

RESUMO

O lipopolissacarídeo (LPS) pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento de doenças crônicas, tais como obesidade e diabetes. Essa endotoxina é capaz de se ligar ao Toll-like receptor (TLR-4) presente na membrana plasmática de diferentes tipos celulares, que por sua vez desencadeia diversas vias de sinalização. Essas vias quando ativadas podem acarretar inflamação, induzindo resistência insulínica por meio de distintos mecanismos. A dieta pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento da endotoxemia. Entre os fatores dietéticos, a ingestão excessiva de lipídio tem se destacado. Outros compostos, tais como probióticos, prebióticos, flavonoides e frutose também podem influenciar o LPS circulante. Assim, o objetivo desta revisão é integrar o novo conhecimento referente às interações entre nutrientes e endotoxemia metabólica.

Palavras-chave: Endotoxina. Dieta hiperlipídica. Insulina. Doenças crônicas.

1 INTRODUÇÃO

Estima-se que a microbiota humana seja composta por aproximadamente 10^{14} células bacterianas, sendo 10 vezes maior que o número total de células humanas (HATTORI; TAYLOR, 2009). A microbiota intestinal é a maior e a mais complexa, sendo composta por mais de 1.000 espécies diferentes, principalmente bactérias anaeróbicas, além de conter 150 vezes mais genes que o genoma humano (QIN et al., 2010). Entretanto, não há uma exata composição da microbiota intestinal entre os seres humanos (PHILLIPS, 2009), sendo dependente da idade, hábitos alimentares e fatores ambientais (DELZENNE; CANI, 2011; O'CONNOR; O'HERLIHY; O'TOOLE, 2014). Em cada grama de fezes, pode-se encontrar 10^{12} células bacterianas (HATTORI; TAYLOR, 2009). Como consequência dessa grande quantidade de bactérias, pode-se detectar no lúmen intestinal mais de 1 grama de lipopolissacarídeo (LPS), um dos principais componentes da membrana externa de bactérias gram-negativas (BERG, 1996; BRUN et al., 2007).

A administração de pequenas doses de LPS na circulação é capaz de induzir respostas imunes e ativar vias que levam à inflamação, inibindo a sinalização insulínica e promovendo ganho de peso (CANI et al., 2007a; MANCO; PUTIGNANI; BOTTAZZO, 2010). Estudos têm evidenciado que indivíduos diabéticos e obesos apresentam maiores concentrações de LPS na circulação (BASU et al., 2011; CREELY et al., 2007; HARTE et al., 2012; PUSSINEN et al., 2011;). Mais recentemente, tem sido sugerido que a dieta pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento da endotoxemia e entre os fatores dietéticos a ingestão excessiva de lipídio tem se destacado (GHANIM et al., 2010; LAUGERETTE

et al., 2011a). Isso é preocupante, uma vez que dietas tipicamente ocidentais são caracterizadas por maior consumo de lipídios, o que pode justificar, em partes, o alto índice de doenças crônicas em países ocidentais (CORDAIN et al., 2005; MUSSO; GAMBINO; CASSADER, 2010). Outros compostos, tais como probióticos, prebióticos, flavonoides e frutose também podem influenciar o LPS circulante (CANI et al., 2007b; GHANIM et al., 2010; LAPARRA; SANZ, 2010; PUTIGNANI; BOTTAZZO, 2010; SPRUSS et al., 2009; MANCO).

Dada a importância das doenças crônicas não transmissíveis e a demonstração recente de associações entre o consumo de dietas hiperlipídicas e LPS circulante, o objetivo desta revisão é integrar o novo conhecimento referente às interações entre nutrientes e endotoxemia metabólica.

2 METODOLOGIA

Com base em uma revisão de literatura, foi realizada busca utilizando-se as bases científicas eletrônicas Medline, PubMed, Scielo e Lilacs. Inicialmente, os artigos foram selecionados de acordo com os títulos e os resumos apresentados, após busca eletrônica. Na estratégia de busca, foram utilizados os seguintes descritores em Inglês, Espanhol e Português e suas combinações: lipídios, dietas hiperlipídicas, probióticos, prebióticos, frutose, lipopolissacarídeo, endotoxina, endotoxemia, inflamação, permeabilidade intestinal, microbiota intestinal, doenças crônicas, mediadores inflamatórios. Assim, os artigos foram selecionados após leitura

* Universidade Federal de Juiz de Fora, Departamento de Nutrição, Juiz de Fora – MG. E-mail: ana.boroni@ufjf.edu.br

crítica do resumo e independentemente de seu ano de publicação.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Endotoxemia metabólica

O LPS é uma endotoxina, constituído por lipídio e polissacarídeo, apresentando três regiões estruturalmente e geneticamente distintas: porção chamada de lipídeo A (responsável pela atividade endotóxica), núcleo oligossacarídico e região externa ou O-antígeno (RAETZ; WHITFIELD, 2002).

O lipídeo A do LPS se liga ao Toll-like receptor (TLR-4) presente na membrana plasmática de células imunes (monócitos, macrófagos, célula de Kupffer e pré-adipócitos) e não imunes (adipócitos, hepatócitos e células endoteliais), desencadeando diversas vias de sinalização que levam à inflamação, sendo as principais: fator nuclear kappa B (NF- κ B) e proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) (CANI; DELZENNE, 2011; GRIMALDI et al., 2009; MANCO; PUTIGNANI; BOTTAZZO, 2010). A translocação do NF- κ B do citosol para o núcleo, promove a ativação de genes que codificam proteínas envolvidas na resposta inflamatória, tais como fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina-6 (IL-6), óxido nítrico sintase induzível (iNOS) e proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1) (SONG et al., 2006). A via de sinalização da MAPK inclui quinases, tais como c-Jun NH₂-terminal quinase (JNK), p38 MAPK (p38) e ERK, que podem induzir resistência à insulina via distintos mecanismos (ROGERO; ARÊAS, 2009; PUTIGNANI; BOTTAZZO, 2010; PAN, 2004; BASTOS; MANCO). A resistência insulínica induz um processo crônico de hiperglicemia, sendo que na maioria das situações de redução da sensibilidade à insulina, observa-se uma hiperinsulinemia compensatória. Esta condição repetitiva de hiperglicemia e hiperinsulinemia assume um papel central nos distúrbios metabólicos associados à obesidade e ao diabetes (DING; LUND, 2011; SHANIK et al., 2008;).

O fígado é o principal órgão responsável pela remoção do LPS. A maioria do LPS sistêmico é removida da corrente sanguínea pelas células de Kupffer e, provavelmente, por células endoteliais também. As células de Kupffer modificam o LPS, repassando aos hepatócitos, que posteriormente o excretarão pela bile. Parte do LPS também é removida da circulação diretamente pelos hepatócitos, sendo mediada por lipoproteínas (PUTIGNANI; BOTTAZZO, 2010; TUIN et al., 2006; MANCO;).

A participação do LPS no desenvolvimento da inflamação subclínica foi demonstrado em

camundongos que não expressam o co-receptor CD14 do TLR-4 (CD14^{-/-}). Após infusão crônica de LPS, durante 4 semanas, camundongos selvagens apresentaram aumento do peso corporal e hepático, do tecido adiposo visceral e subcutâneo e da glicemia em jejum e pós-prandial. Já camundongos CD14^{-/-} não apresentaram tais alterações. Observou-se que os camundongos CD14^{-/-} também foram resistentes à inflamação e doenças metabólicas ao consumirem dieta hiperlipídica (72% de lipídio) (CANI et al., 2007a).

Tem sido proposto que uma ingestão excessiva de lipídio pode promover a passagem de LPS pelo intestino por meio de dois mecanismos: permeabilidade intestinal aumentada por redução na expressão das tight junctions (CANI et al., 2008; CANI; DELZENNE, 2011; SUZUKI; HARA, 2010) e excessiva formação de quilomícrons, capazes de incorporar partículas de LPS em sua estrutura, com subsequente acesso ao sistema circulatório (GHOSHAL et al., 2009; LAUGERETTE et al., 2011b; CLEMENTE-POSTIGO et al., 2012). Dietas hiperlipídicas também podem ocasionar endotoxemia metabólica por reduzirem o catabolismo do LPS e por modularem a microbiota intestinal acarretando a disbiose intestinal (CANI et al., 2007a; DELZENNE; CANI, 2011).

3.2

Dieta versus endotoxemia metabólica

O consumo crônico e excessivo de lipídios tem sido associado ao desenvolvimento e progressão de diversas doenças crônicas não transmissíveis. Tradicionalmente, esta associação é atribuída aos efeitos biológicos dos lipídios como ativação direta do sistema imune inato via ácidos graxos livres ou através do aumento da oxidação dos ácidos graxos (DEFRONZO, 2010; GERALDO; ALFENAS, 2008;). Já a relação entre dietas ricas em lipídios e endotoxemia é mais recente e pode explicar, em partes, o aparecimento e a manutenção do estado inflamatório subclínico que favorece o desenvolvimento da resistência à insulina e doenças associadas (LAUGERETTE et al., 2011b). O potencial de uma dieta hiperlipídica em elevar os níveis de LPS no sangue tem sido confirmada em estudos com seres humanos (AMAR et al., 2008; ERRIDGE et al., 2007; ; LAUGERETTE et al., 2014).

Considerando a dieta ocidental, sugere-se a adoção de dietas com conteúdo normolipídico. Ghanim e outros (2009) avaliaram o consumo de 2 refeições isocalóricas (910 kcal) em indivíduos saudáveis e eutróficos com índice de massa corporal

(IMC) < 25 kg/m², sendo uma refeição hiperlipídica e a outra normolipídica: i) egg muffin and sausage muffin sandwiches and two hash browns (88 g de carboidratos, 51 g de lipídios (33% ácidos graxos saturados) e 34 g de proteínas [41% de carboidratos, 42% de lipídios e 17% de proteínas]); ii) oatmeal, milk, orange juice, raisins, peanut butter, and English muffin (58% de carboidratos, 27% de lipídios e 15% de proteínas), segundo recomendações da American Heart Association. A refeição rica em lipídio induziu os seguintes aumentos: LPS plasmático, expressão do TLR-4, geração de espécies reativas de oxigênio e atividade do NF- κ B.

Outro fator que também pode influenciar a endotoxemia, além do conteúdo total de lipídio, é o perfil de ácidos graxos da dieta. O ácido graxo oleico, por exemplo, estimulou em animais a formação de quilomicrons e conseqüentemente o aumento de LPS na circulação (GHOSHAL et al., 2009). Por outro lado, o ácido oleico não alterou a função de barreira, uma vez que não modificou as tight junctions in vitro (USAMI et al., 2001).

É fundamental a busca por outras estratégias nutricionais que possam amenizar a extensão e a cinética da endotoxemia pós-prandial, como por exemplo, a combinação de determinados alimentos com refeições ricas em lipídios. Ghanim e outros (2010) verificaram que suco de laranja ingerido com uma refeição hiperlipídica (egg-muffin e sausage-muffin sandwiches e 2 hash-brown potatoes, contendo 81 g de carboidratos, 51 g de lipídios e 32 g de proteínas ~ 900 kcal) não induziu estresse oxidativo e inflamatório, ao mesmo tempo em que não aumentou a expressão de TLR-4 e endotoxemia, como foi constatado quando a mesma refeição foi consumida com água ou com solução de glicose. Os autores atribuíram o efeito benéfico ao conteúdo de flavonoides, naringenina e hesperidina, presentes no suco de laranja.

Deopurkar e outros (2010) dividiram indivíduos saudáveis e com IMC entre 21,5 e 24,4 kg/m² em 4 grupos, consumindo: solução de glicose, creme de leite (70% de ácidos graxos saturados, 28% de ácidos graxos insaturados, < 2% de proteína, sem carboidratos), suco de laranja ou água. Após uma única ingestão, verificou-se aumento na expressão de NF- κ B, da proteína supressora da sinalização de citocinas-3 (SOCS3), TNF- α e IL-1 β nos grupos que consumiram a solução de glicose e o creme de leite. LPS plasmático e expressão de TLR4 aumentaram somente após a ingestão do creme de leite. Já o suco de laranja não alterou nenhum dos parâmetros avaliados. Outros fitoquímicos também parecem exercer efeitos importantes no ambiente intestinal,

modulando a composição da microbiota (LAPARRA; SANZ, 2010).

A translocação de LPS, favorecida pelo consumo de dietas hiperlipídicas, também pode ser compensada com a administração de probióticos ou prebióticos, a partir de modificações da microbiota e melhora da permeabilidade intestinal (CANI et al., 2007b; MANCO; WALIGORA-DUPRIET; BUTEL, 2011; PUTIGNANI; BOTTAZZO, 2010; DE BANDT;). Xin e outros (2014) verificaram em camundongos que o tratamento com o probiótico *Lactobacillus johnsonii* BS15 é capaz de impedir a doença hepática gordurosa não alcoólica induzida por dieta hiperlipídica por meio de modulação da microbiota intestinal, melhora da disfunção mitocondrial e redução da permeabilidade intestinal, do nível sérico de LPS, da resistência insulínica e da inflamação. Modulação da microbiota intestinal de camundongos obesos pela adição de prebióticos à dieta foi capaz de controlar endotoxemia metabólica, inflamação e desordens associadas, por meio da melhora da permeabilidade intestinal (CANI et al., 2008).

O consumo excessivo de frutose também tem sido associado à endotoxemia (SPRUSS et al., 2009). Em estudo recente, verificou-se em primatas não-humanos que o alto consumo de frutose resultou em alterações hepáticas, provavelmente secundárias à endotoxemia (KAVANAGH et al., 2013).

Os resultados dos estudos citados anteriormente sugerem que os nutrientes podem ter diferentes capacidades de indução de uma resposta inflamatória e endotoxêmica, com destaque para o lipídio. São necessários mais estudos sobre a influência de nutrientes específicos e/ou alimentos na endotoxemia metabólica, para que se possam identificar estratégias nutricionais capazes de promover modulação da endotoxemia e de suas complicações metabólicas.

3 CONCLUSÃO

O consumo excessivo de lipídios pode favorecer a translocação do LPS e/ou a endotoxemia já instalada. A endotoxemia é um fator causal da inflamação subclínica relacionada com diversas doenças crônicas. A compreensão do impacto dos diferentes nutrientes na endotoxemia pode ter importante implicação terapêutica. Neste sentido, estudos adicionais e bem delineados são necessários para estabelecer o real impacto da dieta na endotoxemia.

Influence of diet on metabolic endotoxemia

ABSTRACT

The lipopolysaccharide (LPS) may play an important role in the development of chronic diseases such as obesity and diabetes. This endotoxin is able to bind to Toll-like receptor (TLR-4) present in the plasma membrane of different cell types, which in turn triggers several signaling pathways. These pathways, once activated, can cause inflammation, inducing insulin resistance via different mechanisms. The diet may play an important role in the development of endotoxemia. Between dietary factors, excessive intake of lipid has excelled. Other compounds, such as probiotics, prebiotics, flavonoids, and fructose can also influence the circulating LPS. The objective of this review is to integrate the new knowledge concerning the interactions between nutrients and metabolic endotoxemia.

Key-words: Endotoxin. High-fat diet. Insulin. Chronic diseases.

REFERÊNCIAS

- AMAR, J. et al. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently health men. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 87, no. 5, p. 1219–1223, 2008.
- BASTOS, D. H. M.; ROGERO, M. M.; ARÊAS, J. A. G. Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 53, n. 5, p. 646-656, 2009.
- BASU, S. et al. Pregravid obesity associates with increased maternal endotoxemia and metabolic inflammation. **Obesity**, Silver Spring, v. 19, no. 3, p. 476-482, 2011.
- BERG, R. D. The indigenous gastrointestinal microflora. **Trends in Microbiology**, Cambridge, v. 4, no. 11, p. 430–435, 1996.
- BRUN, P. et al. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. **American Journal of Physiology. Gastrointestinal Liver and Physiology**, Bethesda, v. 292, no. 2, p. G518-G525, 2007.
- CANI, P. D.; DELZENNE, N. M. The gut microbiome as therapeutic target. **Pharmacology & Therapeutics**, Oxford, v. 130, no. 2, p. 202–212, 2011.
- CANI, P. D. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. **Diabetes**, New York, v. 56, no. 7, p. 1761-1772, 2007a.
- CANI, P. D. et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. **Diabetologia**, Berlin, v. 50, no. 11, p. 2374–2383, 2007b.
- CANI, P. D. et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat-diet-induced obesity and diabetes in mice. **Diabetes**, New York, v. 57, no. 6, p. 1470–1481, 2008.
- CLEMENTE-POSTIGO, M. et al. Endotoxin increase after fat overload is related to postprandial hypertriglycerolemia in morbidly obese patients. **Journal of Lipid Research**, Memphis, v. 53, no. 5, p. 973-978, 2012.
- CORDAIN, L. et al. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 81, no. 2, p. 341–354, 2005.
- CREELY, S.J. et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. **American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism**, Bethesda, v. 292, no. 3, p. E740–E747, 2007.
- DE BANDT, J.P.; WALIGORA-DUPRIET, A.J.; BUTEL, M.J. Intestinal microbiota in inflammation and insulin resistance: relevance to humans. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, London, v. 14, no. 4, p. 334–340, 2011.
- DEFRONZO, R.A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. **Diabetologia**, Berlin, v. 53, no. 7, p. 1270–1287, 2010.
- DELZENNE, N.M.; CANI, P.D. Gut microbiota and the pathogenesis of insulin resistance. **Current Diabetes Report**, Philadelphia, v. 11, no. 3, p. 154–159, 2011.
- DEOPURKAR, R. et al. Differential effects of cream, glucose and orange juice on inflammation, endotoxin, and the expression of toll-like receptor-4 and suppressor of cytokine signaling-3. **Diabetes Care**, New York, v. 33, no. 5, p. 991–997, 2010.
- DING, S.; LUND, P.K. Role of intestinal inflammation as an early event in obesity and insulin resistance. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, London, v. 14, no. 4, p. 328–333, 2011.
- ERRIDGE, C. et al. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 86, no. 5, p. 1286 – 1292, 2007.

- GERALDO, J. M.; ALFENAS, R. C. G. Papel da dieta na prevenção e no controle da inflamação crônica – evidências atuais. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 52, n. 6, p. 951-967, 2008.
- GHANIM, H. et al. Increase in plasma endotoxin concentrations and the expression of toll-like receptors and suppressor of cytokine signaling-3 in mononuclear cells after a high-fat, high-carbohydrate meal. **Diabetes Care**, New York, v. 32, no. 12, p. 2281–2287, 2009.
- GHANIM, H. et al. Orange juice neutralizes the proinflammatory effect of a high-fat, high-carbohydrate meal and prevents endotoxin increase and toll-like receptor expression. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 91, no. 4, p. 940–949, 2010.
- GHOSHAL, S. et al. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. **Journal of Lipid Research**, Memphis, v. 50, no. 1, p. 90–97, 2009.
- GRIMALDI, E. et al. Proinflammatory signal transduction pathway induced by shigella flexneri porins in caco-2 cells. **Brazilian Journal of Microbiology**, São Paulo, v. 40, n. 3, p. 701-709, 2009.
- HARTE, A.L. et al. High fat intake leads to acute postprandial exposure to circulating endotoxin in type 2 diabetic subjects. **Diabetes Care**, New York, v. 35, no. 2, p. 375-382, 2012.
- HATTORI, M.; TAYLOR, T.D. The human intestinal microbiome: a new frontier of human biology. **DNA Research**, Tokyo, v. 16, no. 1, p. 1-12, 2009.
- KAVANAGH, K. et al. Dietary fructose induces endotoxemia and hepatic injury in calorically controlled primates. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 98, no. 2, p. 349-357, 2013.
- LAPARRA, J.M.; SANZ, Y. Interactions of gut microbiota with functional food components and nutraceuticals. **Pharmacological Research**, London, v. 61, no. 3, p. 219–225, 2010.
- LAUGERETTE, F.C. et al. Emulsified lipids increase endotoxemia: possible role in early postprandial low-grade inflammation. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, Stoneham, v. 22, no. 1, p. 53-59, 2011a.
- LAUGERETTE, F. et al. Complex links between dietary lipids, endogenous endotoxins and metabolic inflammation. **Biochimie**, Paris, v. 93, no. 1, p. 39-45, 2011b.
- LAUGERETTE, F. et al. Overfeeding increases postprandial endotoxemia in men: inflammatory outcome may depend on LPS transporters LBP and sCD14. **Molecular Nutrition & Food Research**, Weinheim, p. 1–6, 2014.
- MANCO, M.; PUTIGNANI, L.; BOTTAZZO, G. F. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk. **Endocrine Reviews**, Baltimore, v. 31, no. 6, p. 817-844, 2010.
- MUSSO, G.; GAMBINO, R.; CASSADER, M. Obesity, Diabetes, and Gut Microbiota. the hygiene hypothesis expanded? **Diabetes Care**, New York, v. 33, no. 10, p. 2277-2284, 2010.
- [O'CONNOR, E. M.](#); [O'HERLIHY, E. A.](#); [O'TOOLE, P. W.](#) Gut microbiota in older subjects: variation, health consequences and dietary intervention prospects. **The Proceedings of the Nutrition Society, London**, v. 13, p. 1-11, 2014.
- PAN, Z. K. Toll-like receptors and TLR-mediated signaling: more questions than answers. **American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology**, Bethesda, v. 286, no. 5, p. L918-L920, 2004.
- PHILLIPS, M. L. Gut reaction: environmental effects on the human microbiota. **Environmental Health Perspectives**, v. 117, no. 5, p. A198-A205, 2009.
- PUSSINEN, P. J. et al. Endotoxemia is associated with an increased risk of incident diabetes. **Diabetes Care**, New York, v. 34, no. 2, p. 392-397, 2011.
- QIN, J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. **Nature**, London, v. 464, no. 7285, p. 59-65, 2010.
- RAETZ, C. R. H.; WHITFIELD, C. Lipopolysaccharide Endotoxins. **Annual Review of Biochemistry**, Palo Alto, v. 71, p. 635–700, 2002.
- SHANIK, M. H. et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia: is hyperinsulinemia the cart or the horse? **Diabetes Care**, New York, v. 31, no. 2, p. S262-S268, 2008.
- SONG, M.J. et al. Activation of Toll-like receptor 4 is associated with insulin resistance in adipocytes. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, New York, v. 346, no. 3, p. 739–745, 2006.
- SPRUSS, A. et al. Toll-like receptor 4 is involved in the development of fructose-induced hepatic steatosis in mice. **Hepatology**, Baltimore, v. 50, no. 4, p. 1094–1104, 2009.
- SUZUKI, T.; HARA, H. Dietary fat and bile juice, but not obesity, are responsible for the increase in small intestinal permeability induced through the suppression of tight High-fat diet and endotoxemia junction protein expression in LETO and OLETF rats. **Nutrition & Metabolism**, London, v. 7, p. 19, 2010.
- TUIN, A. et al. On the role and fate of LPS-dephosphorylating activity in the rat liver. **American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology**, Bethesda, v. 290, no. 2, p. G377-G385, 2006.

USAMI, M. et al. Effect of eicosapentaenoic acid (EPA) on tight junction permeability in intestinal monolayer cells. **Clinical Nutrition**, Edinburgh, v. 20, no. 4, p. 351–335, 2001.

[XIN, J.](#) et al. Preventing non-alcoholic fatty liver disease through *Lactobacillus johnsonii* BS15 by attenuating inflammation and mitochondrial injury and improving gut environment in obese mice. [Applied Microbiology and Biotechnology](#), Berlin, 2014.