



ANDREIZA KÁTIA ANDRADE

**RELAÇÃO ENTRE A MICROBIOTA INTESTINAL E
OBESIDADE E OS EFEITOS DA MODULAÇÃO INTESTINAL
COM PROBIÓTICOS**

LAVRAS – MG

2021

ANDREIZA KÁTIA ANDRADE

**RELAÇÃO ENTRE A MICROBIOTA INTESTINAL E OBESIDADE E OS EFEITOS
DA MODULAÇÃO INTESTINAL COM PROBIÓTICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Curso de Nutrição para a obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Profª. Dra. Juciane de Abreu Ribeiro Pereira

Orientadora

LAVRAS – MG

2021

O artigo foi redigido de acordo com as normas da ABNT para artigos científicos.

RELAÇÃO ENTRE A MICROBIOTA INTESTINAL E OBESIDADE E OS EFEITOS DA MODULAÇÃO INTESTINAL COM PROBIÓTICOS

Andreiza Kátia Andrade¹, Juciane de Abreu Ribeiro².

1- Discente do curso de Nutrição da Universidade Federal de Lavras; 2- Docente do curso de Nutrição da Universidade Federal de Lavras.

RESUMO

A prevalência mundial de sobrepeso e obesidade dobrou desde 1980, a ponto de quase um terço da população mundial estar atualmente classificada como com sobrepeso ou obesidade. A obesidade aumenta o risco de desenvolver várias doenças e é considerado um problema de saúde pública. A microbiota intestinal vem ganhando destaque pela sua possível relação com a obesidade e diante disso, a modulação da microbiota intestinal com probióticos surge como uma opção terapêutica complementar. O objetivo é conduzir uma revisão bibliográfica narrativa e relacionar a microbiota intestinal com a obesidade e os efeitos da modulação intestinal com probióticos, identificando os pontos positivos para a prática clínica. O estudo foi realizado a partir de pesquisas de artigos científicos publicados nas bases de dados PUBMED, SCIELO e Google Scholar, no período de 2015 a 2020, na língua portuguesa e inglesa. Há controvérsias com relação a composição da ecologia microbiana de indivíduos magros e obesos, tanto em estudos em animais quanto em humanos, todavia a maior parte deles indica maior proporção de Firmicutes versus Bacteroidetes em indivíduos obesos. Estudos indicam que a microbiota dos indivíduos com obesidade pode contribuir para alterações metabólicas não desejáveis, as quais se estabelecem como obstáculos para perda de peso e reversão de distúrbios metabólicos. Contudo, muitos estudos têm sido conduzidos com microrganismos probióticos (especialmente dos gêneros lactobacilos e bifidobactérias) para verificar a eficácia dos mesmos para reversão de alterações metabólicas e perfil antropométrico característicos de indivíduos com obesidade. Os resultados apresentados em muitas pesquisas relacionam o uso de probióticos a melhorias no metabolismo glicídico e lipídico, redução de endotoxemia metabólica e de citocinas pró-inflamatórias, melhoria no perfil de secreção de hormônios relacionados à indução de saciedade, bem como redução de peso corporal, gorduras corporal total e visceral, apresentando-se como uma opção terapêutica promissora para a obesidade e alterações metabólicas correlacionadas.

Palavras chave: colonização intestinal microbiana, composição corporal, gordura corporal, microbiota intestinal, disbiose, AGCC.

INTRODUÇÃO

A prevalência mundial de sobrepeso e obesidade dobrou desde 1980, a ponto de quase um terço da população mundial encontrar-se atualmente classificada com sobrepeso ou obesidade (GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY, 2015). A obesidade aumenta o risco de desenvolver várias doenças, como diabetes mellitus (SINGH et al., 2013), doença cardiovasculares (CZERNICHOW et al., 2011), vários tipos de cânceres (LAUBY-SECRETAN et al., 2016) e uma série de distúrbios musculoesqueléticos (ANANDA COOMARASAMY et al., 2008).

A cada ano, 28 milhões de pessoas no mundo morrem em consequência das complicações relacionadas ao excesso de peso e obesidade (BASTIEN et al., 2014). A Organização Mundial da Saúde (OMS, 2016) define o sobrepeso e a obesidade como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura que representa um risco para a saúde. O índice de massa corporal (IMC), calculado dividindo o peso corporal em quilogramas pelo quadrado da altura em metros, é uma métrica simples usada para indicar a gordura corporal total. A OMS (2001) considera uma faixa adequada de IMC de 18,5 a 24,9 kg/m², enquanto um IMC ≥ 25 kg/m² é considerado excesso de peso e um IMC ≥ 30 kg/m² é classificado como obesidade, já um IMC ≥ 40 kg/m² é classificado como obesidade grave.

O desequilíbrio entre a ingestão e o gasto de energia em indivíduos geneticamente suscetíveis é considerada uma das principais causas do desenvolvimento da obesidade. Fatores ambientais e de estilo de vida, como aumento da ingestão de alimentos com alta densidade energética e sedentarismo, são frequentemente identificados como as condições mais comuns que favorecem o desequilíbrio energético.

Nas últimas décadas a microbiota intestinal vem ganhando destaque principalmente devido a estudos que relacionaram a microbiota intestinal com o aumento da gordura corporal em camundongos *germ free* (GF) que tiveram adição de microbiota de camundongos convencionais, ou seja que foram colonizados com uma microbiota desde o nascimento (BÄCKHED et al., 2004). Todavia, é importante ressaltar que a colonização da microbiota intestinal ocorre naturalmente no decorrer da vida e, segundo alguns estudos recentes, a colonização microbiana inicia-se durante a gestação e para outros no parto e pós-parto e com a introdução de alimentos sólidos já se apresenta com um microbioma complexo parecido com de um adulto (TANAKA, NAKAYAMA, 2017).

Mas, vários estudos com animais e humanos indicam que a microbiota de indivíduos magros e obesos são diferentes em relação a proporção de alguns filos bacterianos, sendo que

os últimos teriam aumento de Firmicutes e redução de Bacteroidetes em relação aos indivíduos magros (LEY et al., 2005; RIVA e tal., 2017; TURNNAUGH et al., 2006).

Os diferentes perfis de microrganismos intestinais condicionam para diferentes atuações metabólicas no organismo, as quais têm sido bastante pesquisadas e, no caso de obesos, relacionam-se a processo inflamatório de baixo grau pela produção de LPS, diminuição da integridade da mucosa intestinal, alterações de vias de sinalização do metabolismo glicídico e lipídico e aumento da extração de energia da dieta.

Diante da alta prevalência mundial de obesidade e das elevadas taxas de mortalidade relacionadas ao sobrepeso/obesidade, os efeitos benéficos da modulação da microbiota intestinal a partir da administração de probióticos surge como uma opção terapêutica complementar para controle do excesso de peso e de suas comorbidades, sendo crescente o número de estudos que avaliam os efeitos metabólicos da modulação da microbiota a partir da utilização de probióticos (CANI et al., 2009)

OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é apresentar a partir de revisão bibliográfica algumas possíveis relações entre microbiota intestinal e obesidade e destacar os principais efeitos sobre a composição da microbiota intestinal por meio da suplementação de cepas probióticas em indivíduos obesos.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa sobre o tema referente a relação da microbiota intestinal, obesidade e modulação intestinal com o uso de probióticos, utilizando artigos científicos publicados em bases de dados indexadas e bases de textos completos no período de 2015 a 2021.

As bases utilizadas foram: US National Library of Medicine (PUBMED), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Google Scholar, incluindo artigos publicados de 2015 a 2021. Foram utilizadas as seguintes palavras-chaves em inglês: obesity, microbiota and obesity, probiotics and obesity, probiotics and body fat separadas pelo boleador “AND” e as seguintes palavras-chaves em português: obesidade, microbiota intestinal e obesidade, probióticos e obesidade, probióticos e gordura corporal separadas pelo boleador “E”.

A seleção dos artigos foi realizada a partir dos idiomas português e inglês, pesquisas com animais e humanos, sendo incluídos artigos originais e metanálises de acordo com os citados anteriormente, bem como o tema em questão. Foram excluídos os artigos que não apresentaram

o uso de probióticos como parte do tratamento para a obesidade e/ou doenças metabólicas ou fora do período selecionado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Microbiota intestinal

Os seres vivos são classificados em três domínios: Archae, Bacteria e Eukarya. O domínio bactéria é o mais predominante na microbiota intestinal, e os três principais filos são Bacteroides (*Porphyromonas*, *Prevotella*, *Bacteroides*), Firmicutes (*Ruminococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus* e *Eubacteria*) e Actinobactérias (*Bifidobacteria*) (AZAD et al., 2018), sendo que cerca de 90% das bactérias fecais pertencem ao filo Bacteroides e Firmicutes (NASH et al., 2017).

Há cerca de 10^{11} a 10^{12} microorganismos /grama de conteúdo intestinal e cerca de 500-1.000 espécies diferentes na microbiota intestinal (XU, GORDON., 2003).

Por muito tempo acreditou-se que a colonização do trato gastrointestinal começava no nascimento e no pós nascimento e que antes do parto a microbiota intestinal era estéril. No entanto, há estudos recentes que contradizem essa hipótese e indicam que a colonização da microbiota se inicia no útero, visto que há transferência da microbiota materna através da circulação placentária. Esse questionamento foi levantado devido a estudos onde foram encontrados microorganismos e DNA microbiano na placenta, no líquido amniótico, no mecônio e no cordão umbilical (AAGAARD et al., 2014; COLLADO et al., 2016; KOLEVA et al., 2015; SATOKARI et al., 2009), porém, esses dados ainda são controversos e são necessários mais estudos para confirmar essa hipótese.

A composição da microbiota intestinal depende de vários fatores, como tipo de parto, amamentação, alimentação, ambiente, higiene e do uso de antibióticos (COLLADO et al., 2012). Os bebês nascidos de parto normal possuem uma composição microbiana diferente da de bebês nascidos de cesariana, devido ao contato com a microbiota vaginal e fecal e a colonização intestinal por micróbios presentes no canal vaginal da mãe (NEU; RUSHING, 2011). Em bebês nascidos de cesariana a colonização é retardada e são colonizados por comunidades microbianas presentes na pele como Clostrídeos e Bacteroides e menos por *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, sendo as últimas mais benéficas a saúde do hospedeiro (DOMINGUES-BELLO et al., 2010).

A colonização da microbiota ocorre em etapas sendo que até o desmame a microbiota intestinal é caracterizada pelo domínio de *bifidobacterium* e do desmame à introdução de

alimentos sólidos já se tem um microbioma complexo parecido com as características da de um adulto, sendo composta pelos filos Firmicutes e Bacteroidetes. Essas alterações ocorrem até os três anos de idade e, posteriormente, há a aquisição de uma microbiota intestinal com o mesmo padrão da de um adulto (TANAKA, NAKAYAMA., 2017).

Os microrganismos presentes na microbiota intestinal evoluíram para viver em simbiose com o hospedeiro e possuem diversas funções estruturais, protetoras e metabólicas benéficas. As principais funções desempenhadas são de competição com patógenos por nutrientes e a redução destes últimos através da produção de substâncias antimicrobianas, desenvolvimento do sistema imunológico, produção da imunoglobulina A (IgA), reforço da barreira intestinal, síntese de vitaminas como a vitamina K, folato e biotina, absorção de íons de magnésio, cálcio e ferro e desintoxicação de substâncias e produtos tóxicos (CLAUS et al., 2016; DEN BESTEN et al., 2013; GENSOLLEN et al., 2016; LIU et al., 2017; NATIVIDAD; VERDU, 2013). Além disso, essas bactérias fermentam e metabolizam fibras dietéticas não digeríveis, para a produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) (OHARA, SHANAHAN., 2006).

Microbiota intestinal e correlação com a obesidade

A primeira evidência que ligou a microbiota intestinal ao desenvolvimento da obesidade veio das descobertas de Bäckhed et al. (2004), quando eles transplantaram a microbiota de camundongos convencionais para camundongos livres de germes (GF).

Após a convencionalização, os camundongos GF aumentaram em 57% a gordura corporal, 61% a gordura epididimal e diminuíram em 7% a sua massa muscular, apesar da redução no consumo da ração. O aumento do peso corporal levou à diminuição da sensibilidade à insulina e níveis mais elevados de glicose e leptina no sangue. Uma das hipóteses relatada pelos autores é de que a convencionalização promoveu a hipertrofia dos adipócitos devido à menor expressão do fator adiposo induzido pelo jejum (FIAF) intestinal, com consequente aumento da expressão da enzima lipase lipoprotéica (LPL), que é responsável pelo aumento na captação celular de gordura e acúmulo de ácidos graxos e triglicerídeos no adipócito.

Um outro estudo realizou o transplante de microbiota humana de gêmeos obesos e magros para camundongos *germ free*. Os camundongos foram mantidos isolados e consumindo uma dieta pobre em gorduras e rica em polissacarídeos, sendo o consumo sem restrições de quantidade. O fenótipo de adiposidade dos gêmeos obesos foi transmitido aos camundongos inicialmente *germ free* que ganharam mais massa adiposa do que os camundongos que receberam a microbiota dos gêmeos magros (RIDAURA et al., 2013).

Adicionalmente, esses mesmos autores constataram que há transferência da microbiota entre os animais pela via fecal oral, uma vez que são coprofágicos. Diante disso, os pesquisadores co-alojaram camundongos com cultura microbiana de obeso junto a animais com cultura de gêmeos magros, sendo que os primeiros exibiram um aumento significativamente menor na adiposidade quando comparados aos animais controle com cultura microbiana de obeso, e tiveram a quantidade de adiposidade parecida com a dos camundongos que receberam a microbiota do gêmeo magro. Portanto, a microbiota de indivíduos magros teve um efeito protetor da obesidade.

A fim de se investigar os efeitos do transplante de microbiota fecal de humanos para humanos, Leong et al (2020) conduziram um estudo onde 87 adolescentes com IMC maior que 30 kg/m² foram suplementados com cápsulas por via oral contendo o microbioma fecal de 4 doadores magros e saudáveis por 26 semanas. Não foi observado no estudo efeitos benéficos nos marcadores bioquímicos, não houve perda de peso, porém, foi observado uma redução de 2% a 3% na adiposidade abdominal e melhora da composição microbiana.

Yu et al (2020) realizaram um estudo onde houve o transplante de microbiota fecal oral semanal (FMT) de cápsulas de doadores magros saudáveis e cápsulas de placebo para adultos com obesidade e resistência à insulina leve a moderada por 12 semanas. O estudo demonstrou que não houve melhorias estatisticamente significativas na sensibilidade à insulina, nos outros marcadores bioquímicos e na composição corporal no grupo FMT em comparação com o grupo placebo.

Indivíduos masculinos com síndrome metabólica foram submetidos ao transplante de microbiota fecal de doadores do sexo masculino magros e saudáveis. Foi observado uma melhora da sensibilidade a insulina, aumento da diversidade microbiana, houve diminuição dos AGCC nas fezes e aumento de bactérias produtoras de butirato nas 6 semanas após o transplante de microbiota fecal (VRIEZE et al., 2012) .

A fim de correlacionar a obesidade e as mudanças na ecologia microbiana intestinal foi conduzido um estudo com camundongos, em que realizaram a comparação da microbiota cecal de camundongos obesos com camundongos magros e conseguiram observar uma redução estatisticamente significativa de 50% em Bacteroidetes e uma proporção significativamente maior de Firmicutes nos camundongos obesos (LEY et al., 2005). E esse dado foi comprovado novamente por Turnbaugh et al. (2006), em que se compararam camundongos irmãos obesos *versus* magros e constataram aumento da proporção de Firmicutes e diminuição dos Bacteroidetes em camundongos obesos.

Resultados semelhantes foram observados em humanos quando houve comparação da microbiota intestinal de crianças obesas com a de crianças com o peso eutrófico, em que observaram um aumento significativo na quantidade de Firmicutes e diminuição na quantidade de Bacteroidetes nas crianças obesas. Além disso, houve um aumento dos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) nas fezes das crianças obesas (RIVA et al., 2017).

A possível relação da mudança da composição da microbiota com o aumento da gordura corporal (aumento na quantidade de Firmicutes e diminuição na quantidade de Bacteroidetes) se deve ao fato de que algumas cepas pertencentes ao filo Firmicutes codificam enzimas que degradam polissacarídeos não digeríveis da dieta e com isso há um aumento da capacidade de extrair energia da dieta e, conseqüentemente, essas calorias em excesso podem se converter em acréscimo na gordura corporal (TURNBAUGH et al., 2006).

Além do aumento da captação de monossacarídeos e polissacarídeos, há um aumento da entrega dos mesmos para o fígado e aumento de enzimas lipogênicas como a proteína de ligação do elemento sensível a carboidratos (ChREBP), e talvez a proteína de ligação do elemento regulador de esterol (SREBP-1). O fígado responde de duas maneiras a esse aumento da entrega de calorias do intestino: aumentando o metabolismo ineficiente (ciclos fúteis) e transformando esse aumento de calorias em gordura para ser depositada em tecidos periféricos.

Adicionalmente, foi observada hipertrofia dos adipócitos e aumento dos biomarcadores de adipogênese como a proteína ativadora 2 (aP2) e receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR- γ), bem como de lipogênese como acetil-CoA carboxilase (Acc1) e ácido graxo sintase (Fas) (BÄCKHED et al., 2004).

Por outro lado, Schwartz et al (2010) obtiveram resultados opostos aos autores supracitados quando coletaram e analisaram amostras fecais de indivíduos magros, com sobrepeso e com obesidade. Os autores observaram maior proporção de Firmicutes (73,3%) e menor proporção de Bacteroidetes (22,9%) nos indivíduos magros quando comparados com indivíduos com sobrepeso e obesidade, os quais apresentaram 47,7% de Firmicutes *versus* 46,8% de Bacteroidetes e 46,8% de Firmicutes *versus* 45% de Bacteroidetes, respectivamente.

Assim, diante do exposto podemos presumir que há uma relação entre a microbiota intestinal e a obesidade, porém, essa relação ainda não é clara, e são necessários mais estudos para elucidar melhor essa relação.

Microbiota intestinal e alguns fatores condicionantes de alterações metabólicas relacionadas à obesidade

Endotoxemia metabólica

A obesidade é uma doença inflamatória crônica, a qual está associada a ativação de moléculas de sinalização de perfil inflamatório no tecido adiposo, como TNF- α , IL-1 e IL-6, que impactam os processos metabólicos e predispõem ao desenvolvimento de resistência à insulina (OUCHI et al., 2011).

Cani et al. (2007) foram os primeiros autores a propor que um componente presente na membrana externa de bactérias gram negativas, o lipopolissacarídeo (LPS) é responsável pelo aumento da resposta inflamatória, resistência à insulina, obesidade e diabetes.

Quando as bactérias gram negativas aumentam e bactérias benéficas como *Lactobacillus* spp, *Bifidobacterium* spp e *Bacteroidetes Prevotella* spp diminuem, como ocorre após consumo de dieta rica em gordura, processo que é denominado de disbiose, ocorre o aumento da permeabilidade intestinal. Com isso há a consequente absorção do LPS derivado da lise de células gram negativas que se liga ao Receptor Toll-Like 4 (TLR4) e ativa o fator nuclear kappa beta (NF- κ B) que, por sua vez, inicia uma cascata de reações inflamatórias crônicas de baixo grau, caracterizada como endotoxemia metabólica (BAKER et al., 2011).

A endotoxina LPS pode causar inflamação sistêmica e local e, além disso, pode atuar na síntese de espécies reativas de oxigênio (EROs) após a ligação com o seu receptor TLR-4 e concomitante ativação da via do NF- κ B (LU et al, 2008). O receptor TLR4 está presente predominantemente em células do sistema imunológico, fígado, tecido adiposo e músculo esquelético (SONG et al., 2006). Esses tecidos em conjunto possuem um papel fundamental na regulação da homeostase da glicose e de lipídios, e foi demonstrado que as citocinas inflamatórias e as EROs interferem no funcionamento normal desses tecidos (ANDO et al., 2009). Corroborando os autores supracitados, Cani et al. (2009) observaram expressão aumentada de marcadores pró inflamatórios, estresse oxidativo e marcadores de infiltração de macrófagos (CD86) no tecido hepático de camundongos geneticamente obesos com endotoxemia metabólica.

A indução de endotoxemia metabólica em camundongos GF por 4 semanas através da infusão subcutânea contínua de LPS em comparação a um protocolo de dieta rica em gordura (HFD) e um grupo controle, teve como resultado aumento da glicemia, insulinemia, aumento dos triglicerídeos, aumento do tecido adiposo e aumento da expressão de citocinas inflamatórias em grau semelhante à de ratos alimentados com dieta HFD (CANI et al., 2007), indicando os malefícios desse tipo de alimentação.

Para avaliar o papel da modulação intestinal na endotoxemia metabólica, antibióticos foram ofertados a camundongos obesos com HFD e foi observado redução de biomarcadores inflamatórios, redução da resistência à insulina, redução do ganho de peso, redução do desenvolvimento de tecido adiposo e diminuição da infiltração de macrófagos no tecido adiposo visceral. A alimentação HFD aumentou a permeabilidade intestinal e reduziu a expressão de genes que codificam duas proteínas de junção celular zonulina-1 e ocludina, que estão relacionadas a manutenção da integridade da mucosa intestinal. Por outro lado, a suplementação de bifidobactérias reverteu a endotoxemia metabólica, melhorou parâmetros metabólicos e melhorou a integridade intestinal em camundongos (WANG et al., 2006; CANI et al., 2007).

Fator adiposo induzido pelo jejum (FIAF)

O fator adiposo induzido pelo jejum (FIAF) ou proteína 4 semelhante a angiopoietina (ANGPTL4) é produzido pelo intestino, tecido adiposo marrom, tecido adiposo branco e pelo fígado. É considerado um importante regulador do metabolismo e da adiposidade (DUTTON e TRAYHURN, 2008). Essa proteína inibe a atividade da LPL e está associada a hipertrigliceridemia (KÖSTER et al., 2005).

A expressão intestinal de FIAF apresentou-se maior em camundongos GF do que em camundongos convencionais que abrigavam uma microbiota desde o nascimento (BÄCKHED et al., 2004).

A lipoproteína lipase (LPL) é uma enzima encontrada principalmente no tecido adiposo, músculo cardíaco e músculo esquelético e é expressa em menor quantidade no cérebro, pulmão, baço, macrófagos e células β pancreáticas (GOLDBERG et al., 1996). A LPL hidrolisa a porção triglicérido de todas as classes de lipoproteínas incluindo quilomícrons, lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL), lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e lipoproteínas de alta densidade (HDL), fornecendo ácidos graxos aos tecidos subjacentes (MEAD et al., 2002).

A expressão de LPL tem consequências metabólicas importantes no metabolismo de lipoproteínas e na homeostase. Um desequilíbrio pode culminar com o acúmulo excessivo de lipídios no tecido adiposo e em macrófagos e estar envolvidos na fisiopatologia da obesidade (GREENWOOD, 1985) e aterosclerose (PENTIKÄINEN et al., 2002).

Foi encontrado um aumento de 122% da atividade da LPL na gordura do epidídimo e 99% no coração após a convencionalização da microbiota, o que indica que a microbiota possui relação direta com o aumento da atividade da LPL (BÄCKHED et al., 2004).

É importante ressaltar que a microbiota evoluiu para uma relação simbiótica com o hospedeiro e a partir disso aumentou a sua capacidade de processamento e armazenamento de energia para auxiliar quando havíamos acesso restrito aos alimentos. Atualmente, não precisamos mais dessa função e o aumento excessivo de gordura vem sendo um dos principais problemas de saúde pública atual. A descoberta de que a supressão microbiana de FIAF no intestino promove aumento da adiposidade levanta a hipótese de que o aumento da atividade de FIAF pode promover a magreza. Porém, são necessários mais estudos para corroborar com essa hipótese e descobrir se pode ser uma estratégia terapêutica segura e eficaz para o tratamento e prevenção da obesidade (BÄCKHED et al., 2007).

Proteína quinase ativada por AMP (AMPK)

A proteína quinase ativada por AMP (AMPK) possui um papel central na regulação celular e na homeostase energética e coordena as vias metabólicas a fim de equilibrar o suprimento de nutrientes com a demanda energética (HARDIE et al., 2012).

A ativação da AMPK aumenta a oxidação mitocondrial dos ácidos graxos, aumenta a biogênese mitocondrial a partir da ativação do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma (PPARs) e (PGC-1 α), inibe a lipogênese a partir da inibição da SREBP-1, causa inibição das vias anabólicas e aumento das vias catabólicas e melhora a sensibilidade à insulina (ANGIN et al., 2016).

A desregulação da homeostase energética tem sido relacionada a várias doenças crônicas, incluindo diabetes, obesidade, câncer e inflamação. Como a AMPK é um regulador central da homeostase energética, a identificação de novos moduladores capazes de ativá-lo representa um potencial campo de estudos para prevenir e / ou curar essas desordens metabólicas (HA et al., 2015; VIOLLET et al., 2009).

Para investigar se a AMPK está envolvida na resistência de camundongos GF à obesidade induzida por dieta, os níveis de AMPK fosforilada foram avaliados em músculos gastrocnêmios colhidos de GF e de animais convencionalizados na dieta ocidental. Os resultados revelaram que as concentrações de fósforo-AMPK são 40% maiores em animais GF e foi observado um aumento de 50% nos níveis de AMP nos músculos gastrocnêmios de camundongos GF. Além disso, houve aumento de produtos relacionados a oxidação lipídica como o Acetil CoA carboxilase (ACC), Carnitina palmitoil transferase I (Cpt1) e nicotinamida adenina dinucleotídeo NAD + no fígado e músculos esqueléticos quando comparados com os

camundongos convencionais. Essa descoberta sugere que os camundongos GF são protegidos da obesidade induzidas pela dieta pelo aumento da atividade da AMPK e pelo aumento da oxidação de ácidos graxos em tecidos periféricos pela fosforilação da ACC e aumento da atividade de Cpt1 (BÄCKHED et al., 2007).

Produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC)

Alguns estudos têm relacionado a microbiota intestinal com o aumento da gordura corporal em camundongos *germ free* (GF) que tiveram adição de microbiota (BÄCKHED et al., 2004), fato que, em partes, pode ser justificado pela produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) com consequente aumento na absorção de calorias da dieta (VOSHOL et al., 2009). Todavia, desde o nascimento e ao longo da vida o intestino vai sendo colonizado por diferentes microrganismos de forma diversa entre os indivíduos.

Comparações entre amostras fecais de indivíduos magros e de indivíduos com sobrepeso mostraram maiores concentrações fecais de AGCC, maior abundância relativa do filo Firmicutes e aumento da razão Firmicutes *versus* Bacteroides nos indivíduos com sobrepeso. Não houve diferenças significativas na absorção dos ácidos graxos e no consumo alimentar entre os grupos, o que indica que o aumento da concentração AGCC pode ser pelas diferenças na composição da microbiota colônica, porém, são necessários mais estudos para confirmar essa hipótese. (RAHAT-ROZENBLOOM et al., 2014).

Além disso, a fermentação da fibra alimentar, do amido resistente e de outros polissacarídeos pela microbiota intestinal produzem os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) (KAU et al., 2011), sendo o acetato, propionato e butirato os principais produtos finais produzidos pela microbiota (MACFARLANE; MACFARLANE, 2012).

Uma vez produzidos, os AGCC são absorvidos pelos colonócitos. O butirato é muito utilizado pelos colonócitos como fonte de energia, e o propionato é utilizado principalmente pelo fígado e uma quantidade significativa de acetato entra na circulação sanguínea e atinge os tecidos periféricos.

Além do papel dos AGCC como substrato no metabolismo energético, eles também funcionam como ligantes para alguns receptores como o GPR41 (agora chamado de FFAR3) e GPR43 (agora chamado de FFAR2) (LE POUL et al., 2003). O acetato ativa principalmente o FFAR2 *in vitro*; o propionato se liga de maneira semelhante aos receptores FFAR2 e FFAR3; e o butirato ativa preferencialmente FFAR3 (BROWN et al., 2003).

Os receptores de AGCC interagem com a microbiota intestinal e desempenham algumas funções, tais como regulação da motilidade intestinal, secreção de hormônios, manutenção da integridade da barreira intestinal, função das células imunológicas e modulação de respostas imunológicas e inflamatórias (PRIYADARSHINI et al., 2011).

De acordo com Kimura et al. (2013), os receptores FFAR2 e FFAR3 são expressos em células intestinais, endócrinas e em adipócitos. Ambos os receptores aumentam a sensibilidade à insulina e ativam o sistema nervoso simpático para o controle e prevenção da deposição excessiva de energia no tecido adiposo e aumentam o gasto energético em outros tecidos como músculos e fígado.

A presença desses receptores em tecidos periféricos indica que os AGCC podem afetar várias funções metabólicas como o metabolismo energético e à saciedade. Ao contrário, camundongos deficientes de receptores de AGCC (FFAR2 e FFAR3) mostraram secreção reduzida de GLP-1 *in vitro* e *in vivo*, o que pode indicar redução na saciedade, bem como a diminuição da tolerância à glicose (TOLHURST et al., 2012).

O FFAR3 atua como um sensor de excesso de energia pós-prandial e regula o gasto energético no tecido adiposo branco, o que contribui para a homeostase da energia corporal. Além disso, a microbiota regula o apetite e a homeostase energética pelos AGCC pelo efeito na secreção de leptina nos adipócitos por um processo dependente de FFAR3 (ZAIBI et al., 2010). A leptina é um hormônio produzido pelo tecido adiposo e age diretamente no cérebro aumentando a saciedade e reduzindo, portanto, o consumo alimentar, porém, em indivíduos obesos ocorre resistência à leptina, pois há dificuldade da leptina em se ligar aos receptores. (NEGRAO; LICINIO, 2000).

Kimura et al (2013) mostraram em seu estudo que camundongos deficientes do receptor FFAR3 possuem anormalidades metabólicas tais como o acúmulo excessivo de gordura corporal, porém, quando tratados com antibióticos ou quando estão em condições livres de germes (GF), essas anormalidades metabólicas se revertem, o que sugere uma relação muito forte entre a microbiota e a expressão desses receptores. Com relação ao receptor FFAR2, os camundongos nocaute sem o gene FFAR2 tornaram-se obesos mesmo consumindo uma dieta normal, enquanto camundongos com superexpressão de FFAR2 no tecido adiposo permaneceram magros mesmo após receberem uma dieta rica em gorduras (HFD). Além disso, o receptor FFAR2 suprime o acúmulo de gordura induzido pela insulina.

Ademais, os AGCC por meio da ativação dos receptores FFAR2 e FFAR3 estimulam a secreção de peptídeos, tais como o peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e o peptídeo YY (PYY) que regulam a ingestão de alimentos e à saciedade (NOHR et al., 2013).

A função do PYY é reduzir o apetite agindo sobre o neuropeptídeo Y (NPY), retardando o esvaziamento gástrico e assim reduzindo a ingestão de alimentos e redução do tempo de trânsito intestinal (KARRA et al., 2009). E as funções do GLP-1 são regular o apetite, inibir o esvaziamento gástrico e estimular a secreção de insulina induzida por incretina (STEINERT et al., 2016). A secreção de GLP-1 é diminuída na obesidade, o que acarreta resistência à insulina (HOLST, 2007) e é descrito na literatura que a microbiota intestinal regula a expressão do GLP-1 (WICHMANN et al, 2013).

Lin et al. (2012) conduziram uma pesquisa em que camundongos foram suplementados com butirato, propionato e acetato e expostos a uma dieta com alto teor de gordura (HFD) e foi observado uma supressão do ganho de peso induzido pela dieta HFD, sendo que a suplementação de butirato e propionato bloqueou totalmente o ganho de peso e a suplementação de acetato suprimiu 40% do ganho de peso. A suplementação de butirato e propionato mostrou

melhora significativa da tolerância oral à glicose. Todos os AGCC levaram a uma redução nos níveis de leptina e insulina em jejum. O butirato inibiu significativamente a ingestão alimentar, levando a uma redução de 22% no consumo alimentar e aumentou significativamente os níveis do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), peptídeo inibidor gástrico (GIP), peptídeo YY (PYY), amilina e diminuição da insulina e esse aumento está correlacionado com efeitos de inibição da ingestão de alimentos.

Canfora et al. (2017) realizaram um estudo com homens com sobrepeso e com obesidade suplementados com butirato, propionato e acetato e expostos a uma dieta padronizada com baixo teor de fibras e da mesma forma tiveram como resultado um aumento do gasto energético em jejum, aumento na oxidação de gordura em jejum, aumento dos níveis de GLP-1, PYY e FIAF. Porém, não foi observada melhora na tolerância à glicose e não houve avaliação do ganho de peso.

Em estudos realizados com humanos com a utilização de propionato de inulina (éster formado pela ligação inulina-propionato) observaram aumento significativo de PYY e GLP-1 plasmático pós-prandial e reduziu a ingestão de alimentos, bem como diminuiu significativamente o ganho de peso, acúmulo de gordura intra-abdominal e conteúdo de lipídios intra-hepatocelular, melhora significativa nos parâmetros de sensibilidade à insulina, diminuição significativa da interleucina 8 (IL-8) que é uma citocina pró inflamatória, diminuição de Firmicutes e aumento dos Bacteroidetes, o que levou a alterações benéficas na diversidade microbiana (CHAMBERS et al., 2015; CHAMBERS et al., 2019).

Gao et al (2009) realizaram um estudo em ratos alimentados com dieta rica em gordura e suplementados com butirato de sódio e observaram aumento do gasto energético e da oxidação de ácidos graxos em modelo de obesidade induzida por dieta. Foi observado também um efeito protetor da obesidade, da resistência à insulina e melhores parâmetros de glicemia em jejum, insulina de jejum, índice de resistência à insulina (HOMA IR) e teste de tolerância à glicose, quando comparado ao grupo controle. Quando administrado butirato de sódio em ratos obesos, houve perda de peso de 10,2% enquanto o grupo controle teve um aumento de 15,8% no peso corporal. Um dos possíveis mecanismos que influenciou a composição corporal de maneira benéfica foi o aumento da termogênese adaptativa mediada pelo aumento da expressão do coativador 1-alfa do receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma (PGC-1 α) e proteína desaclopadora 1 (UCP-1), aumento da proporção de fibras tipo I no músculo esquelético, melhora da função mitocondrial, supressão da atividade da histona desacetilase (HDACs) e melhora da sensibilidade à insulina.

Freeland et al. (2009) realizaram um trabalho com seis mulheres hiperinsulinêmicas e com sobrepeso, suplementadas com acetato intravenoso e retal em que foram observados aumento dos níveis de PYY, GLP-1 e supressão do TNF-alfa, contudo a suplementação de acetato retal aumentou a grelina e o TNF- alfa.

Van der Beek et al (2016) observaram resultados semelhantes ao estudo anterior, quando avaliaram o efeito da infusão de acetato de sódio e de placebo em homens com sobrepeso e obesidade e, além disso, observaram aumento da oxidação de gordura, mas esses resultados só foram vistos na infusão no cólon distal e não no cólon proximal.

Modulação da microbiota intestinal por utilização de probióticos e efeitos sobre a obesidade

Depois da descoberta da relação entre a microbiota intestinal e a obesidade em camundongos, numerosos estudos vêm sendo realizados para elucidar melhor essa relação e, com isso, houve aumento do interesse pelos probióticos e os seus efeitos sistêmicos em relação à obesidade.

Os probióticos são definidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 2005) e pela Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura (FAO, 2001) como “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde do hospedeiro”. Por definição, os probióticos devem ser seguros para animais, resistentes à acidez do estômago e aos ácidos biliares e capazes de aderir e colonizar o intestino (PAPADIMITRIOU et al., 2015).

Existem muitas espécies de probióticos tradicionalmente utilizadas, dentre essas, as mais utilizadas são dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* e a espécie *Saccharomyces boulardii*, sendo esta última uma levedura. *Lactobacillus* são compostos de várias espécies individuais, as mais conhecidas e utilizadas são *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. bulgaricus*, *L. reuteri* e *L. casei*, *L. plantarum*, *L. sporogens*, *L. delbrueckii*, *L. salivarius* e *L. johnsonii*. Da mesma forma, as espécies de *Bifidobacterium* mais usadas são *B. animalis*, *B. bifidum*, *B. bifidus*, *B. infantis*, *B. lactis*, *B. breve* e *B. longum*. Além desses, atualmente há outros probióticos disponíveis comercialmente que incluem *Streptococcus thermophilus*, *Streptococcus acidophilus*, *Lactococcus lactis*, *Enterococcus SF68* e *Escherichia coli Nissle 1917* (ISLAM, 2016; TSAI et al., 2019)

Há evidências científicas que apoiam a ação benéfica e redução do risco de doenças ao consumo de alimentos, especialmente lácteos fermentados, que contêm microrganismos vivos. O consumo de produtos lácteos fermentados está relacionado a menor ganho de peso ao longo do tempo (MOZAFFARIAN et al., 2011) e risco reduzido de mortalidade geral (SOEDAMAH-MUTHU et al, 2013).

Em um estudo observacional, em indivíduos que consumiram iogurte frequentemente foi observado uma redução nos níveis de triglicérides circulantes, glicose sanguínea e diminuição da pressão sistólica em comparação aos não consumidores. Diante disso, o consumo de alimentos fermentados é benéfico à saúde, porém, não se sabe se os efeitos benéficos são devido aos microrganismos vivos presentes ou a matriz alimentar (WANG et al., 2013).

Alguns dos principais efeitos documentados dos probióticos são aumento da integridade da barreira do epitélio intestinal (ANDERSON et al., 2010), competição entre microrganismos para a adesão à mucosa intestinal (BUCK et al., 2005), produção de substâncias benéficas à saúde como os AGCC e de substâncias antimicrobianas (CHO et al., 2010), exclusão de microrganismos patogênicos (CALLAWAY et al., 2008) e modulação do sistema imunológico (YAN e POLK, 2011) e, que juntos garantem prevenção e reversão da disbiose, diminuição da endotoxemia metabólica que está relacionada a inflamação crônica presente na obesidade e benefícios adicionais à saúde do hospedeiro.

Estudos com probióticos em animais

Uma dieta rica em gordura (HFD) está relacionada ao aumento da gordura corporal e, conseqüentemente, a indução da obesidade, a hiperglicemia pelo aumento da resistência à insulina e a inflamação por meio da endotoxemia metabólica induzida por LPS, alterações na microbiota intestinal e aumento da permeabilidade intestinal. Para neutralizar esses efeitos é recomendado o uso de probióticos (KIM et al., 2012).

A tabela 1 apresenta alguns estudos realizados com a utilização de probióticos em animais.

Tabela 1- Estudos com suplementação de probióticos em animais.

Autores	Microrganismo(s) probiótico (s) utilizado (s)	População estudada	Tratamentos/ tempo de estudo	Efeitos observados
TORAL et al., 2014	<i>Lactobacillus coryniformis</i> CECT5711 na dose de 108 UFC/dia	Camundongos C57BL / 6J machos magros e obesos (idade: 10 semanas)	Os ratos de controle receberam uma dieta padrão (13% de calorias de gordura, 20% de calorias de proteína e 67% de calorias de carboidrato) enquanto ratos obesos foram alimentados com um HFD (dieta rica em gordura) do tipo ocidental, no qual 60% de seus o conteúdo calórico foi derivado d e gordura por 12 semanas.	<ul style="list-style-type: none"> - Diminuição da endotoxemia metabólica associada a melhora da permeabilidade intestinal. - Diminuição da expressão do TNF-a no fígado - melhora da sensibilidade à glicose
RATHER et al., 2014	<i>Lactobacillus casei NCDC 19</i> na dose 8 (10) UFC/dia	Camundongos machos C57BL / 6 (idade: 6 a 7 semanas)	Grupo 1- dieta HFD Grupo 2- dieta controle + probióticos. Grupo 3- dieta HFD + probióticos por 8 semanas.	- Diminuição do ganho de peso corporal, o ganho de gordura epididimal, os teores de glicose sanguínea, lipídios plasmáticos, a expressão de leptina e aumentou a expressão de adiponectina e os níveis de bifidobactérias cecais.
KIM et al., 2015	<i>Lactobacillus brevis OK56</i> na dose 1 × 109 UFC	Camundongos C57BL / 6J machos com 4 semanas de idade.	Grupo 1 - HFD por 8 semanas. Grupo 2 - dieta LFD (dieta com baixo teor de gordura) por 8 semanas. Grupo 3- dieta HFD por 4 semanas e dieta HFD + probiótico por 4 semanas.	- Suprimiu em 28% o ganho de peso de gordura corporal e 31% no peso de gordura epididimal. Além disso, houve diminuição da ativação do NF-κB e a expressão de TNF-α, IL-1β e IL-6 em macrófagos estimulados por LPS, diminuição do nível aterogênico plasmático e melhora da permeabilidade intestinal.
LIM et al., 2016	<i>Lactobacillus sakei OK67</i> na dose 1 × 108 UFC)	Camundongos C57BL / 6J machos livres de patógenos específicos com 5 semanas de idade.	Grupo 1- dieta LFD por 8,5 semanas. Grupo 2- dieta LFD por 4 semanas e depois dieta LFD + L. sakei OK67 (1 × 109 UFC/dia) por 4,5 semanas. Grupo 3- dieta HFD por 8,5 semanas. Grupo 4- dieta HFD por 4 semanas e depois dieta HFD + L. sakei OK67 (1 × 109 UFC/dia) por 4,5 semanas.	- diminuição dos níveis de glicose e insulina sanguíneas, atenuação do ganho de peso e de gordura epididimal, diminuição dos níveis de LPS, diminuição da expressão de TNF-α, NF-κB, IL-1β e IL-6 e diminuição da infiltração de macrófagos no tecido adiposo. Além disso, houve a supressão da diminuição da síntese de proteínas de junção oclusiva como a ZO-1 e ocludina, protegendo assim a integridade da barreira intestinal.

Autores	Microorganismo(s) probiótico (s) utilizado (s)	População estudada	Tratamentos/ tempo de estudo	Efeitos observados
KIM et al., 2013	Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) na dose de 1x 10 ⁸ UFC/dia)	Camundongos C57BL / 6J machos de 7 semanas de idade	Grupo 1 – dieta padrão Grupo 2 – dieta padrão + LGG (1 10 ⁸ UFC/dia) Grupo 3 – dieta HFD Grupo 4- dieta HFD + LGG Por 13 semanas.	- Menor ganho de peso, melhor sensibilidade à insulina, maior expressão de genes associados a oxidação de ácidos graxos, diminuição dos genes gliconeogênicos no fígado, aumento da adiponectina, aumento da expressão do receptor GLUT-4 e aumento da ativação da AMPK
LEE et al., 2006	Lactobacillus rhamnosus PL60	Camundongos C57BL / 6J machos de 5 semanas de idade.	Grupo 1 - Dieta HFD Grupo 2- Dieta HFD + PL60 (1 × 10 ⁷ UFC/dia) Grupo 3 – Dieta HFD + PL60 1 × 10 ⁹ UFC/dia) Grupo 4 – Dieta padrão (controle) Por 8 semanas	- Diminuição do peso corporal, mesmo sem a redução da ingestão alimentar, redução significativa da gordura epididimal e perirrenal.
HONG et al., 2015	Lactobacillus plantarum DK211 na dose 10 ⁹ UFC/dia.	Ratos Sprague-Dawley (SD) machos com quatro semanas de idade	- Dieta normal, - Dieta HFD - Dieta HFD + bebida fermentada contendo o probiótico L. plantarum DK211 por 4 semanas	A suplementação evitou o ganho de peso e o acúmulo de gordura corporal, diminuição da ingestão alimentar, diminuição dos lipídios séricos como colesterol total, LDLc e triglicérides, diminuição dos níveis de glicose e insulina sanguíneos e diminuição da leptina e grelina.
Park et al (2016)	Iogurte fermentado com Lactobacillus plantarum Q180 10 ⁹ UFC/dia.	Ratos Sprague-Dawley machos com 7 semanas	Grupo 1 – dieta normal Grupo 2- dieta HFD Grupo 3- dieta HFD + iogurte fermentado contendo L. plantarum Q180 (10 ⁹ UFC/dia). Grupo 4- dieta HDF + iogurte fermentado com probiótico + garcinia combogia	- reduziu o ganho de peso corporal e o peso da gordura epididimal, diminuição de triglicerídeos, leptina e enzima hepática aspartato aminotransferase (AST) sanguíneos.
Park et al (2014)	Lactobacillus plantarum LG42	Camundongos machos C57BL / 6J	Grupo 1 – dieta normal Grupo 2- dieta HFD Grupo 3 – dieta HFD + Lactobacillus plantarum LG42, 1 × 10 ⁷ UFC). Grupo 4- dieta HFD + L. plantarum LG42, 1 × 10 ⁹ UFC) Por 12 semanas.	- reduziu o ganho de peso e de gordura epididimal, diminuiu os níveis séricos de triglicérides, insulina e leptina, aumentou a expressão hepática de PPAR α e CPT-I e diminuiu a expressão de ACC e SREBP-1.

Autores	Microrganismo(s) probiótico (s) utilizado (s)	População estudada	Tratamentos/ tempo de estudo	Efeitos observados
SALAH et al., 2013	Lactobacillus plantarum TN8 109 UFC/ mL	Ratos Wistar machos de 6 a 8 semanas de idade	Dieta HFD por 6 semanas O probiótico TN8 na dose de 109 UFC/ mL foi administrado por 30 dias.	- aumento da síntese de citocinas anti-inflamatórias e diminuição da síntese de citocinas pró inflamatórias, melhora das funções hepáticas pela diminuição da alanina aminotransferase (ALT), gama glutamil transferase (GGT), diminuição dos triglicérides plasmáticos, colesterol total, ureia e creatinina e diminuição do peso corporal.
Balakumar et al. (2018)	Lactobacillus rhamnosus (LGG), Lactobacillus plantarum MTCC5690, Lactobacillus fermentum MTCC5689	Camundongos C57BL / 6J machos	1- Dieta normal, 2- dieta rica em gorduras (HFD), 3- HFD com Lactobacillus rhamnosus (LGG), 4- HFD com Lactobacillus plantarum MTCC5690, 5- HFD com Lactobacillus fermentum MTCC5689, 6- HFD com metformina, 7- HFD com vildagliptina por um período de 6 meses	- Os camundongos alimentados com HFD tornaram-se resistentes à insulina, intolerantes à glicose, hiperglicêmicos, dislipidêmicos, além disso, houve diminuição do GLP-1, permeabilidade intestinal aumentada, aumento de LPS, diminuição de occludina e ZO-1, aumento de TNF e IL-6 e diminuição da expressão de FIAF e adiponectina. A modulação com probióticos melhorou todas as alterações biológicas e moleculares causadas pela dieta rica em gorduras de forma semelhante a metformina e vildagliptina.
KANG; YUN; PARK, 2010	Lactobacillus gasseri BNR17 109 UFC / 0,5 ml	Ratos Sprague-Dawley (SD) machos com 6 semanas de idade.	Dieta rica em carboidratos + Lactobacillus gasseri BNR17 na dose de 109 UFC / 0,5 ml duas vezes ao dia, durante 12 semanas	- Tiveram um menor ganho de peso, menor ganho de gordura epididimal e corporal quando comparados com o grupo controle
Chen et al. (2011)	Bifidobacterium longum - 2,0 x 10 ⁹ UFC/ml.	Ratos Wistar machos adultos	1- Dieta padrão de controle 2- Dieta HFD 3- Dieta HFD + Bifidobacterium longum contendo 2,0 x 10 ⁹ UFC/ml.	- A dieta hiperlipídica sem a suplementação do probiótico mostrou aumento significativo no peso corporal, depósito de gordura, pressão arterial sistólica, glicose e triglicérides séricos em jejum, sensibilidade a insulina diminuída, aumento da endotoxemia metabólica e inflamação intestinal. Já nos ratos suplementados com Bifidobacterium longum houve melhora desses parâmetros e melhora da síndrome metabólica induzida por dieta HFD.

Autores	Microrganismo(s) probiótico (s) utilizado (s)	População estudada	Tratamentos/ tempo de estudo	Efeitos observados
Chen et al. (2012)	Bifidobacterium adolescentis - 5 x 10 ⁸ UFC/ml.	Ratos Wistar machos adultos	1- Dieta padrão de controle 2- Dieta HFD 3- Dieta HFD + Bifidobacterium adolescentis contendo 5 x 10 ⁸ UFC/ml por 12 semanas.	- redução da gordura visceral, do peso corporal e de gordura epididimal, diminuiu a incidência de esteatose hepática e melhorou a sensibilidade à insulina
Reichold et al., (2014)	Bifidobacterium adolescentis (5 x 10 ⁷ UFC)	Camundongos C57BL/6	Dieta ocidental + Bifidobacterium adolescentis (5 x 10 ⁷ UFC) ou dieta controle por 12 semanas	- diminuição significativa dos danos ao fígado, os radicais livres, ativação do NFκB, endotoxemia e marcadores inflamatórios no fígado
An et al. (2011)	B. pseudocatenulatum SPM 1204, B. longum SPM 1205 e B. longum SPM 1207	36 ratos machos Sprague-Dawley (SD) com 3 semanas de idade.	1- Dieta padrão de controle 2- Dieta HFD 3- Dieta HFD + B. pseudocatenulatum SPM 1204, B. longum SPM 1205 e B. longum SPM 1207 (10 ⁸ ~ 10 ⁹ UFC) por 5 semanas.	- redução do peso e da gordura corporal e diminuição dos níveis séricos de colesterol total, LDLc, HDLc, triglicérides, glicose, leptina, AST, ALT e lipase em comparação ao grupo alimentado com dieta rica em gordura, mas sem suplementação de probiótico

Estudos com probióticos em humanos

A tabela 2 abaixo mostra os resultados de estudos com humanos suplementados com probióticos.

Tabela 2- Estudos com suplementação de probióticos em humanos

Autores	Microrganismo(s)) probiótico (s) utilizado (s)	População estudada	Tratamentos/ tempo de estudo	Efeitos observados
SANCHEZ et al., (2014)	Lactobacillus rhamnosus CGMCC1.3724 (LPR) na dose de 1,6 x 10 ⁸ UFC	Homens e mulheres obesos	Indução da perda de peso por 12 meses e manutenção do peso por 12 semanas em ambos os grupos. Um grupo foi suplementado com placebo e outro com o probiótico Lactobacillus rhamnosus CGMCC1.3724 (LPR) na dose de 1,6 x 10 ⁸ UFC	- A perda de peso foi maior nas mulheres suplementadas com LRP em comparação com o placebo, porém, nos homens a perda de peso foi semelhante em ambos os grupos. As mulheres suplementadas com LRP, mesmo na etapa de manutenção do peso, continuavam a perder peso ao contrário dos homens e do grupo placebo e elas apresentaram também diminuição de leptina
SANCHEZ et al., (2017)	Lactobacillus rhamnosus CGMCC1.3724 (LPR) na dose de 1,6 x 10 ⁸ UFC	Homens e mulheres obesos	Indução da perda de peso por 12 meses e manutenção do peso por 12 semanas em ambos os grupos. Um grupo foi suplementado com placebo e outro com o probiótico Lactobacillus rhamnosus CGMCC1.3724 (LPR) na dose de 1,6 x 10 ⁸ UFC	- Aumento na perda de peso e na sensação de saciedade, bem como diminuição da fome e dos scores de depressão em mulheres, mas não em homens.

Autores	Microrganismo(s) probiótico (s) utilizado (s)	População estudada	Tratamentos/ tempo de estudo	Efeitos observados
JUNG et al., (2015)	Lactobacillus curvatus HY7601 e Lactobacillus plantarum KY1032	128 indivíduos não diabéticos com hipertrigliceridemia limítrofe a moderada	Grupo placebo Grupo probiótico 2 g por dia de um pó contendo L. curvatus HY7601 e L. plantarum KY1032 a 0,5 10 ¹⁰ UFC / d Por 12 semanas	- Reduções no peso corporal, diminuição da porcentagem e da quantidade de gordura corporal e diminuição da lipoproteína de baixa densidade (LDL) oxidada
AHN et al., (2015)	Lactobacillus curvatus HY7601 e Lactobacillus plantarum KY1032 (2,5 x 10 ⁹ UFC)	128 indivíduos com hipertrigliceridemia	Suplementação de Lactobacillus curvatus HY7601 e Lactobacillus plantarum KY1032 (2,5 x 10 ⁹ UFC) por 12 semanas	- Redução dos triglicerídeos em jejum e aumento dos níveis da apolipoproteína apo A-V. Redução significativa do peso corporal, IMC, massa gorda total, percentual de gordura. Enquanto isso, no grupo placebo foi observado aumento significativo de gordura visceral, gordura subcutânea e percentual de gordura
Kadooka et al. (2013)	Lactobacillus gasseri SBT2055 10 ⁸ UFC	87 indivíduos com sobrepeso	Um grupo consumiu 200g/dia de leite fermentado contendo Lactobacillus gasseri SBT2055 10 ⁸ UFC por 12 semanas e o outro grupo recebeu placebo.	- Houve diminuição na gordura abdominal visceral e subcutânea, peso corporal, circunferência da cintura e do quadril e aumento da adiponectina no grupo suplementado com a cepa probiótica.

Autores	Microrganismo(s) probiótico (s) utilizado (s)	População estudada	Tratamentos/ tempo de estudo	Efeitos observados
KIM et al., (2017)	Lactobacillus gasseri BNR17 1010 UFC	95 indivíduos não diabéticos e com sobrepeso	Grupo placebo Grupo probiótico - 2 g de pó probiótico 2x ao dia contendo L. curvatus HY7601 (2,5 × 10 ⁹ UFC) e L. plantarum KY1032 (2,5 × 10 ⁹ UFC). Por 12 semanas	- Reduziu significativamente o tecido adiposo visceral, IMC, gordura corporal, peso corporal e a circunferência da cintura
ZARRATI et al., (2013)	Lactobacillus acidophilus La5, Bifidobacterium BB12 e Lactobacillus casei DN001 (PLCD) na dose de 108 UFC/ g	75 indivíduos com sobrepeso e obesidade	Grupo 1 com consumo regular de iogurte com dieta baixa em calorias, Grupo 2 – que recebeu iogurte suplementado com Lactobacillus acidophilus La5, Bifidobacterium BB12 e Lactobacillus casei DN001 (PLCD) na dose de 108 UFC/ g e o grupo 3 que consumiu iogurte contendo PLCD sem dieta de baixa caloria, por 8 semanas.	- Os grupos suplementados com PLCD apresentaram menor ingestão de nutrientes, aumento da IL-10 com consequente inibição da síntese de citocinas inflamatórias e diminuição da IL-17. Os autores concluíram que a suplementação com esses microrganismos probióticos é capaz de reduzir a inflamação em indivíduos com sobrepeso e obesidade
MOHAMMADI-SARTANG et al., (2018)	Streptococcus thermophilus e Lactobacillus bulgaricus (107 UFC)	Indivíduos com síndrome metabólica submetidos a uma dieta com restrição energética	250 g de iogurte, duas vezes ao dia, contendo cepas de Streptococcus thermophilus e Lactobacillus bulgaricus (107 UFC) durante 10 semanas	- diminuição da massa corporal, da gordura corporal, do percentual de gordura corporal, da circunferência da cintura, do HOMA-IR, dos triglicerídeos, da resistência à insulina e aumento do HDL

Autores	Microrganismo(s) probiótico (s) utilizado (s)	População estudada	Tratamentos/ tempo de estudo	Efeitos observados
HANDJIEV; KUZEVA (2018)	Lactobacillus bulgaricus e Bifidobacterium animalis subsp. lactis durante 6 meses	57 indivíduos com obesidade central	Suplementação de 290g de iogurte fermentado com Lactobacillus bulgaricus e Bifidobacterium animalis subsp. lactis para o jantar durante um período de 6 meses	- Reduções no IMC de 9,8%, na massa gorda de 9,6% e na gordura visceral em 14%, bem como diminuição da circunferência da cintura em 11,9% e da circunferência do quadril em 5,8%
GOMES et al. (2017)	Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Bifidobacterium bifidum e Bifidobacterium lactis na dose de 2 x 10 ¹⁰ UFC ou placebo por 8 semanas	mulheres com excesso de peso ou obesidade, com idade entre 20 e 59 anos e IMC (em kg / m ²) de 24,9 a 40.	Suplementação de Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Bifidobacterium bifidum e Bifidobacterium lactis na dose de 2 x 10 ¹⁰ UFC ou placebo por 8 semanas	- Foram observadas reduções na circunferência da cintura, no IMC, no índice de conicidade e aumento da atividade da glutathione peroxidase no grupo suplementado, o que demonstra que a mistura de probióticos possui efeitos benéficos na redução da adiposidade abdominal e aumento da função antioxidante.
MINAMI et al. (2015)	Bifidobacterium breve B-3 (2 x 10 ¹⁰ UFC)	44 voluntários com sobrepeso	Durante 12 semanas um grupo recebeu três cápsulas contendo o probiótico B.breve e o outro grupo recebeu três cápsulas de placebo	O grupo que recebeu o probiótico apresentou redução da massa gorda, melhora dos marcadores hepáticos (ALT e γ -GTP), diminuição da proteína C reativa (PCR), diminuição da insulina e da hemoglobina glicada (HbA1c)

Autores	Microrganismo(s) probiótico (s) utilizado (s)	População estudada	Tratamentos/ tempo de estudo	Efeitos observados
MINAMI et al. (2018)	Bifidobacterium breve B-3 (2 × 10 ¹⁰ UFC/dia)	80 voluntários com sobrepeso	suplementação com duas cápsulas de Bifidobacterium breve B-3 por 12 semanas	- menor porcentagem de gordura corporal, aumento da massa muscular, menor teor de gordura visceral, menor circunferência da cintura em comparação com o grupo placebo, não houve diferenças significativas nos parâmetros sanguíneos, mas houve uma ligeira diminuição dos triglicérides e aumento do HDL
TAKAHASHI et al. (2016)	Bifidobacterium animalis ssp. lactis GCL2505 8 x 10 ¹⁰ UFC	Adultos com sobrepeso	Consumo de leite fermentado contendo a cepa Bifidobacterium animalis ssp. lactis GCL2505 8 x 10 ¹⁰ UFC por 12 semanas	- diminuição da gordura visceral abdominal e aumento do número total de bifidobactérias fecais em comparação com o grupo placebo
PEDRET et al., (2019)	Bifidobacterium animalis subsp. lactis CECT 8145 (Ba8145)	Indivíduos com obesidade abdominal	Suplementação de cápsulas com Bifidobacterium animalis subsp. lactis CECT 8145 (Ba8145) 10 10 UFC por 3 meses e grupo placebo.	- diminuição do IMC, CC, razão circunferência de cintura / altura, índice de conicidade, gordura visceral, pressão diastólica, índice de HOMA IR e aumento do gênero Akkermansia no intestino, esses resultados foram significativos apenas em mulheres

CONCLUSÃO

Muitos estudos apontam para diferenças na microbiota de indivíduos eutróficos e daqueles com obesidade (aumento significativo na quantidade de Firmicutes e diminuição na quantidade de Bacteroidetes). Existem indicativos de que a microbiota intestinal dos indivíduos com obesidade pode contribuir para alterações metabólicas negativas (endotoxemia metabólica, aumento de citocinas pró-inflamatórias, menor expressão do fator adiposo induzido pelo jejum (FIAF) e consequente aumento de LPL que induz aumento de adipogênese) e de secreções hormonais (GLP-1, PYY, leptina, entre outros) que dificultam a perda de peso e normalização de desordens metabólicas.

Muitas pesquisas têm sido realizadas com a utilização de microrganismos probióticos com intuito de encontrar soluções para melhoria do perfil da microbiota intestinal e correção de alterações metabólicas e perfil antropométrico classificados como inadequados à saúde e observados frequentemente em indivíduos obesos.

Os estudos com animais e humanos com quadros de obesidade ou utilizando dietas obesogênicas e o consumo de várias cepas probióticas, especialmente do gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, mostram resultados promissores em relação a vários aspectos, a citar: melhorias no metabolismo glicídico e lipídico, redução de endotoxemia metabólica e de citocinas pró-inflamatórias, melhoria no perfil de secreção de hormônios relacionados à indução de saciedade, bem como redução de peso corporal, gorduras corporal total e visceral. Dessa forma, indicam possibilidades de utilização de probióticos para prevenção e tratamento da obesidade de forma eficaz e segura.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AAGAARD, K. et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 6: 237ra65. 2014.

AN, Hyang Mi et al. Antiobesity and lipid-lowering effects of *Bifidobacterium* spp. in high fat diet-induced obese rats. *Lipids in health and disease*, v. 10, n. 1, p. 1-8, 2011.

ANANDACOOMARASAMY, Ananthila et al. The impact of obesity on the musculoskeletal system. *International journal of obesity*, v. 32, n. 2, p. 211-222, 2008.

ANDERSON, Rachel C. et al. Lactobacillus plantarum MB452 enhances the function of the intestinal barrier by increasing the expression levels of genes involved in tight junction formation. *BMC microbiology*, v. 10, n. 1, p. 1-11, 2010.

ANDO, Katsuyuki; FUJITA, Toshiro. Metabolic syndrome and oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, v. 47, n. 3, p. 213-218, 2009.

ANGIN, Yeliz et al. Regulation of carbohydrate metabolism, lipid metabolism, and protein metabolism by AMPK. *AMP-Activated Protein Kinase*, p. 23-43, 2016.

AHN, Hyeon Yeong et al. Supplementation with two probiotic strains, Lactobacillus curvatus HY7601 and Lactobacillus plantarum KY1032, reduces fasting triglycerides and enhances apolipoprotein AV levels in non-diabetic subjects with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis*, v. 241, n. 2, p. 649-656, 2015.

ARONSSON, Linda et al. Decreased fat storage by Lactobacillus paracasei is associated with increased levels of angiopoietin-like 4 protein (ANGPTL4). *PloS one*, v. 5, n. 9, p. e13087, 2010.

AZAD, Md et al. Probiotic species in the modulation of gut microbiota: an overview. *BioMed research international*, v. 2018, 2018.

BÄCKHED, Fredrik 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, 2004.

BÄCKHED, Fredrik et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 104, n. 3, p. 979-984, 2007.

BAKER, Rebecca G.; HAYDEN, Matthew S.; GHOSH, Sankar. NF- κ B, inflammation, and metabolic disease. *Cell metabolism*, v. 13, n. 1, p. 11-22, 2011.

BALAKUMAR, Mahalingam et al. Improvement in glucose tolerance and insulin sensitivity by probiotic strains of Indian gut origin in high-fat diet-fed C57BL/6J mice. *European journal of nutrition*, v. 57, n. 1, p. 279-295, 2018.

BASTIEN, Marjorie et al. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Progress in cardiovascular diseases*, v. 56, n. 4, p. 369-381, 2014.

BROWN, Andrew J. et al. The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *Journal of Biological Chemistry*, v. 278, n. 13, p. 11312-11319, 2003.

BUCK, B. Logan et al. Functional analysis of putative adhesion factors in *Lactobacillus acidophilus* NCFM. *Applied and Environmental Microbiology*, v. 71, n. 12, p. 8344-8351, 2005.

CALLAWAY, T. R. et al. Probiotics, prebiotics and competitive exclusion for prophylaxis against bacterial disease. *Animal health research reviews*, v. 9, n. 2, p. 217, 2008.

CANFORA, Emanuel E. et al. Colonic infusions of short-chain fatty acid mixtures promote energy metabolism in overweight/obese men: a randomized crossover trial. *Scientific reports*, v. 7, n. 1, p. 1-12, 2017

CANI, P.D.; DELZENNE, N. M. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Current Pharmaceutical Design* . v. 15, n.13, p. 1546-58, 2009

CANI, Patrice D. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, v. 56, n. 7, p. 1761-1772, 2007.

CANI, Patrice D. et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut*, v. 58, n. 8, p. 1091-1103, 2009.

CHAMBERS, Edward S. et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut*, v. 64, n. 11, p. 1744-1754, 2015.

CHAMBERS, Edward S. et al. Dietary supplementation with inulin-propionate ester or inulin improves insulin sensitivity in adults with overweight and obesity with distinct effects on the gut microbiota, plasma metabolome and systemic inflammatory responses: a randomised cross-over trial. *Gut*, v. 68, n. 8, p. 1430-1438, 2019.

CHEN, Jinjin et al. *Bifidobacterium adolescentis* supplementation ameliorates visceral fat accumulation and insulin sensitivity in an experimental model of the metabolic syndrome. *British Journal of Nutrition*, v. 107, n. 10, p. 1429-1434, 2012.

CHEN, Jin Jin et al. Bifidobacterium longum supplementation improved high-fat-fed-induced metabolic syndrome and promoted intestinal Reg I gene expression. *Experimental Biology and Medicine*, v. 236, n. 7, p. 823-831, 2011.

CHO, Gyu-Sung et al. Investigation into the potential of bacteriocinogenic *Lactobacillus plantarum* BFE 5092 for biopreservation of raw turkey meat. *Probiotics and antimicrobial proteins*, v. 2, n. 4, p. 241-249, 2010.

CLAUS, Sandrine P.; GUILLOU, Hervé; ELLERO-SIMATOS, Sandrine. The gut microbiota: a major player in the toxicity of environmental pollutants?. *Npj biofilms and microbiomes*, v. 2, n. 1, p. 1-11, 2016.

COLLADO, Maria Carmen et al. Microbial ecology and host-microbiota interactions during early life stages. *Gut microbes*, v. 3, n. 4, p. 352-365, 2012.

COLLADO, Maria Carmen et al. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Scientific reports*, v. 6, n. 1, p. 1-13, 2016.

CZERNICHOW, Sébastien et al. Body mass index, waist circumference and waist–hip ratio: which is the better discriminator of cardiovascular disease mortality risk? Evidence from an individual-participant meta-analysis of 82 864 participants from nine cohort studies. *Obesity reviews*, v. 12, n. 9, p. 680-687, 2011.

DELZENNE, N.M.; NEYRINCK, A.M.; CANI, P. D. Modulation of the gut microbiota by nutrients with prebiotic properties: consequences for host health in the context of obesity and metabolic syndrome. *Microbial Cell Factories*. n.10, p. 1-10, 2011

DEN BESTEN, Gijs et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *Journal of lipid research*, v. 54, n. 9, p. 2325-2340, 2013.

DOMINGUEZ-BELLO, Maria G. et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 107, n. 26, p. 11971-11975, 2010.

DUNCAN, Sylvia H. et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *International journal of obesity*, v. 32, n. 11, p. 1720-1724, 2008.

DUTTON, Sarah; TRAYHURN, Paul. Regulation of angiopoietin-like protein 4/fasting-induced adipose factor (Angptl4/FIAF) expression in mouse white adipose tissue and 3T3-L1 adipocytes. *British journal of nutrition*, v. 100, n. 1, p. 18-26, 2008.

FREELAND, Kristin R.; WOLEVER, Thomas MS. Acute effects of intravenous and rectal acetate on glucagon-like peptide-1, peptide YY, ghrelin, adiponectin and tumour necrosis factor- α . *British Journal of Nutrition*, v. 103, n. 3, p. 460-466, 2010

FROST, Gary et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nature communications*, v. 5, n. 1, p. 1-11, 2014.

GAO, Zhanguo et al. O butirato melhora a sensibilidade à insulina e aumenta o gasto de energia em camundongos. *Diabetes*, v. 58, n. 7, pág. 1509-1517, 2009.

GENSOLLEN, Thomas et al. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*, v. 352, n. 6285, p. 539-544, 2016.

GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY 2015. Global Burden of Disease Study 2015 (GBD 2015) Obesity and Overweight Prevalence 1980–2015. 2017.

GOLDBERG, Ira J. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *Journal of lipid research*, v. 37, n. 4, p. 693-707, 1996.

GOMES, Aline Corado et al. The additional effects of a probiotic mix on abdominal adiposity and antioxidant Status: a double-blind, randomized trial. *Obesity*, v. 25, n. 1, p. 30-38, 2017.

GREENWOOD, M. R. The relationship of enzyme activity to feeding behavior in rats: lipoprotein lipase as the metabolic gatekeeper. *International journal of obesity*, v. 9, p. 67-70, 1985.

HA, Joohun; GUAN, Kun-Liang; KIM, Joungmok. AMPK and autophagy in glucose/glycogen metabolism. *Molecular aspects of medicine*, v. 46, p. 46-62, 2015.

HANDJIEV, Svetoslav; KUZEVA, Aneliya. Anthropometric study on the role of yogurt fermented with *Lactobacillus bulgaricus* and *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* in the

prevention and treatment of obesity and related diseases. *Anthropological Researches and Studies*, v. 1, n. 8, p. 170-177, 2018.

HARDIE, D. Grahame; ROSS, Fiona A.; HAWLEY, Simon A. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. *Nature reviews Molecular cell biology*, v. 13, n. 4, p. 251-262, 2012.

HOLST, Jens Juul. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiological reviews*, v. 87, n. 4, p. 1409-1439, 2007.

HONG, Sung-Moon; CHUNG, Eui-Chun; KIM, Cheol-Hyun. Anti-obesity effect of fermented whey beverage using lactic acid bacteria in diet-induced obese rats. *Korean journal for food science of animal resources*, v. 35, n. 5, p. 653, 2015.

ISLAM, Saif Ul. Clinical uses of probiotics. *Medicine*, v. 95, n. 5, 2016.

JOCKEN, Johan WE et al. Short-chain fatty acids differentially affect intracellular lipolysis in a human white adipocyte model. *Frontiers in endocrinology*, v. 8, p. 372, 2018.

JUNG, Saem et al. Supplementation with two probiotic strains, *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY1032, reduced body adiposity and Lp-PLA2 activity in overweight subjects. *Journal of Functional Foods*, v. 19, p. 744-752, 2015.

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, 2010.

KADOOKA, Yukio et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomised controlled trial. *British Journal of Nutrition*, v. 110, n. 9, p. 1696-1703, 2013.

KANG, Ji-Hee; YUN, Sung-II; PARK, Han-Oh. Effects of *Lactobacillus gasseri* BNR17 on body weight and adipose tissue mass in diet-induced overweight rats. *The Journal of Microbiology*, v. 48, n. 5, p. 712-714, 2010.

KAU, Andrew L. et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*, v. 474, n. 7351, p. 327-336, 2011.

KHAN, Sabbir; JENA, Gopabandhu. Sodium butyrate reduces insulin-resistance, fat accumulation and dyslipidemia in type-2 diabetic rat: a comparative study with metformin. *Chemico-biological interactions*, v. 254, p. 124-134, 2016.

KHAN, S.; JENA, G. B. Protective role of sodium butyrate, a HDAC inhibitor on beta-cell proliferation, function and glucose homeostasis through modulation of p38/ERK MAPK and apoptotic pathways: study in juvenile diabetic rat. *Chemico-biological interactions*, v. 213, p. 1-12, 2014.

KIM, Jason K. et al. Tissue-specific overexpression of lipoprotein lipase causes tissue-specific insulin resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 98, n. 13, p. 7522-7527, 2001.

KIM, Joohee et al. *Lactobacillus gasseri* BNR17 supplementation reduces the visceral fat accumulation and waist circumference in obese adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of medicinal food*, v. 21, n. 5, p. 454-461, 2018.

KIM, Kyung-Ah et al. High fat diet-induced gut microbiota exacerbates inflammation and obesity in mice via the TLR4 signaling pathway. *PloS one*, v. 7, n. 10, p. e47713, 2012.

KIM, Kyung-Ah; JEONG, Jin-Ju; KIM, Dong-Hyun. *Lactobacillus brevis* OK56 ameliorates high-fat diet-induced obesity in mice by inhibiting NF- κ B activation and gut microbial LPS production. *Journal of functional foods*, v. 13, p. 183-191, 2015.

KIM, Minkyung et al. Effects of weight loss using supplementation with *Lactobacillus* strains on body fat and medium-chain acylcarnitines in overweight individuals. *Food & function*, v. 8, n. 1, p. 250-261, 2017.

KIM, Sun-Woo et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG improves insulin sensitivity and reduces adiposity in high-fat diet-fed mice through enhancement of adiponectin production. *Biochemical and biophysical research communications*, v. 431, n. 2, p. 258-263, 2013.

KIMURA, Ikuo et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nature communications*, v. 4, n. 1, p. 1-12, 2013.

KOLEVA, Petya T. et al. Microbial programming of health and disease starts during fetal life. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, v. 105, n. 4, p. 265-277, 2015.

KÖSTER, Anja et al. Transgenic angiotensin-like (angptl) 4 overexpression and targeted disruption of angptl4 and angptl3: regulation of triglyceride metabolism. *Endocrinology*, v. 146, n. 11, p. 4943-4950, 2005.

LAUBY-SECRETAN, Béatrice et al. Body fatness and cancer—viewpoint of the IARC Working Group. *New England Journal of Medicine*, v. 375, n. 8, p. 794-798, 2016.

LEE, Hui-Young et al. Human originated bacteria, *Lactobacillus rhamnosus* PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, v. 1761, n. 7, p. 736-744, 2006.

LEONG, Karen SW et al. Effects of Fecal Microbiome Transfer in Adolescents With Obesity: The Gut Bugs Randomized Controlled Trial. *JAMA network open*, v. 3, n. 12, p. e2030415-e2030415, 2020.

LE POUL, Emmanuel et al. Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cell activation. *Journal of Biological Chemistry*, v. 278, n. 28, p. 25481-25489, 2003.

LE POUL, Emmanuel et al. Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cell activation. *Journal of Biological Chemistry*, v. 278, n. 28, p. 25481-25489, 2003.

LEY, Ruth E. et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proceedings of the national academy of sciences*, v. 102, n. 31, p. 11070-11075, 2005.

LIM, Su-Min et al. *Lactobacillus sakei* OK67 ameliorates high-fat diet-induced blood glucose intolerance and obesity in mice by inhibiting gut microbiota lipopolysaccharide production and inducing colon tight junction protein expression. *Nutrition Research*, v. 36, n. 4, p. 337-348, 2016.

LIN, Hua V. et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PloS one*, v. 7, n. 4, p. e35240, 2012.

LIU, Qian et al. Organochloride pesticides modulated gut microbiota and influenced bile acid metabolism in mice. *Environmental Pollution*, v. 226, p. 268-276, 2017.

LU, Yong-Chen; YEH, Wen-Chen; OHASHI, Pamela S. LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine*, v. 42, n. 2, p. 145-151, 2008.

MACFARLANE, George T.; MACFARLANE, Sandra. Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health. *Journal of AOAC International*, v. 95, n. 1, p. 50-60, 2012.

MEAD, James R. ; IRVINE, Scott A. ; RAMJI, Dipak P. Lipoprotein lipase: structure, function, Regulation, and role in disease. *Journal of molecular medicine*, v. 80, n. 12, p. 753-769, 2002.

MINAMI, Jun-ichi et al. Oral administration of *Bifidobacterium breve* B-3 modifies metabolic functions in adults with obese tendencies in a randomised controlled trial. *Journal of Nutritional Science*, v. 4, 2015.

MINAMI, Junichi et al. Effects of *Bifidobacterium breve* B-3 on body fat reductions in pre-obese adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Bioscience of microbiota, food and health*, p. 18-001, 2018.

MOHAMMADI-SARTANG, M. et al. The effect of daily fortified yogurt consumption on weight loss in adults with metabolic syndrome: A 10-week randomized controlled trial. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, v. 28, n. 6, p. 565-574, 2018.

MOZAFFARIAN, Dariush et al. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *New England Journal of Medicine*, v. 364, n. 25, p. 2392-2404, 2011.

NATIVIDAD, Jane MM; VERDU, Elena F. Modulação da barreira intestinal pela microbiota intestinal: implicações patológicas e terapêuticas. *Pesquisa farmacológica*, v. 69, n. 1, p. 42-51, 2013.

NEGRÃO, André B.; LICINIO, Julio. Leptina: o diálogo entre adipócitos e neurônios. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 44, n. 3, p. 205-214, 2000.

NEU, Josef; RUSHING, Jona. Cesarean versus vaginal delivery: long-term infant outcomes and the hygiene hypothesis. *Clinics in perinatology*, v. 38, n. 2, p. 321-331, 2011.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). "Folheto informativo sobre obesidade e sobrepeso da Organização Mundial de Saúde." (2016).

ORGANIZAÇÃO PARA ALIMENTOS E AGRICULTURA DAS NAÇÕES UNIDAS (FAO) E ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS): Propriedades nutricionais e de saúde de

probióticos em alimentos, incluindo leite em pó com bactérias de ácido láctico vivas. Organização Mundial da Saúde [online] , (2001).

OUCHI, Noriyuki et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature reviews immunology*, v. 11, n. 2, p. 85-97, 2011.

PAPADIMITRIOU, K. et al. Discovering probiotic microorganisms. *vitro, in vivo*, p. 1-28, 2015.

PARK, Sun-Young; SEONG, Ki-Seung; LIM, Sang-Dong. Anti-obesity effect of yogurt fermented by *Lactobacillus plantarum* Q180 in diet-induced obese rats. *Korean journal for food science of animal resources*, v. 36, n. 1, p. 77, 2016.

PARK, J.-E.; OH, S.-H.; CHA, Y.-S. *Lactobacillus plantarum* LG 42 isolated from gajami sik-hae decreases body and fat pad weights in diet-induced obese mice. *Journal of applied microbiology*, v. 116, n. 1, p. 145-156, 2014.

PEDRET, Anna et al. Effects of daily consumption of the probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145 on anthropometric adiposity biomarkers in abdominally obese subjects: a randomized controlled trial. *International Journal of Obesity*, v. 43, n. 9, p. 1863-1868, 2019.

PENTIKÄINEN, Markku O. et al. Lipoprotein lipase in the arterial wall: linking LDL to the arterial extracellular matrix and much more. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, v. 22, n. 2, p. 211-217, 2002.

PERRY, Rachel J. et al. Acetate mediates a microbiome–brain– β -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature*, v. 534, n. 7606, p. 213-217, 2016.

PRIYADARSHINI, Medha et al. Role of short chain fatty acid receptors in intestinal physiology and pathophysiology. **Comprehensive Physiology**, v. 8, n. 3, p. 1091-1115, 2011.

RAHAT-ROZENBLOOM, Sari et al. Evidence for greater production of colonic short-chain fatty acids in overweight than lean humans. *International journal of obesity*, v. 38, n. 12, p. 1525-1531, 2014.

RATHER, Sarver A. et al. Anti-obesity effect of feeding probiotic dahi containing *Lactobacillus casei* NCDC 19 in high fat diet-induced obese mice. *International Journal of Dairy Technology*, v. 67, n. 4, p. 504-509, 2014.

REICHOLD, Astrid et al. *Bifidobacterium adolescentis* protects from the development of nonalcoholic steatohepatitis in a mouse model. *The Journal of nutritional biochemistry*, v. 25, n. 2, p. 118-125, 2014.

RIDAURA, Vanessa K. et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*, v. 341, n. 6150, 2013.

RIVA, Alessandra et al. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations. *Environmental microbiology*, v. 19, n. 1, p. 95-105, 2017.

SAAD, S. M. I. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, São Paulo, v. 42, n.1, p. 1-16, 2006.

SALAH, Riadh Ben et al. *Lactobacillus plantarum* TN8 exhibits protective effects on lipid, hepatic and renal profiles in obese rat. *Anaerobe*, v. 23, p. 55-61, 2013.

SANCHEZ, Marina 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, 2014.

SANCHEZ, Marina et al. Effects of a diet-based weight-reducing program with probiotic supplementation on satiety efficiency, eating behaviour traits, and psychosocial behaviours in obese individuals. *Nutrients*, v. 9, n. 3, p. 284, 2017.

SATOKARI, R. et al. *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* DNA in the human placenta. *Letters in applied microbiology*, v. 48, n. 1, p. 8-12, 2009.

SCHWIERTZ, Andreas et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity*, v. 18, n. 1, p. 190-195, 2010

SINGH, Gitanjali M. et al. The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. *PloS one*, v. 8, n. 7, p. e65174, 2013.

SLUIJS, Ivonne et al. The amount and type of dairy product intake and incident type 2 diabetes: results from the EPIC-InterAct Study. *The American journal of clinical nutrition*, v. 96, n. 2, p. 382-390, 2012.

SOEDAMAH-MUTHU, Sabita S. et al. Consumption of dairy products and associations with incident diabetes, CHD and mortality in the Whitehall II study. *British journal of nutrition*, v. 109, n. 4, p. 718-726, 2013.

SONG, Min Jeong et al. Activation of Toll-like receptor 4 is associated with insulin resistance in adipocytes. *Biochemical and biophysical research communications*, v. 346, n. 3, p. 739-745, 2006.

STEFE, C. A.; ALVES, M. A. R.; RIBEIRO, R. L. Probióticos, Prebióticos e Simbióticos – Artigo de Revisão. *Saúde & Ambiente em Revista, Duque de Caxias*, v. 3, n. 1, p. 16-33, 2008.

STRUIJK, E. A. et al. Dairy product intake in relation to glucose regulation indices and risk of type 2 diabetes. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, v. 23, n. 9, p. 822-828, 2013.

TAKAHASHI, Shota et al. Effect of *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* GCL2505 on visceral fat accumulation in healthy Japanese adults: a randomized controlled trial. *Bioscience of microbiota, food and health*, v. 35, n. 4, p. 163-171, 2016.

TOLHURST, Gwen et al. Os ácidos graxos de cadeia curta estimulam a secreção do peptídeo 1 semelhante ao glucagon por meio do receptor acoplado à proteína G FFAR2. *Diabetes*, v. 61, n. 2, pág. 364-371, 2012.

TONG, X. et al. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of cohort studies. *European journal of clinical nutrition*, v. 65, n. 9, p. 1027-1031, 2011.

TORAL, Marta et al. The probiotic *Lactobacillus coryniformis* CECT5711 reduces the vascular pro-oxidant and pro-inflammatory status in obese mice. *Clinical Science*, v. 127, n. 1, p. 33-45, 2014.

TSAI, Yu-Ling et al. Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *Journal of biomedical science*, v. 26, n. 1, p. 1-8, 2019.

TURNBAUGH, Peter J. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *nature*, v. 444, n. 7122, p. 1027-1031, 2006.

VAN DER BEEK, Christina M. et al. Distal, not proximal, colonic acetate infusions promote fat oxidation and improve metabolic markers in overweight/obese men. *Clinical Science*, v. 130, n. 22, p. 2073-2082, 2016

VIOLLET, Benoit et al. Targeting the AMPK pathway for the treatment of Type 2 diabetes. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, v. 14, p. 3380, 2009.

VOSHOL, Peter J. et al. Effect of plasma triglyceride metabolism on lipid storage in adipose tissue: studies using genetically engineered mouse models. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, v. 1791, n. 6, p. 479-485, 2009.

VRIEZE, A. et al. Bartelsman mbio. *asm. org* JF, Dallinga-Thie GM, Ackermans MT, Serlie MJ, Oozeer R, Derrien M, Druesne A, Van Hylckama. Vlieg JE, Bloks VW, Groen AK, Heilig HG, Zoetendal EG, Stroes ES, de Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M, p. 913-916, 2012.

WANG, Huifen et al. Yogurt consumption is associated with better diet quality and metabolic profile in American men and women. *Nutrition Research*, v. 33, n. 1, p. 18-26, 2013.

WANG, Zhongtang et al. The role of bifidobacteria in gut barrier function after thermal injury in rats. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, v. 61, n. 3, p. 650-657, 2006.

WICHMANN, Anita et al. A modulação microbiana da disponibilidade de energia no cólon regula o trânsito intestinal. *Hospedeiro celular e micróbio* , v. 14, n. 5, pág. 582-590, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers. World Health Organization, 2005.

YAN, Fang; POLK, D. B. Probiotics and immune health. *Current opinion in gastroenterology*, v. 27, n. 6, p. 496, 2011.

YU, Elaine W. et al. Fecal microbiota transplantation for the improvement of metabolism in obesity: the FMT-TRIM double-blind placebo-controlled pilot trial. *PLoS medicine*, v. 17, n. 3, p. e1003051, 2020.

ZAIBI, Mohamed S. et al. Papéis do GPR41 e GPR43 nas respostas secretoras de leptina de adipócitos murinos a ácidos graxos de cadeia curta. *Cartas FEBS* , v. 584, n. 11, pág. 2381-2386, 2010.

ZARRATI, Mitra et al. Relationship between probiotic consumption and IL-10 and IL-17 secreted by PBMCs in overweight and obese people. Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology, p. 404-406, 2013.