation on body weight in overweight and obese children: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **British Journal of Nutrition**, v. 112, n. 12, p. 2068-2074, dec. 2014.
- LO, J. et al. Effects of tnf- α neutralization on adipocytokines and skeletal muscle adiposity in the metabolic syndrome. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 293, n. 1, p. 102-109, jul. 2007.
- LOLMÈDE, K. et al. Effects of hypoxia on the expression of proangiogenic factors in differentiated 3T3-F442A adipocytes. **International Journal of Obesity**, v. 27, n. 10, p. 1187-95, oct. 2003.
- LOUIS, P.; HOLD, G. L.; LINT, H. J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. **Nature Reviews Microbiology**, v. 12, n. 10, p. 661, nov. 2014.
- LUMENG, C. N.; BODZIN, J. L.; SALTIEL, A. R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 117, n. 1, p. 175-84, jan. 2007.
- MACGOWAN, G. A. et al. Circulating interleukin-6 in severe heart failure. **The American Journal of Cardiology**, v. 79, n. 8, p. 1128-1131, apr. 1997.
- MCGOWN, C.; BIRERDINC, A.; YOUNOSSE, Z. M. Adipose tissue as an endocrine organ. **Clinics in Liver Disease**, v. 18, n. 1, p. 41-58, feb. 2014.
- MCFALL-NGAI, M. et al. Animals in a bacterial world, a new imperative for the life sciences. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 110, n. 9, p. 3229-3236, feb. 2013.
- NAKAJIMA, A. et al. The short chain fatty acid receptor gpr43 regulates inflammatory signals in adipose tissue m2-type macrophages. **Plos One**, v. 12, n. 7, p. 1-18, jul. 2017.
- NICOLUCCI, A. C. et al. Prebiotics reduce body fat and alter intestinal microbiota in children who are overweight or with obesity. **Gastroenterology**, v. 153, n. 3, p. 711-722, sep. 2017.
- NIGRO, E. et al. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. **BioMed Research International**, v. 2014, jul. 2014.
- NIJIMA, A. Afferent signals from leptin sensors in the white adipose tissue of the epididymis, and their reflex effect in the rat. **Journal of the Autonomic Nervous System**, v. 73, n. 1, p. 19-25, aug. 1998.
- NIJIMA, A. Reflex effects from leptin sensors in the white adipose tissue of the epididymis to the efferent activity of the sympathetic and vagus nerve in the rat. **Neuroscience Letters**, v. 262, n. 2, p. 125-128, mar. 1999.
- OLEFSKY, J. M.; GLASS, C. K. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. **Annual Review of Physiology**, v. 72, p. 219-46, mar. 2010..
- OUCHI, N.; WALSH, K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. **Clinica Chimica Acta**, v. 380, n. 1-2, p. 24-30, may. 2007.
- OUCHI, N. et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, n. 2, p. 85-97, feb. 2011.
- PAHWA, R. et al. Gut microbiome and inflammation: a study of diabetic inflammasome-knockout mice. **Journal of Diabetes Research**, v. 2017, p. 1-5, dec. 2017.
- PANTALONE, K. M. et al. Prevalence and recognition of obesity and its associated comorbidities: cross-sectional analysis of electronic health record data from a large us integrated health system. **Bmj Open**, v. 7, n. 11, p. 1-9, out. 2018.
- PERRY, R. J. et al. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome. **Nature**, v. 534, p. 213-217, jun. 2016.
- PETRIC, B. G. et al. Targeted activation of c-Jun N-terminal kinase in vivo induces restrictive cardiomyopathy and conduction defects. **Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 15, p. 15330-15338, apr. 2004.

- POPKO, K. et al. Proinflammatory cytokines IL-6 and TNF- α and the development of inflammation in obese subjects. **European Journal of Medical Research**, v. 15, n. 2, p. 120, nov. 2010.
- REIJNDERS, D. et al. Effects of gut microbiota manipulation by antibiotics on host metabolism in obese humans: a randomized double-blind placebo-controlled trial. **Cell Metabolism**, v. 24, n. 1, p. 63-74, jul. 2016.
- SAAD, J. A. et al. Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance. **Physiology**, v. 31, n. 4, p. 283-293, jul. 2016.
- SANCHEZ, M. et al. Effect of lactobacillus rhamnosus cgmcc1.3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women. **British Journal of Nutrition**, v. 111, n. 8, p. 1507-1519, apr. 2014.
- SCHREZENMEIR, J.; VRESE, M. D. Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 73, n. 2, p. 361-364, feb. 2001.
- SHOKOLENKO, I. et al. Oxidative stress induces degradation of mitochondrial DNA. **Nucleic Acids Research**, v. 37, n. 8, p. 2539-48, may. 2009.
- STANLEY, T. L. et al. Tnf- α antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 96, n. 1, p. 146-150, jan. 2011.
- SHIBATA, R.; OUCHI, N.; MUROHARA, T. Adiponectin and cardiovascular disease. **Circulation Journal**, p. 0902260284-0902260284, mar. 2009.
- TANIDA, M. et al. Leptin injection into white adipose tissue elevates renal sympathetic nerve activity dose-dependently through the afferent nerves pathway in rats. **Neuroscience Letters**, v. 293, n. 2, p. 107-110, oct. 2000.
- TAUBE, A. et al. Inflammation and metabolic dysfunction: links to cardiovascular diseases. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 302, n. 11, p. H2148-2165, mar. 2012.
- THALER, J. P. et al. Hypothalamic inflammation: marker or mechanism of obesity pathogenesis? **Diabetes**, v. 62, p. 2629-2634, apr. 2013.
- TRAYHURN, P.; WOOD, I. S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. **British Journal of Nutrition**, v. 92, n. 3, p. 347-55, sep. 2004.
- TILG, H.; MOSCHEN, A. R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. **Nature Reviews Immunology**, v. 6, n. 10, p. 772-83, oct. 2006.
- VAN DEN ELSEN, L. W. et al. Embracing the gut microbiota: the new frontier for inflammatory and infectious diseases. **Clinical & Translational Immunology**, v. 6, n. 1, p. e125, jan. 2017.
- VRIEZE, A. et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. **Gastroenterology**, v. 143, n. 4, p. 913-916, oct. 2012.
- WASCHER, T. C. et al. Chronic tnf- α neutralization does not improve insulin resistance or endothelial function in "healthy" men with metabolic syndrome. **Molecular Medicine**, v. 17, n. 4, p. 189-193, mar. 2011.
- WEIL, B. R. et al. Enhanced endothelin-1 system activity with overweight and obesity. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 301, n. 3, p. H689-695, sep. 2011.
- WILDING, J. Thiazolidinediones, insulin resistance and obesity: finding a balance. **The International Journal of Clinical Practice**, v. 60, n. 10, p. 1272-1280, sep. 2006.
- WOLLERT, K. C.; DREXLER, H. The role of interleukin-6 in the failing heart. **Heart Failure Reviews**, v. 6, n. 2, p. 95-103, mar. 2001.
- WELLEN, K. E.; HOTAMISLIGIL, G. S. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 112, n. 12, p. 1785-8, dec. 2003.
- YE, J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. **Frontiers of Medicine**, v. 7, n. 1, p. 14-24, mar. 2013.
- YOSHIMOTO, S. et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. **Nature**, v. 499, n. 7456, p. 97, jul. 2013.
- ZARRATI, M. et al. Effects of probiotic yogurt on fat distribution and gene expression of proinflammatory factors in peripheral blood mononuclear cells in overweight and obese people with or without weight-loss diet. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 33, n. 6, p. 417-425, jul. 2014.