

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO EM ANÁLISES CLÍNICAS

MICROBIOMA E O IMPACTO NA OBESIDADE, SÍNDROME METABÓLICA E DIABETES TIPO 2

Trabalho submetido por
Amanda Santos Carneiro
para a obtenção do grau de Mestre em Análises Clínicas

novembro de 2025

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO EM ANÁLISES CLÍNICAS

MICROBIOMA E O IMPACTO NA OBESIDADE, SÍNDROME METABÓLICA E DIABETES TIPO 2

Trabalho submetido por
Amanda Santos Carneiro
para a obtenção do grau de Mestre em Análises Clínicas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Helena Barroso

novembro de 2025

Agradecimentos

Primeiramente agradeço à minha mãe, por ser a pessoa que muito me apoio desde o princípio até ao fim deste percurso.

Aos meus familiares e amigos. Foram o meu suporte e força ao longo deste percurso.

Agradeço toda a equipa do instituto Egas Moniz, por contribuírem na minha formação académica.

Agradeço à Doutora Madalena Martins, um dos nomes que me orgulho de salientar neste trabalho pois não só cumpriu o seu papel profissional como foi um ombro amigo durante o percurso académico do meu mestrado.

Agradeço à Prof. Doutora Helena Barroso, por aceitar ser a minha orientadora e ter ajudado na elaboração desde projeto.

Resumo

A obesidade é um problema de saúde pública global, estima-se que a nível global o número de casos seja de 603,7 milhões. A obesidade é caracterizado pelo excesso de gordura corporal, e está associada a um maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, hipertensão e distúrbios respiratórios. A síndrome metabólica, por sua vez, resulta da combinação de obesidade com outros fatores como hiperglicemia, dislipidemia e hipertensão (Katsimardou et al., 2019).

A diabetes mellitus é uma doença crónica caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue. A insulina, produzida pelo pâncreas, permite a absorção da glicose pelas células. Na diabetes, esse processo é comprometido, levando a sintomas como fadiga e sede excessiva. Existem três formas principais da doença: tipo 1, tipo 2 e gestacional. A diabetes tipo 2 representa a maioria dos casos (90–95%) e está fortemente associada à obesidade, sendo caracterizada pela resistência à insulina, ao invés da ausência total de insulina (American Diabetes Association, 2011).

O microbioma é o conjunto de microrganismos que habitam diferentes regiões do corpo humano, sendo o trato gastrointestinal um dos locais com maior diversidade microbiana. Este microbioma desempenha funções essenciais na digestão, imunidade e regulação metabólica. A composição é única em cada indivíduo, mas pode ser influenciada por fatores como dieta, estilo de vida, medicamentos e estado de saúde. O intestino é especialmente rico em microrganismos, com destaque para os filos *Firmicutes* e *Bacteroides*. Alterações na sua composição têm sido ligadas a distúrbios como obesidade, síndrome metabólica e diabetes tipo 2 (Green et al., 2020).

Este estudo tem como objetivo reunir a informação de diversos outros estudos feitos em modelos animais, ou até mesmo dados epidemiológicos, e perceber o impacto dos fatores externos sobre a composição do microbioma e o impacto que este pode ter sobre a obesidade, a síndrome metabólica e diabetes tipo 2. E assim, perceber qual a dieta indicada de seguir, e os probióticos indicados para potencializar o tratamento destas condições em estudo.

Palavras-Chave: Microbioma; Obesidade; Diabetes tipo 2; Síndrome Metabólica; Metabolismo; Glucose.

Abstract

Obesity is a global public health problem, with an estimated 603.7 million cases worldwide. Obesity is characterized by excess body fat and is associated with a higher risk of developing cardiovascular disease, type 2 diabetes, hypertension, and respiratory disorders. Metabolic syndrome, in turn, results from the combination of obesity with other factors such as hyperglycemia, dyslipidemia, and hypertension (Katsimardou et al., 2019).

Diabetes mellitus is a chronic disease characterized by high blood glucose levels. Insulin, produced by the pancreas, allows glucose to be absorbed by cells. In diabetes, this process is compromised, leading to symptoms such as fatigue and excessive thirst. There are three main forms of the disease: type 1, type 2, and gestational. Type 2 diabetes accounts for the majority of cases (90–95%) and is strongly associated with obesity, characterized by insulin resistance rather than a complete absence of insulin (American Diabetes Association, 2011).

The microbiome is the set of microorganisms that inhabit different regions of the human body, with the gastrointestinal tract being one of the sites with the greatest microbial diversity. This microbiome plays essential roles in digestion, immunity, and metabolic regulation. Its composition is unique to each individual but can be influenced by factors such as diet, lifestyle, medications, and health status. The intestine is especially rich in microorganisms, particularly the Firmicutes and Bacteroides phyla. Changes in its composition have been linked to disorders such as obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes (Green et al., 2020).

This study aims to gather information from several other studies conducted on animal models, or even epidemiological data, to discover the impact of external factors on the composition of the microbiome and the impact this may have on obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. Thus, we will discover which diet is recommended and which probiotics are recommended to enhance the treatment of these conditions under study.

Keywords: Microbiome; Obesity; Type 2 Diabetes; Metabolic Syndrome; Metabolism; Glucose.

Índice

1	Introdução	13
2	Obesidade, Síndrome metabólica e Diabetes tipo 2	15
3	Definição de Microbioma.....	17
4	Relação microbioma e estado endócrino	19
5	Relação microbioma e índice de massa corporal e sexo Masculino e/ou Feminino ..	21
6	Estado inflamatório e microbiota	21
7	Dieta e microbioma intestinal.....	23
7.1	Dieta calórica e microbioma	23
8	Nutrientes e microbioma	27
8.1	Vitaminas e microbioma	27
8.1.1	Vitaminas A.....	27
8.1.2	Vitamina B-12	28
8.1.3	Biotina.....	29
8.1.4	Tiamina.....	29
8.2	Minerais e microbioma.....	32
8.2.1	Cromo	33
8.2.2	Cobre	35
8.2.3	Flúor.....	37
8.2.4	Ferro.....	41
8.2.5	Iodo e Iodeto.....	42
8.2.6	Selênio	43
8.2.7	Zinco	46
9	Medicamentos e influência sobre o microbioma	49
9.1	Metformina	50
10	Terapêuticas probióticas para a diabetes.....	53
11	Discussão/Conclusão.....	57
12	Perspetivas futuras	61
13	Bibliografia	63

Índice de Figuras

Figura 1. A ação de vários nutrientes, micronutrientes essenciais, e microbioma na regulação da função da tiroide.....	20
Figura 2. Estudo do impacto de uma dieta calórica sobre o microbioma realizada em roedores.	25
Figura 3. Estudo sobre a forma de aquisição de tiamina pelas diferentes bactérias.	32
Figura 4. Esquema representativo do cobre e o impacto que tem sobre o microbiota.....	33
Figura 5. Imagem representativa dos níveis de expressão das proteínas em diferentes grupos de camundongos.	34
Figura 6. Estudo do microbioma de larvas expostas a diferentes concentrações de cromo.	35
Figura 7. Ilustração do impacto do cobre no microbioma.	36
Figura 8. Estudo em amostras de sangue de pessoas com problemas metabólicos da glucose e diabetes tipo 2.	37
Figura 9. Observação dos efeitos do flúor sobre o metabolismo dos açúcares no sangue no fígado de roedores em estudo.	39
Figura 10. Representação da diferença da composição do microbioma antes e após a administração de flúor em concentrações de 100 mg/L.	40
Figura 11. Representação gráfica bidirecional do impacto do uso de medicação no número de bactérias presentes no microbioma.....	50

Índice de Tabelas

Tabela I. Representação dos tipos de diabetes existentes e a forma como afeta a glucose	16
Tabela II. Quantidade média de espécies presentes no intestino de um indivíduo saudável.	18

Lista de abreviaturas

ASVs- *Variantes de Sequência de Amplicon*

DAITs- *doenças autoimunes da tireoide, Doenças Autoimunes da Tireoide*

DIIs- *Doenças Inflamatórias Intestinais*

DMG- *Diabetes Mellitus Gestacional*

Fe- *Ferro*

FXR- *Recetor X farnesoide*

GD- *Doença de Graves*

GPX- *Glutathione Peroxidase*

HbA1C- *Hemoglobina Glicada*

HT- *Tireoidite de Hashimoto, Tireoidite de Hashimoto*

IBPs- *Inibidores da Bomba de Protões*

IMC- *Índice de Massa Corporal*

MEGAN- *“Molecular Evolutionary Genetics Analysis”*

MetS- *Síndrome Metabólica*

mRNA)- *RNA mensageiro*

NIS- *Simportador sódio-iodeto, Simportador sódio/iodeto*

OMS- *Organização Mundial de Saúde*

PEP- *Fosfoenolpiruvato*

PEPCK- *Carboxiquinase Hepática*

RBP4- *Proteína de Ligação do Retinol 4*

SCFAs- *Ácidos Gordos de Cadeia Curta*

Se- *Selénio*

SOP- *Síndrome do Ovário Policístico*

T2DM- *Diabetes Mellitus Tipo 2*

TG- *Tireoglobulina*

TPO- *Tireoperoxidase*

TPP- *Pirofosfato de Tiamina*

Zn- *Zinco*

1 Introdução

O estudo do microbioma tem cada vez mais impacto na ciência. Esta é uma área complexa a ser estudada, pois acarreta uma elevada interdisciplinaridade, o que exige um amplo e diversificado conhecimento científico.

Com o avanço da indústria e uma maior ingestão de alimentos processados por parte da população, tem havido um aumento de certas patologias clínicas, sendo o problema atual com maior número de casos a obesidade. A obesidade é caracterizada pelo aumento massa gorda, que pode originar problemas como diabetes mellitus a síndrome metabólica (Green et al., 2020).

Perante estes problemas surge a necessidade de aprofundar os estudos sobre o corpo humano e descobrir os principais motivos para o aumento de peso, tais como motivos metabólicos, genéticos, de digestão, etc. Os vários estudos científicos, permitiram verificar que o microbioma de cada indivíduo também varia consoante diversos fatores.

2 Obesidade, Síndrome metabólica e Diabetes tipo 2

A obesidade é um dos grandes problemas da sociedade atual, e é definida comumente como excesso de peso, contudo clinicamente é expressa como o excesso do índice de massa corporal (IMC), ou seja é feito a razão entre o peso do indivíduo (em quilogramas) e a altura do mesmo (em metros), e consoante a diretrizes da OMS, o indivíduo é diagnosticado com obesidade (Katsimardou et al., 2019).

A obesidade pode acarretar diversos outros problemas, tais como tensão alta, problemas respiratórios, e aumento do risco de vir a desenvolver Doenças Cardiovasculares (DCV) e Diabetes tipo 2. É de salientar que, apesar de indivíduos obesos terem maior probabilidade de vir a desenvolver os problemas de saúde mencionados, em comparação com indivíduos não obesos, não é necessariamente obrigatório que o indivíduo obeso desenvolva essas patologias. Estima-se que globalmente mais de 603,7 milhões de adultos são obesos, e os dados apresentados em 2015 pelo “Global Burden of Disease” (Piché et al., 2020) indicam que um elevado IMC foi responsável por 4 milhões de mortes, sendo dois terços atribuídos a doenças cardiovasculares subsequentes ao elevado índice de massa corporal. De acordo com os dados da OMS em 2019, cerca de 38,2 milhões de crianças por volta dos 5 anos apresentavam um peso superior ao normal ou eram obesas. Deixou de ser apenas um problema dos países desenvolvidos de elevado rendimento, mas é também de países de médio rendimento, o que torna evidente a importância de tomar medidas e as devidas precauções sobre esta nova realidade (Piché et al., 2020).

A obesidade é resultado do excesso de tecido adiposo, mais comumente chamado de gordura. O tecido adiposo é dividido em tecido adiposo branco e tecido adiposo castanho. O tecido adiposo branco, é constituído por triglicéridos na sua composição, que por sua vez irá dar energia, ou seja, será o tecido responsável por armazenar energia. O tecido adiposo castanho é responsável por dissipação de energia perante condições de baixa temperatura, importante na termorregulação (Katsimardou et al., 2019).

A Síndrome Metabólica (MetS), é um distúrbio que é descrito na literatura como a presença simultânea de obesidade, hipertensão, dislipidemia e hiperglicemia num dado indivíduo. Contudo a definição é complexa pois é difícil diagnosticar, além da literatura ser variável, levanta-se a questão de até que ponto pode ser considerado MetS, pois para um indivíduo ser diagnosticado com síndrome metabólica terá de apresentar um conjunto bem definido de patologias a nível clínico (Katsimardou et al., 2019).

3 Definição de Microbioma

O microbioma é o conjunto de microrganismos que habitam um dado local específico do corpo humano, e este pode incluir bactérias, fungos, entre outros possíveis microrganismos. O trato gastrointestinal é o local que apresenta um amplo e diversificado microbioma, desde a boca até ao intestino. O trato gastrointestinal além de apresentar uma elevada importância na digestão dos alimentos também tem um grande impacto na saúde em geral, tal como no sistema imunológico, regulação da obtenção energética, entre outros (Green et al., 2020).

O microbioma interage com o corpo humano de diversas formas, e nele inclui os processos metabólicos e respostas inflamatórias que irão ocasionar problemas tais como obesidade, Síndrome Metabólica e Diabetes tipo 2. A composição do microbioma é singular para cada indivíduo, contudo este pode ser facilmente regulado com diferentes fatores extrínsecos, (Green et al., 2020).

O microbioma intestinal, em indivíduos saudáveis, representa 100 trilhões de microrganismos, contendo centenas ou até mesmo milhares de espécies diferentes. Estudos indicam que quanto maior a diversidade mais chances tem o indivíduo de ser saudável. Há uma estimativa que o cólon tem uma densidade entre 10^{11} a 10^{12} microrganismos por milímetro, o que torna o colon dos locais com maior densidade de microrganismos (Hildebrandt et al., 2009).

O microbioma intestinal tem um importante papel no contributo de várias funções fisiológicas, incluindo a digestão e metabolismo do organismo, e contribui para a imunidade. A nível da digestão, o microbioma intestinal tem a capacidade de potenciar a metabolização dos alimentos, nomeadamente fibras e carboidratos, além de que estes microrganismos são responsáveis pela produção de ácidos gordos de cadeia curta, benéficos para a saúde intestinal. O microbioma intestinal também tem um grande impacto na forma de armazenamento de energia, no perfil lipídico e a resistência a insulina (Aron-Wisniewsky et al., 2021).

O ecossistema microbiano intestinal humano é dominado principalmente por dois filos bacterianos: *Firmicutes* e *Bacteroides* (Tabela II. Quantidade média de espécies presentes no intestino de um indivíduo saudável. A abundância das espécies varia consoante a predisposição genética, fatores extrínsecos tais como dieta, atividade física, a ingestão de alimentos processados não fermentados e o consumo de água com agentes

bactericidas (ex.: cloro), uso de medicação, metabolismo do organismo, estado de patogenicidade do indivíduo (nomeadamente estado inflamatório), entre outros (Aron-Wisnewsky et al., 2021).

Tabela II. Quantidade média de espécies presentes no intestino de um indivíduo saudável.

(Aron-Wisnewsky et al., 2021)

<i>Firmicutes</i>	60-80%	Filo de bactérias que inclui diversas espécies benéficas, tais como <i>Clostridium</i> e <i>Lactobacillus</i> . Contributos para imunidade, digestão e metabolismo.
<i>Bacteroides</i>	15-30%	Filo com importância significativa na degradação de carboidratos e fibras.
<i>Actinobacteria</i>	5-10%	Filo inclui o género <i>Bifidobacterium</i> , com inúmeras vantagens, nomeadamente imunidade e digestão.
<i>Proteobacteria</i>	≤5%	Filo não benéfica, em condições patológicas do indivíduo há aumento da filo.
<i>Fusobacteria</i>	≤1%	Espécies pertencentes a esta filo têm sido associadas a doenças inflamatórias.
Vírus e fungos		Apesar de as bactérias estarem em maior número, também existem vírus, nomeadamente bacteriófagos e fungos, que participam na ecologia intestinal.

4 Relação microbioma e estado endócrino

A composição da microbiota intestinal mostra fortes interações com doenças autoimunes da tiroide, como a Doença de Graves (GD) e a Tireoidite de Hashimoto (HT). Em pacientes com GD, observa-se uma resposta imune exacerbada contra microrganismos como *Yersinia Enterocolitica* e *Helicobacter Pylori*, indicando uma possível quebra da tolerância imunológica mediada por mimetismo molecular. Paralelamente, há um desequilíbrio da microbiota intestinal com redução de bactérias benéficas do gênero *Bacteroides* e aumento de fungos e leveduras (Fröhlich & Wahl, 2019).

Do ponto de vista fisiológico, os metabolitos produzidos por microrganismos intestinais, nomeadamente os ácidos gordos de cadeia curta (SCFAs), como por exemplo o butirato, desempenham papel essencial na homeostase da mucosa intestinal. Eles servem como fonte de energia para os enterócitos, promovem a diferenciação, e reforçam as junções de adesão entre as células epiteliais, contribuindo para a integridade da barreira intestinal. Quando ocorre disbiose, ou seja, um desequilíbrio na composição do microbioma, podem surgir mecanismos imunopatológicos que favorecem o desencadeamento de doenças autoimunes da tiroide (DAITs), como a tireoidite de Hashimoto (HT) e a doença de Graves (GD). Existe diversos mecanismos associados a essa falha que pode vir a acusar a autoimunidade, entre elas a geração de neo-antígenos por modificação pós-transducional de proteínas intestinais. Curiosamente, em pacientes com hipotireoidismo, a diversidade microbiana tende a ser maior, possivelmente como consequência de alterações na motilidade gastrointestinal, que favorecem maior tempo de permanência dos microrganismos no intestino e condições redox mais estáveis. No entanto, essa diversidade aumentada não é sempre benéfica, podendo estar associada a alterações metabólicas desfavoráveis, como catabolismo proteico excessivo e menor proteção epitelial, Figura 1 (Shulhai et al., 2024).

Além disso, dados experimentais mostram que o eixo microbiota-tiroide não é apenas associativo, mas potencialmente causal. Em modelos animais de oftalmopatia de Graves, a manipulação da microbiota intestinal alterou o curso da doença. A administração de *Lactobacillus reuteri*, por exemplo, promoveu melhora funcional da tiroide e benefícios sistêmicos, destacando o potencial terapêutico de probióticos na modulação imuno-metabólica (Fröhlich & Wahl, 2019).

A atividade fisiológica da glândula tireoide depende criticamente da presença adequada de micronutrientes como selênio (Se), ferro (Fe) e zinco (Zn), os quais desempenham papéis centrais na síntese, ativação e metabolismo das hormonas da tireoide (Fröhlich & Wahl, 2019).

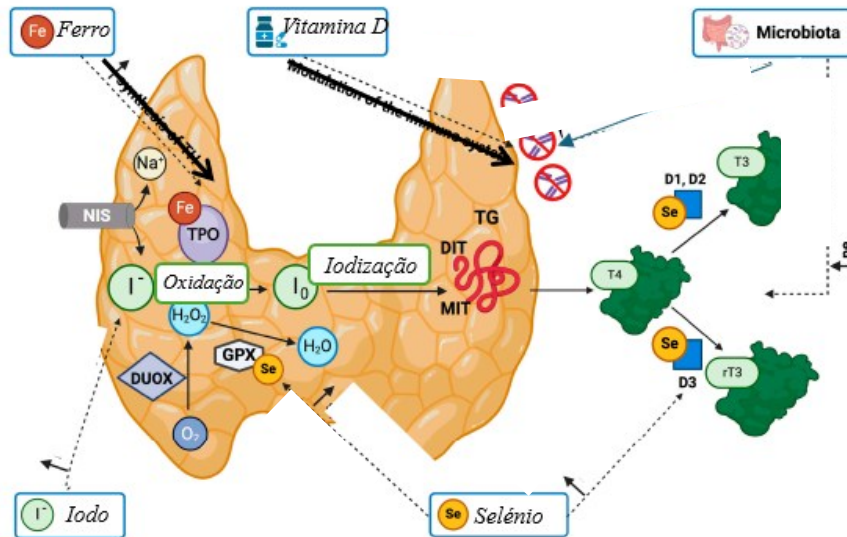


Figura 1. A ação de vários nutrientes, micronutrientes essenciais, e microbioma na regulação da função da tireoide

Os elementos descritos são o selênio, vitamina D, Ferro e iodo, e o efeito do microbioma. A DUOX (dual oxidase) está envolvida na produção de peróxido de hidrogênio (H_2O_2), que é necessário para a reação de iodo nas hormonas da tireoide. O TPO (tireoperoxidase), que é uma hemoproteína, utiliza esse H_2O_2 para adicionar iodo à tireoglobulina (TG), uma proteína responsável pela síntese e armazenamento de hormonas tireoideias. A captação de iodeto, essencial para a produção de hormonas tireoideias, é mediada pelo NIS (simportador sódio-iodeto). Além disso, a GPX (glutathiona peroxidase) tem um papel importante na proteção antioxidante, evitando danos celulares. As hormonas tireoideias, representados como TSH, incluem a moniodotirosina (MIT) e a diiodotirosina (DIT), que são precursores na síntese de T3 e T4. O microbioma vai influenciar na TH. Outro ponto importante é a ação das deiodinases (D1, D2, D3), que são responsáveis pela conversão de T4 em T3, a forma biologicamente ativa das hormonas tireoideias. Esses processos interligados dependem da presença adequada de nutrientes e micronutrientes para garantir o funcionamento ideal da glândula tireoideia (Shulhai et al., 2024).

A tireoide influencia diretamente o metabolismo corporal por meio das hormonas T3 e T4, que regulam o gasto energético, a termogênese e a sensibilidade à insulina. No hipotireoidismo, ocorre redução do metabolismo basal, favorecendo o acúmulo de gordura, aumento do índice de massa corporal (IMC) e maior resistência à insulina, elevando o risco de obesidade e diabetes tipo 2. Já o hipertireoidismo acelera o metabolismo, podendo causar perda de peso e alterações no controle glicêmico. Portanto, disfunções tireoidianas afetam a composição corporal e o equilíbrio glicêmico de forma significativa (Rong et al., 2021).

5 Relação microbioma e índice de massa corporal e sexo Masculino e/ou Feminino

O índice de massa corporal (IMC) também está correlacionado à razão *Firmicutes: Bacteroides*. A distribuição desse índice varia entre os sexos, e a razão tende a ser mais baixa em mulheres com IMC < 33, mas superior nos homens com IMC > 33. Essas observações sustentam a hipótese de que a obesidade central, frequentemente associada a doenças tireoidianas, pode estar parcialmente mediada por alterações na composição microbiana intestinal (Fröhlich & Wahl, 2019).

Estudos demonstram que mulheres apresentam menor abundância de *Bacteroides* e maior proporção de *Firmicutes* em relação aos homens. A ausência dessas diferenças após a menopausa sugere que estrogênios e progesterona exercem papel regulador sobre o microbioma, possivelmente por meio da modulação de vias metabólicas, imunológicas e epiteliais (Fröhlich & Wahl, 2019).

6 Estado inflamatório e microbiota

O microbiota apresenta um potencial enzimático superior ao do hospedeiro, sendo responsável pela fermentação de substratos não digeríveis como o amido resistente, gerando ácidos gordos de cadeia curta (SCFAs), como o butirato, que além de atuar como fonte energética para colonócitos, possui propriedades anti-inflamatórias e anti carcinogênicas. O filo de *Firmicutes* consiste na sua maioria em bactéria produtoras de butirato de SCFA, e assim, certos *Clostridium* têm função anti-inflamatória no organismo humano. Tendo em conta que a obesidade é um estado inflamatório, é esperado que *Firmicutes* esteja em menor quantidade neste tipo de indivíduos, e estudos confirmam que indivíduos obesos têm um microbioma composto por uma menor percentagem de *Firmicutes*. O microrganismo *Faecalibacterium prausnitzii* também é produtor de butirato, e estudos revelam a importância desta bactéria na melhoria à tolerância à glicose (B. Liu et al., 2021).

Essas comunidades microbianas atuam como barreiras ecológicas contra a colonização por patógenos. Assim, distúrbios intestinais crônicos, como as doenças inflamatórias intestinais (DIIs), estão frequentemente associados a perfis disbióticos distintos. O conceito de disbiose refere-se à alteração na composição e função do microbioma, mas permanece controverso, uma vez que unicamente foi estabelecido uma

relação microbiota e doenças como obesidade e DII. Além disso, a relação entre DII e disbiose parece ser recíproca: a inflamação crônica altera o ambiente intestinal (ex.: stresse oxidativo e mudanças no pH), promovendo uma composição bacteriana desequilibrada, que por sua vez perpetua a resposta inflamatória (Fröhlich & Wahl, 2019).

Aminoácidos de cadeia ramificada que são sintetizados por *Bacteroides vulgatos*, são vistos como um fator protetor para o desenvolvimento de diabetes tipo 2. A metformina, quando administrada, é um medicamento responsável por uma maior absorção intestinal da glucose e na produção do péptido semelhante ao glucagon. Contudo foi observado, que este agente redutor de glucose também é responsável pela alteração do microbioma intestinal, com um aumento das bactéria produtoras de butirato de SCFA e aumento de *Akkermansia muciniphila*, bactéria responsável por degradar mucina (B. Liu et al., 2021).

7 Dieta e microbioma intestinal

A dieta é a responsável por manter a massa corporal, e a energia obtida pelo nosso organismo é essencialmente derivada da comida ingerida. A absorção calórica deve ser equilibrada com a atividade física, o metabolismo basal e a adaptação termogénica. Os triglicéridos são armazenados no tecido branco adiposo, e é a forma mais eficaz de armazenamento do mesmo, contudo um distúrbio da homeostase deste ciclo energético pode resultar em obesidade. Cada vez mais têm existido estudos que correlacionam o contributo de um microbioma normal sobre a obesidade induzida pela dieta (Hildebrandt et al., 2009).

Firmicutes e *Bacteroides* são os filos em maior abundância, num indivíduo considerado normal (Hildebrandt et al., 2009). Indivíduos que consomem dietas com alto teor de carboidratos simples tendem a apresentar predomínio de *Firmicutes*, especialmente associados ao género *Prevotella* dentro dos *Bacteroides*. Em contraste, regimes alimentares ricos em proteínas e lipídios favorecem a expansão de *Bacteroides* (Fröhlich & Wahl, 2019).

Particularmente, a dieta ocidental, hipercalórica, rica em gorduras saturadas e açúcares refinados, está associada a uma disbiose funcional, caracterizada por aumento na proporção de *Firmicutes* e redução na biodiversidade intestinal. Já dietas ricas em fibras e polissacarídeos complexos promovem um ambiente mais estável e eubiótico, associado a benefícios imuno-metabólicos (Sorboni et al., 2022)

7.1 Dieta calórica e microbioma

Com base em um estudo desenvolvido com roedores, os animais que tiveram uma maior ingestão calórica e eram, tiveram um ratio diferente relativamente à abundância das duas bactérias mais dominantes, que são *Firmicutes* e *Bacteroides*. A alteração observada no ratio dos microrganismos mais abundantes é semelhante ao das amostras fecais de humanos obesos. Neste estudo os roedores selecionados como obesos, detinham a ausência do fator de saciedade, a hormona leptina, o que os tornava obesos (Sorboni et al., 2022).

Estudos da metagenómica em amostras fecais dos roedores, analisaram *Firmicutes* e *Bacteroides*, e surpreendentemente foi revelado que há um aumento dos genes codificantes de proteínas (RELM), sendo essas proteínas importantes na síntese de

cadeias curtas de ácidos gordos derivados da fermentação de carboidratos, e que também pode ser utilizado para a lipogénese no fígado. Houve duas experiências, uma que demonstrou que roedores submetidos a uma dieta rica em gordura apresentavam níveis elevados de expressão do gene RELM β . No outro experiência, as duas populações de roedores (obesos e não obesos) foram submetidos ao tratamento com antibióticos via oral, e verificou-se uma diminuição da expressão do RNA mensageiro (mRNA) de RELM β nas fezes. Logo, podemos deduzir que a expressão do gene, responsável pela lipogénese e obesidade, pode ser alterada consoante através de uma dieta rica em gordura, contudo esta é dependente da microbiota comensal (Hildebrandt et al., 2009).

Nesse mesmo estudo de metagenómica, através do software MEGAN, foi possível identificar a origem taxonómica das sequências de DNA, e distinguir *Proteobacteria*, *Bacteroides*, *Firmicutes* e *Actinobacteria*, através do emparelhamento de sequências de 16rDNA (Figura 2). Após alterar a dieta para uma dieta calórica, as porções de *Proteobacteria*, *Firmicutes*, e *Actinobacteria* aumentaram significativamente enquanto a de *Bacteroides* diminuiu. *Firmicutes* com genes responsáveis pelo metabolismo de carboidratos, através de uma dieta calórica tiveram um decréscimo, mais uma vez genes responsáveis pelo transporte e transcrição de membrana aumentaram (Hildebrandt et al., 2009).

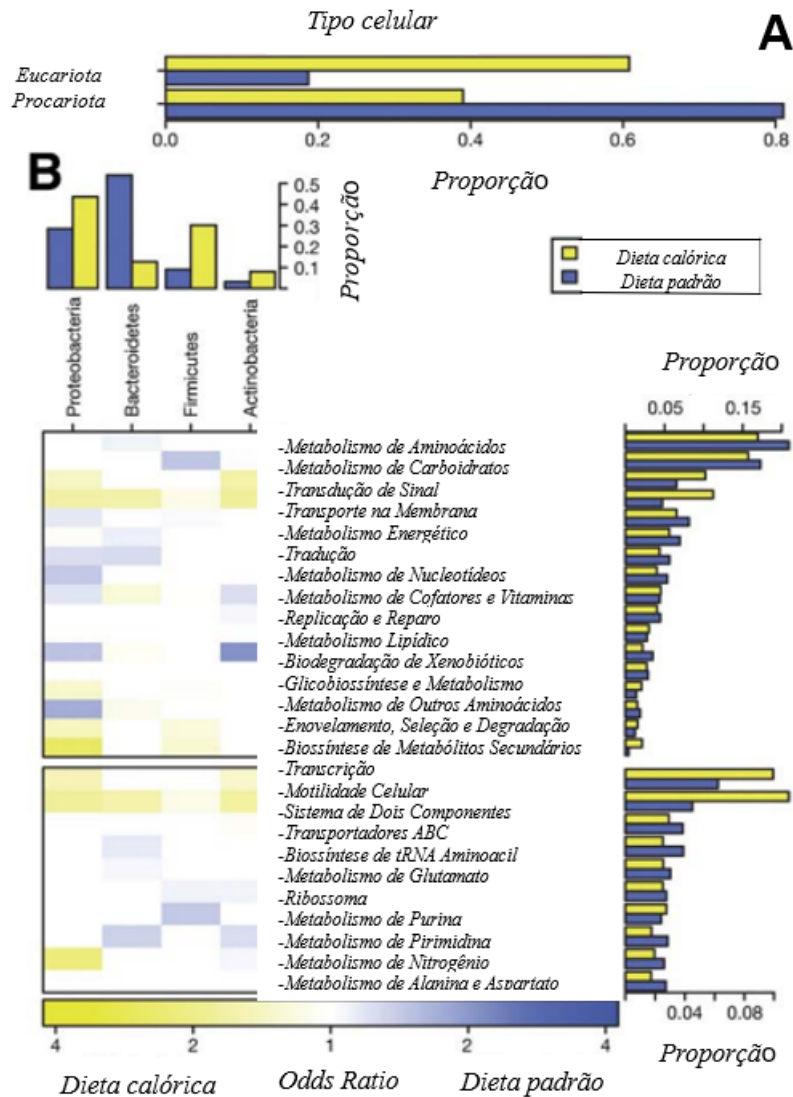


Figura 2. Estudo do impacto de uma dieta calórica sobre o microbioma realizada em roedores.

Gráfico representativo de um estudo de Metagenômica. Amostras agrupadas em roedores com uma dieta calórica (amarelo) e roedores “wild-type” com uma dieta padrão (azul). Estudo das comunidades microbianas. Porção de comunidades microbianas (B). Comunidades agrupadas através do software MEGAN (“Molecular Evolutionary Genetics Analysis”), sendo este um software utilizado para realizar análises filogenéticas. (A) Maior parte das células eucarióticas estudadas era dos roedores. As colunas coloridas no gráfico indicam as alterações do gene contendo os diferentes filis. Através de outro software as classes funcionais foram devidamente separadas. A escala de cores representa o ratio (Hildebrandt et al., 2009).

Um estudo feito por Ley et al. fez uma pesquisa em 12 indivíduos obesos, que foram submetidas a uma dieta restrita em gordura ou restrita em carboidratos, e ao longo de um ano foi feita uma monitorização dos indivíduos. Foi aplicada técnicas de sequenciamento, de RNA ribossômico 16S em amostras de fezes. Surpreendentemente ao analisar as amostras, 70% filis foram identificados como uma característica única e individual para cada indivíduo, todavia apesar das diferenças foi possível observar a

predominância de *Firmicutes* e *Bacteroides* nos indivíduos em estudo. Com a mudança da dieta observou-se que ao longo do tempo houve um aumento de *Bacteroides* e uma diminuição de *Firmicutes* (Ley et al., 2006).

Num outro estudo conduzido por Maitreyi Rama, foi feito um estudo de caso controlo em diferentes pacientes. Indivíduos obesos com distúrbio do fígado gordo (e não consumidores de álcool), era feita uma observação e avaliação do microbioma. O estudo não conseguiu encontrar diferença significativa nas proporções de *Firmicutes* e *Bacteroides* entre os indivíduos classificados como obesos e indivíduos com peso normal. Contudo neste estudo não se obteve um igual sucesso como no Ley et al. Estima-se que a discordância de resultados pode ter sido devido a metodologia aplicada ou na população selecionada. Este estudo tinha maioritariamente indivíduos classificados com obesidade classe I enquanto que no estudo de Ley et al. foi selecionado indivíduos obesos de classe III e IV (Raman et al., 2013).

8 Nutrientes e microbioma

A dieta humana é diversificada numa ampla gama de componentes, e nela inclui os nutrientes. Na literatura o nutriente é descrito como um elemento essencial para o funcionamento e desenvolvimento do organismo, sendo este unicamente obtido através da ingestão de componentes externos, pois o nosso organismo não tem a capacidade de produzir. Os nutrientes, derivados da ingestão de alimentos, têm a capacidade de alterar a simbiose microbioma-hospedeiro bem como a composição do microbioma, que por sua vez irá afetar a imunidade, digestão e metabolismo do indivíduo. Os nutrientes são divididos em macronutrientes (fornece energia), como carboidratos, proteínas e lípidos. Micronutrientes (não fornece energia), nele inclui vitamina e minerais. Diferente dos macronutrientes, os micronutrientes as quantidades exigidas pela dieta são de menores porções, dados referenciados pela OMS (OMS, n.d.).

8.1 Vitaminas e microbioma

As vitaminas são micronutrientes. As vitaminas são compostos orgânicos solúveis em água e em gordura, e são unicamente obtidos através de elementos externos. A vitamina A o elemento base para que exista uma boa função celular, tanto para células eucarióticas como procarióticas. Quando ingeridas as vitaminas além de terem a capacidade de alteração do microbioma intestinal, estas também podem ser biotransformadas pelos microrganismos presentes no intestino. As vitaminas são importantes para favorecer a sobrevivência e proliferação das colônias de bactérias intestinais e assim controlar o metabolismo de glicose do hospedeiro. Os microrganismos intestinais têm a capacidade produzir vitaminas, tais como ácido fólico (B9), B1 (tiamina), vitamina K e vitamina B12 (cobalamina), no entanto do mesmo modo que são capazes de produzir vitaminas estes microrganismos consomem vitaminas ingeridas na dieta feita pelo hospedeiro. A alteração tem impacto na imunidade, função das células beta pancreáticas, metabolismo glicose, e metabolismo lipídico (Yoshii et al., 2019).

8.1.1 Vitaminas A

A vitamina A é uma das principais fontes para um bom desempenho do organismo, juntamente com os seus derivados, designados de retinoides. Um estudo que tinha como objetivo perceber o impacto da vitamina A nos níveis de glicose, utilizou

modelos animais geneticamente modificados, com déficit de vitamina A, e com baixa capacidade de armazenamento de retinoides. Os métodos utilizados foram de PCR, imunofluorescência, e observação histológica. Neste estudo foi dado ênfase sobre a capacidade anti obesidade e anti-lipogénica dos retinoides e da vitamina A, isto é, estes apresentam uma alta eficácia no combate ao acumular de gorduras e conseqüentemente de vir a desenvolver a obesidade e outras complicações. Roedores com uma baixa capacidade de armazenamento de retinoides, apresentaram deficiência por parte das células beta pancreáticas na secreção de insulina, além que apresentaram intolerância à glucose. Contudo quando foi feita a reintrodução da vitamina A na dieta dos roedores geneticamente modificados e houve melhoria dos defeitos metabólicos correspondente às células beta pancreáticas, e assim uma melhoria da secreção de insulina (Trasino et al., 2015).

Roedores resistentes à insulina, tinham o metabolismo da proteína de ligação do retinol 4 (RBP4) afetado, isto para os tecidos adiposos e renal, agravando a diabetes, ou mesmo o risco de vir a desenvolver esta patologia (Trasino et al., 2015).

8.1.2 Vitamina B-12

A vitamina B-12 é essencial para o bom funcionamento do organismo, esta é unicamente sintetizada por bactérias e obtida através do consumo de carnes. Um déficit desta vitamina pode originar diversas patologias, entre elas anemia, problemas gastrointestinais, maior probabilidade de infecção gastrointestinal (*Helicobacter pylori*), entre outros. Globalmente, existem diversos casos com déficit de vitamina B12, e esse decréscimo geralmente é associado a quadros de anemia. Estudos demonstram que a vitamina B-12 também tem impacto sobre o microbioma humano, caso exista um descontrolo das concentrações desta vitamina no organismo, isto pode induzir a uma disbiose e ocasionalmente originar riscos metabólicos e outras patologias crónicas (Yoshii et al., 2019).

Estudos sugerem que um crescimento excessivo de colónias Gram negativo no intestino delgado, pode levar a um déficit de vitamina B-12, isto porque muito provavelmente há competição entre hospedeiro e o microrganismo (Guarneiri et al., 2022).

O estudo feito por Guarneiri e colaboradores tinha como foco perceber a influência da vitamina B-12 sobre o microbioma, contudo com esse estudo descobriu-se que existe um maior impacto do microbioma sobre a vitamina B-12 existente no hospedeiro. Outros estudos mostraram que 42% do genoma do microbioma intestinal humano é capaz de produzir vitamina B-12. Foi observado que em fezes humanas unicamente foram encontrados vitamina B-12 na forma ativa, denominada de cobalamina, numa percentagem de apenas 2% e os restantes 98% são análogos da vitamina B-12, sugerindo que há maior probabilidade de entrar em circulação os análogos de vitamina B-12 produzido pelas bactérias do que a cobalamina. Para esclarecer de forma mais sucinta o impacto do microbioma sobre a vitamina B12, o estudo ideal sugerido pelos próprios investigadores, seria usar métodos com isótopos estáveis (Guarneiri et al., 2022).

8.1.3 Biotina

A biotina, também conhecida como vitamina B7, é uma vitamina pertencente ao complexo B, responsável pela homeostase energética e assim controlo da glicose, ou seja, maiores dosagens de biotina diminui os açúcares presentes no sangue. A biotina atua como um cofator para cinco carboxilases. A biotina é uma molécula solúvel em água, ou seja, a absorção pela membrana não ocorre livremente, exige a absorção por meio de um transportador multivitamínico dependente de sódio. A absorção de biotina ocorre no intestino delgado e no cólon proximal, e assim, existe uma interação com microbiotas comensais, o que potencia a simbiose microbioma e hospedeiro. A biotina é encontrada numa dieta de carnes ou vegetais como couve-flor e espinafres. Doses farmacologicamente adequadas de biotina podem levar a uma diminuição da glucose circulante e um amenização de síndromes metabólicas (Barra et al., 2021).

Estudos sugerem que microrganismos comensais pertencentes ao microbioma, são capazes de mediar o impacto da biotina no controlo da glucose sanguínea no hospedeiro e conseqüentemente no acúmulo de gordura (Le Roy et al., 2019).

8.1.4 Tiamina

A tiamina ou também conhecida como vitamina B1 é uma vitamina pertencente ao complexo B, também descrita como tendo papel no controlo energético e conseqüentemente da glucose. A tiamina também desempenha um papel crucial no

desenvolvimento celular, a nível energético de metabolismo e stress oxidativo. Desde a década de 1940, a suplementação de tiamina demonstrou melhorar a tolerância à glicose e a glicemia em jejum (Yoshii et al., 2019).

O pirofosfato de tiamina é a forma metabolicamente ativa da tiamina, e tem a função de cofator enzimático no processo de metabolismo dos carboidratos. A tiamina tem influência na secreção de insulina pelas células beta pancreáticas. Em estudos feitos em roedores foi demonstrado que a deficiência da tiamina pode resultar na inibição de duas vias responsáveis pela produção de energia (glicólise e β -oxidação). A deficiência de tiamina demonstrou impactar significativamente o metabolismo energético em ratos, evidenciada por uma inibição de 40% da taxa glicolítica basal, conforme mensurado pelo transporte transmembranar de glicose nos eritrócitos. O prolongamento da deficiência levou à redução progressiva na absorção de glicose pelo organismo. Observou-se que a produção de energia a partir de ácidos gordos (AG) foi menos sensível à carência de tiamina, sendo reduzida para 61% dos níveis basais após 30 dias de dieta pobre em tiamina. Em acréscimo, a deficiência de tiamina suprimiu a secreção de insulina, resultando em uma redução de 14%. Nos mesmos animais, o transporte transmembranar de glicose foi reduzido em mais de duas vezes, sugerindo uma possível diminuição da eficiência da ação da insulina sob essas condições nutricionais (Dębski et al., 2010).

Em estudos estatísticos feitos em humanos, demonstrou-se que uma baixa concentração de tiamina no plasma é prevalente em pessoas diagnosticadas com diabetes tipo 1 e 2, isto é, há um aumento da “Clarence” de tiamina em pessoas diabéticas. Contudo a avaliação convencional da vitamina B1 foi mascarada devido ao aumento de transportadores de tiamina nos eritrócitos. Em condições em que a pessoa era diabética, evidências indicam que a regulação da expressão génica e dos níveis proteicos dos transportadores de tiamina incluindo, THTR-1, THTR-2 e RFC, encontra-se comprometida, particularmente nos glomérulos renais, na retina e nos nervos periféricos (Said, 2011).

A disfunção anteriormente referida compromete a captação celular e o metabolismo intracelular da tiamina, independentemente da concentração plasmática, que frequentemente encontra-se reduzida no diabetes. A redução subsequente na atividade de enzimas tiamina-dependentes, como a transcetolase, pode contribuir significativamente para o desenvolvimento e progressão das complicações microvasculares associadas à diabetes mellitus (Thornalley et al., 2007).

A vitamina B1 é obtida majoritariamente da dieta, contudo microrganismos intestinais têm a capacidade de produzir esta vitamina. Certas bactérias, como *Bacteroidetes*, podem bio-sintetizar tiamina, enquanto outras, como *Alistipes* e *Bacilli*, podem depender inteiramente de. Os resultados do estudo “Thiamine Acquisition Strategies Impact Metabolism and Competition in the Gut Microbe *Bacteroides thetaiotaomicron*” feito por Zahary A, mostram que a biossíntese de tiamina é essencial para o crescimento e a competitividade de *Bacteroides thetaiotaomicron* em ambientes com níveis limitados de vitamina B1, bem como muitas outras bactérias do filo *Bacteroidetes*. Essas bactérias possuem um operão biossintético chamado BioThi (BT0653 a BT0647), que inclui enzimas chave para a produção e condensação de HMP-PP e cTHz-P, compostos importantes na via de biossíntese da tiamina (Costliow & Degnan, 2017).

A concentração de tiamina no lúmen intestinal varia consideravelmente, podendo oscilar entre 20 e 2000 nM, devido a fatores como dieta, genética do hospedeiro e absorção intestinal. Por isso, a capacidade de sintetizar a própria tiamina é uma vantagem estratégica para as bactérias intestinais, especialmente durante períodos de escassez transitória de tiamina. Por outro lado, microrganismos que dependem exclusivamente do transporte de tiamina, como algumas espécies de *Alistipes* e muitos bacilos, podem ser negativamente afetados por essas flutuações na disponibilidade de tiamina (Figura 3) (Costliow & Degnan, 2017).

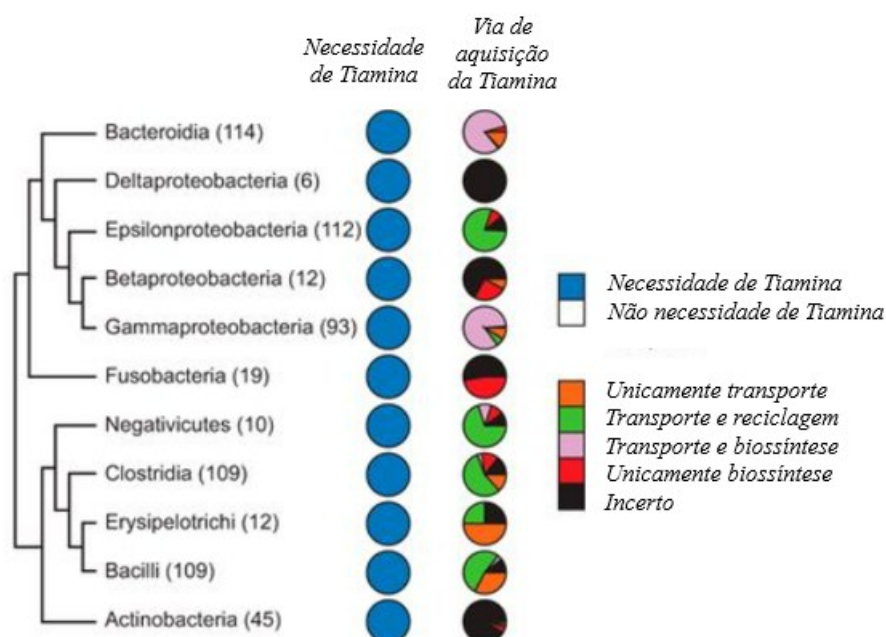


Figura 3. Estudo sobre a forma de aquisição de tiamina pelas diferentes bactérias.

O estudo realiza uma análise filogenética de diferentes classes de bactérias intestinais, indicando a distribuição de genomas que possuem enzimas dependentes de tiamina. A partir dessa análise, são feitas previsões sobre os mecanismos pelos quais essas bactérias podem adquirir tiamina, com base nas características genéticas identificadas. As espécies *Bacteroidia*, *Deltaproteobacteria* até *Actinobacteria* esquematicamente representadas, requerem tiamina. *Bacteroidia*, adquire tiamina através transporte e biossíntese em maior percentagem. *Deltaproteobacteria* é incerto a forma de obtenção de tiamina. *Epsinproteobacteria* obtém tiamina maioritariamente através do transporte e reciclagem. *Betaproteobacteria* é incerto a obtenção de tiamina. *Gammaproteobacteria* obtém tiamina, maioritariamente através do transporte e biossíntese. *Fusobacterium*, 50% da tiamina é obtida através unicamente da própria biossíntese, outros 50% é incerto. *Negativicutes* obtém tiamina maioritariamente através do transporte e reciclagem. *Clostridia* obtém tiamina maioritariamente tiamina através do transporte e reciclagem. *Erysipelotrichi* 50% da tiamina obtém-se pelo transporte, o restante é por reciclagem e incerto. *Bacilos* obtém tiamina maioritariamente através do transporte e reciclagem. *Actinobacteria* é incerto a obtenção da tiamina (Costliow & Degnan, 2017).

A tiamina derivada do microbioma intestinal está posicionada para contribuir para os níveis de tiamina do hospedeiro e regular o metabolismo do hospedeiro. Um estudo recente, de Sannino e colaboradores usando *Drosophila melanogaster* mostrou que a tiamina derivada da microbiota intestinal é suficiente e necessária para dar suporte à fisiologia do hospedeiro em um ambiente de baixa tiamina (Sannino et al., 2018).

Em suma, a carência de tiamina (vitamina B1), faz com que o microbiota intestinal produza a tiamina, que por sua vez irá compensar a deficiência nutricional do hospedeiro. A disbiose intestinal pode estar associada à seleção de bactérias que só podem transportar tiamina em detrimento dos produtores, o que pode contribuir para uma menor disponibilidade de tiamina para o hospedeiro, e conseqüentemente resultar em obesidade (Sannino et al., 2018).

8.2 Minerais e microbioma

Minerais são nutrientes inorgânicos que o corpo não é capaz de produzir, encontrados na sua grande maioria, no solo. Os minerais também chamados de oligoelementos, constituem 0,01% do peso corporal total, e é necessário entre 1 e 100 mg por dia na vida de um indivíduo saudável. Quando é alterado o microbioma, há uma alteração metabólica e estado de inflamação, alteração da barreira intestinal e digestão, alteração do transporte de glicose pelas células, e afeta o controle endócrino do metabolismo da glicose, nomeadamente insulina e hormonas tiroideias (Barra et al., 2021).

8.2.1 Cromo

O cromo pode ser encontrado de duas formas, na sua forma mais estável trivalente e hexavalente. Os alimentos (plantas) possuem cromo no estado trivalente, e o estado hexavalente é resultado da poluição industrial. As plantas secretam ácidos orgânicos que serão responsáveis por transportar e biotransformar o cromo absorvido do solo sob a forma inorgânica, para cromo orgânico Figura 4. Os alimentos ricos em cromo são grãos integrais, frutas, vegetais, especiarias e carne. Diferentes estudos demonstram uma relação direta em os níveis de cromo e os níveis de glicemia (Zhao et al., 2022).

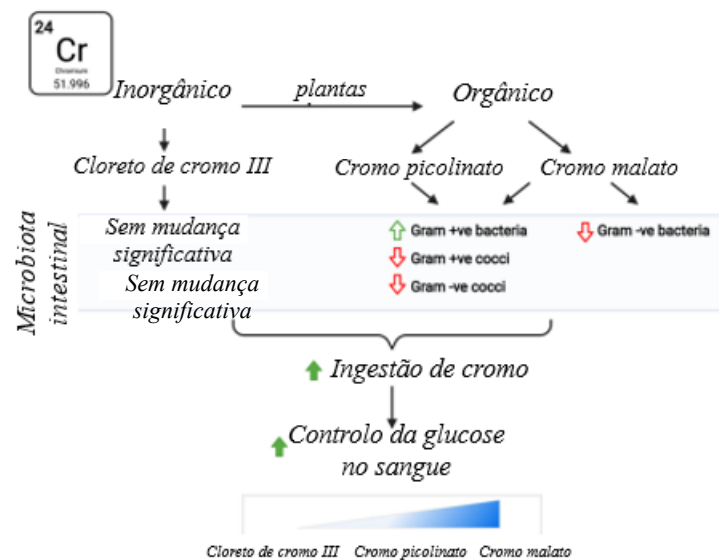


Figura 4. Esquema representativo do cromo e o impacto que tem sobre o microbiota.

O cromo é naturalmente um composto inorgânico que não tem qualquer tipo de vantagem ou relevância sobre o microbioma, contudo as plantas são as responsáveis por transformar cromo inorgânico em cromo orgânico. O cromo orgânico obtido através da ingestão de plantas pode ser o cromo malato e picolinato. O cromo malato vai fazer com que haja uma diminuição das bactérias Gram negativas, Gram positivas Cocci e Gram negativa Cocci e aumento das bactérias Gram positivas. O cromo picolinato faz com que tenha um aumento das bactérias Gram positivas, uma diminuição das Gram Cocci e das Gram negativas Cocci. Ao todo o cromo tem um impacto positivo no controlo dos níveis de glucose no sangue (Barra et al., 2021).

Existem diversos estudos que comprovam a relação do cromo com os níveis de glicemia no soro. Um dos estudos foi feito por Qian Zhang e o objetivo era perceber de que forma a restrição de cromo materno afeta o metabolismo de glicose e sinalização nos descendentes. O estudo foi feito em camundongos, e o que se observou durante esse estudo é que teve diferentes expressões génicas consoante a dieta de cromo. Houve uma maior expressão de genes relacionados à sinalização/via de transdução Wnt e diminuição

dos genes envolvidos no transporte de insulina e glicose em roedores submetidos a uma dieta restrita de cromo. Assim, uma restrição ao cromo tem como consequência uma diminuição da liberação de insulina e consequência no metabolismo da glicose, Figura 5 (Zhang et al., 2016).

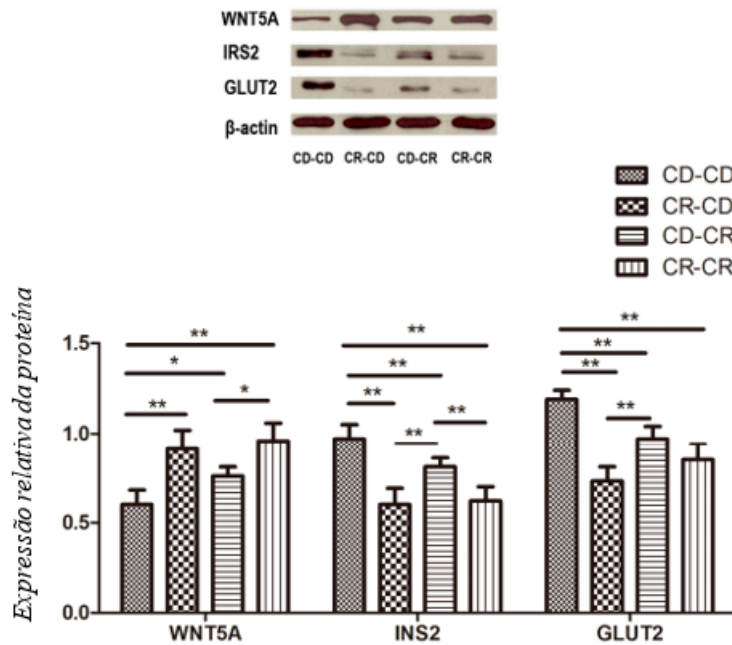


Figura 5. Imagem representativa dos níveis de expressão das proteínas em diferentes grupos de camundongos.

Deteção dos níveis de proteína pelo método Western blot. CD-CD: Descendentes de roedores com dieta controle, e que mantiveram a dieta após o desmame. CR-CD: Descendentes de roedores com uma dieta restrita em cromo, e após o desmame passaram a ter uma dieta controle. CD-CR: Descendentes de roedores com uma dieta controle e após desmame seguiram com uma dieta restrita em cromo. CR-CR: Descendentes de roedores com uma dieta restrita em cromo e que após desmame mantiveram dieta restrita. WNT5A é um gene codificante de uma proteína pertencente à família Wn. IRS2 é o gene codificante do substrato de recetores de insulina. GLUT2 é um gene codificante de uma proteína pertencente à família transportadora de glicose (Zhang et al., 2016).

Um dos estudos mais recentes é uma meta-análise, onde foi demonstrado que a suplementação de cromo reduz os valores de glicose em jejum, uma suplementação mais prolongada é capaz de melhorar os valores da hemoglobina A1c bem como os valores de triglicéridos (Zhao et al., 2022).

A correlação do cromo com o microbioma ainda está a ser estudada, contudo um artigo de 2020 demonstrou que há uma grande diferença do microbioma entre larvas expostas a uma dieta restrita de cromo. Existe um aumento das bactérias Gram positivas

e uma diminuição das Gram negativas, como podemos ver na Figura 6 (Green et al., 2020).

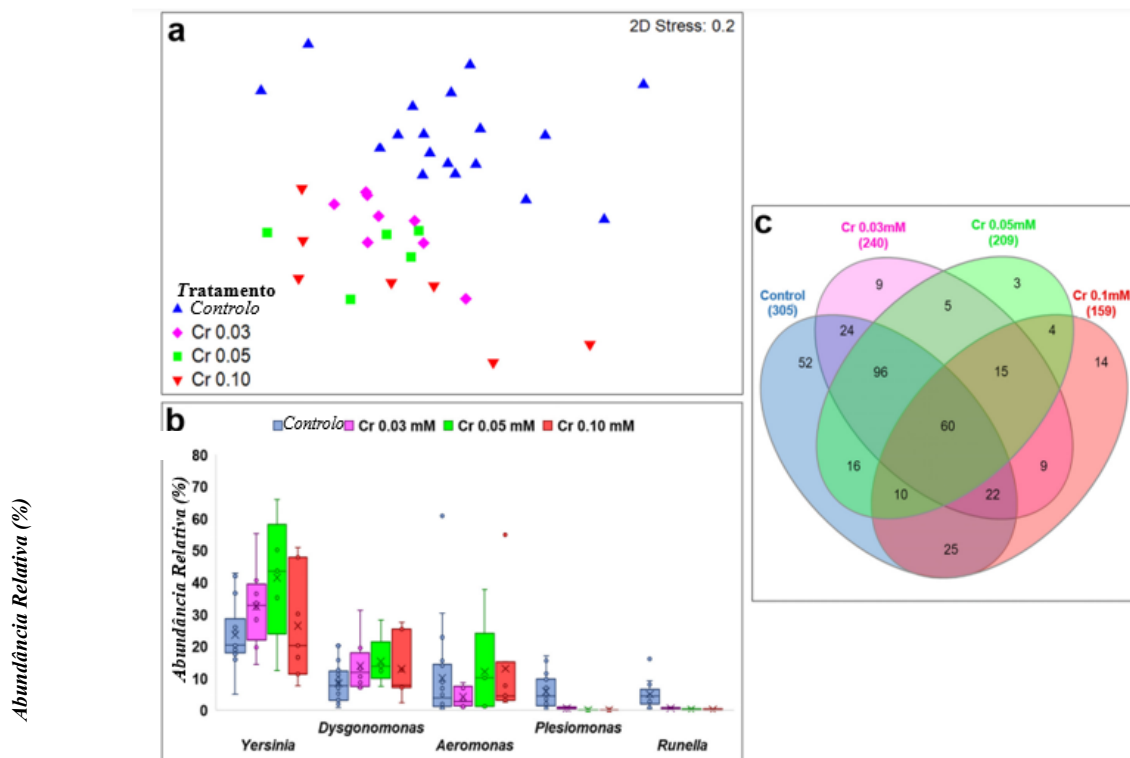


Figura 6. Estudo do microbioma de larvas expostas a diferentes concentrações de cromo.

Escala multidimensional não-métrica (NMDS). Diferentes grupos de larvas expostas a diferentes concentrações de cromo. Valor de stress de cromo é igual ou superior a 0,2. Parte (a) mostra a dispersão de similaridade do microbioma das larvas. Na parte (a) A partir do momento que é administrado níveis superior ao de stress de cromo o microbioma diferencia. O NMDS demonstra que há grande diferença na composição do microbioma quando tratadas com cromo hexavalente. A parte (b) mostra a diferença da comunidade de microrganismos entre as larvas de diferentes grupos. Na parte (b) o que se observa é que os grupos em que há exposição ao cromo há um aumento de *Yersinia* e *Dysgonomonas*, e uma significativa diminuição de *Plsesiomonas* e *Runella*. Parte (c) é o estudo das variantes de sequência de amplicon (ASVs), que são as diferentes sequências genéticas de DNA representativas dos diferentes microrganismos. Na parte (c) observou-se que a medida que há um aumento da concentração de cromo há uma diminuição da diversificação do microbioma (Green et al., 2020).

8.2.2 Cobre

O cobre é um metal, um composto inorgânico, contudo este composto pode estar ligado a moléculas orgânicas, como por exemplo o cobre quelato, presente em grande maioria dos suplementos alimentares. O cobre orgânico pode ser encontrado naturalmente em alimentos como mariscos, grãos, vísceras, água, entre outros. Vários estudos com

diferentes associações, demonstram o impacto das concentrações de cobre no sangue e o risco de desenvolver diabetes tipo 2, e problemas no metabolismo da regulação da glucose. O cobre também tem influência no estado inflamatório do organismo, potenciado um aumento da glucose no sangue, Figura 7 (Yina et al., 2019).

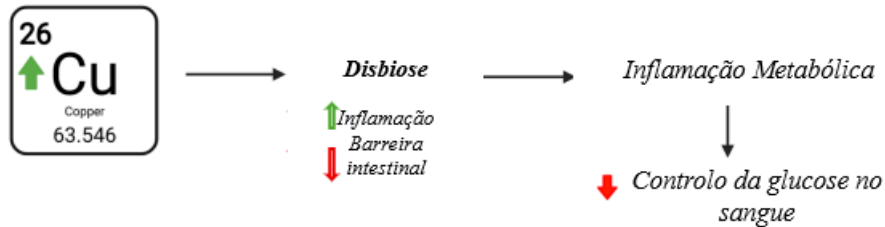


Figura 7. Ilustração do impacto do cobre no microbioma.

Quando ingerido, o cobre está associado em muitas reações enzimáticas e de oxirredução, ou seja, este foi associado a condições inflamatórias. A imagem ilustra um aumento da concentração de cobre no organismo. Quebra da barreira intestinal aumento do estado inflamatório do organismo. Inflamação metabólica e conseqüentemente um menor controlo da glicémia sanguínea (Barra et al., 2021).

O cobre é um metal, um composto inorgânico, contudo este composto pode estar ligado a moléculas orgânicas, como por exemplo o cobre quelato, presente em grande maioria dos suplementos alimentares (Mion et al., 2023). O cobre orgânico pode ser encontrado naturalmente em alimentos como mariscos, grãos, vísceras, água, entre outros. Vários estudos com diferentes associações, demonstram o impacto das concentrações de cobre no sangue e o risco de desenvolver diabetes tipo 2, e problemas no metabolismo da regulação da glucose. O cobre também tem influência no estado inflamatório do organismo, potenciado um aumento da glucose no sangue, Figura 8 (Yina et al., 2019).

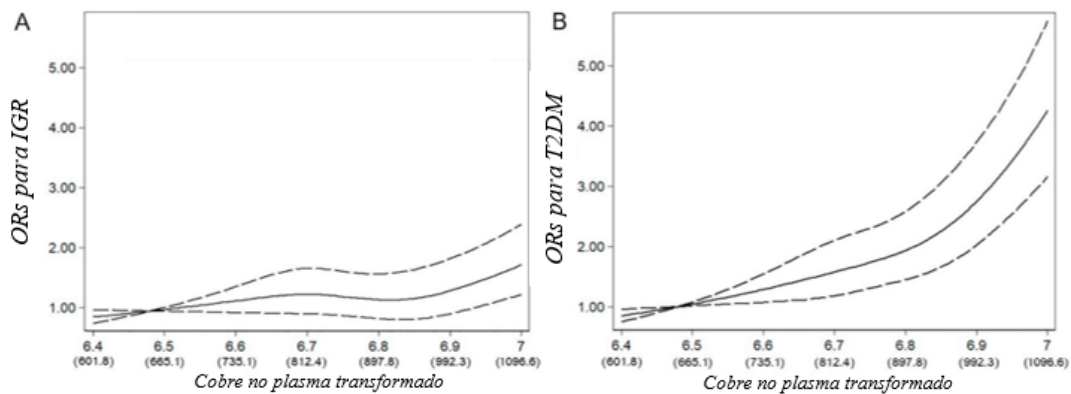


Figura 8. Estudo em amostras de sangue de pessoas com problemas metabólicos da glicose e diabetes tipo 2.

Modelos de regressão logística “cubic spline”. Relação entre as concentrações de cobre no sangue e a regulação da glicose prejudicada (“IGR”) e a Diabetes mellitus tipo 2 (“T2DM”). Glicose prejudicada (“IGR”) gráfico A. Diabetes mellitus tipo 2 gráfico B. A concentração de cobre plasmático foi colocado em percentagem de 30, 40, 60, e 80 (In). A linha contínua ajustada (ORs) e 95% de linha tracejada (CIs). Os resultados foram ajustados de forma a obter um valor mais próximo da verdade em relação ao impacto das concentrações de cobre e a IGR e Y2D. Os ajustes tiveram por base o sexo, idade (≤ 40 , 40–49, 50–59, ≥ 60), índice de massa corporal (≤ 18.5 , 18.5–23.9, 24–27.9, ≥ 28), fumadores (recorrente, as vezes e nunca), alcoolismo (recorrente, as vezes e nunca), atividade física (sim ou não), hipertenso (sim ou não), e histórico de família com diabetes (sim ou não), magnésio no plasma, cromo, ferro e selênio. Aumento da concentração de cobre no plasma, há um ligeiro aumento do IGR. Aumento das concentrações de cobre no plasma há uma grande aumento T2DM (Yina et al., 2019).

No mundo, há países que suplementam a ração de animais com cobre, devido às propriedades antimicrobianas, para eliminar microrganismos potencialmente patogênicos, tais como *Salmonella* e *Clostridium*, e como promotor do crescimento de uma flora probiótica, como *Lactobacillus*. Em estudos feitos em ratos, a administração de cobre complexado potenciou o aumento de uma flora probiótica, de *Lactobacillus*, e diminuiu a flora potencialmente patogênica, como *Salmonella* e *Clostridium*. Contudo o mesmo não se verificou com a administração de cobre sulfatado (Barra et al., 2021).

Assim, uma disbiose pode resultar num menor controlo das concentrações de glicose, e consequentemente potenciar o desenvolvimento de doenças como diabetes tipo 2.

8.2.3 Flúor

O flúor é um mineral comumente conhecido, principalmente por ser um elemento adicionado à água do sistema comunitário e produtos de higiene oral. A suplementação

com flúor faz com que exista um aumento da sensibilidade à insulina, e assim o controle dos transportadores hepáticos de glicose, e conseqüentemente uma regulação da glicose. O flúor também foi identificado como um dos fatores que influencia na gliconeogênese, pois um aumento de flúor induz a uma diminuição de fosfoenolpiruvato carboxiquinase hepática (PEPCK), um dos componentes da gliconeogênese. Um estudo feito através de camundongos, conseguiu demonstrar o impacto das concentrações de flúor no organismo e conseqüentemente a alteração dos níveis de glicose. A experiência consistia em dar aos camundongos a água contendo 10 mg/L de flúor. A exposição ao flúor demonstrou influenciar de forma significativa o metabolismo da glicose no fígado de camundongos fêmeas, por meio de múltiplas vias bioquímicas (Trevizol et al., 2020).

O fluoreto atua como inibidor da enolase, enzima essencial na via glicolítica que catalisa a conversão de 2-fosfoglicerato em fosfoenolpiruvato (PEP), etapa crítica para a subsequente formação de piruvato. A enolase convencionalmente tem função enzimática, contudo esta também exerce funções regulatórias catalíticas, que por sua vez influenciam os níveis intracelulares de PEP e, por conseqüência, modulam a expressão da fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK), enzima chave da gliconeogênese (Qin et al., 2008).

Assim, a síntese hepática de glicose endógena é reduzida. Como resposta adaptativa, observa-se um aumento na captação de glicose pelas células hepáticas, promovendo a redução da glicemia sistêmica. Esses dados indicam que o fluoreto interfere tanto na geração quanto na utilização da glicose hepática, com possíveis repercussões metabólicas relevantes em condições da má regulação de glicémia (Figura 9) (Trevizol et al., 2020).

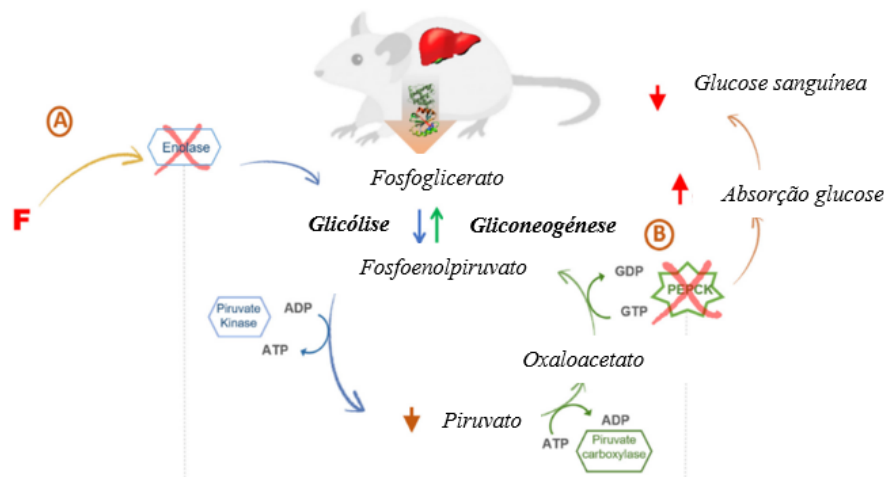


Figura 9. Observação dos efeitos do flúor sobre o metabolismo dos açúcares no sangue no fígado de roedores em estudo.

Administração de 10mg/L de flúor na água. Em (A) Representação do processo de síntese de glicose (glicolítico), a o flúor inibe a enolase, enzima responsável pela formação de piruvato. Em (B) mostra a que a enolase atua também na homeostase dos açúcares no sangue, através da regulação do fosfoenolpiruvato. A inibição da enolase resulta numa redução da expressão PEPCK. Assim, há aumento da absorção de glicose pelas células (adipócitos, hepatócitos, etc.) e uma menor concentração de glicose em circulação no sangue (Trevizol et al., 2020).

Estudos epidemiológicos revelam que a exposição do flúor pode originar inflamação intestinal. Estudos realizados em galinhas demonstraram que quando expostas a altas quantidades de flúor, estas apresentaram a barreira intestinal danificada e conseqüentemente houve uma grande alteração do microbioma intestinal, com um predomínio de agentes potencialmente patogênicos, tais como “*Chloroflexi*, *Streptococcaceae*, *Gammaproteobacteria*, *Enterobacter*”, entre outros” (Barra et al., 2021).

Em outros estudos realizados em camundongos, verificou-se algo semelhante, quando os animais eram expostos a altos teor de flúor houve anormalidades histológicas na barreira intestinal, bem como detetou-se a presença de mastócitos em quantidades elevadas, o que pode sugerir o impacto deste mineral na inflamação intestinal (Barra et al., 2021). Nesse estudo foi feita uma administração de flúor na água, de 100 mg/L, o que resultou em mudanças importantes na composição do microbioma intestinal, conforme evidenciado por análises de coordenadas principais (PCA). Antes da exposição ao flúor, o microbioma era predominantemente composta por *Firmicutes* (cerca de 89%), com menores proporções de *Bacteroidetes* e outras filos. Após a exposição ao flúor,

Firmicutes diminuíram e *Bacteroidetes* aumentaram, sugerindo um possível desequilíbrio na proporção entre esses dois grupos, o que pode estar associado a alterações metabólicas ou inflamatórias no hospedeiro (J. Liu et al., 2019).

No nível de gênero, observou-se uma redução marcante de *Lactobacillus*, uma bactéria geralmente considerada benéfica, e um aumento de grupos como *Lachnospiraceae* e *Bacteroidales* S24-7, o que pode indicar uma mudança na funcionalidade do ecossistema intestinal, potencialmente afetando processos digestivos e imunológicos. Essas mudanças sugerem que o flúor, em altas concentrações, pode alterar significativamente o microbioma intestinal, favorecendo grupos bacterianos menos dominantes e assim proporcionando um desequilíbrio na interação entre hospedeiro e microbioma (Figura 10) (J. Liu et al., 2019).

Assim, podemos observar que o flúor tem impacto sobre a barreira intestinal, consequentemente pode provocar um desequilíbrio do microbioma e desenvolvimento anormal de agentes potencialmente patogênicos. A ingestão de flúor em outro estudo também teve impacto nas concentrações de glucose no organismo, contudo não houve evidência da correlação direta do microbioma afetado sobre a glucose em circulação, ou alteração metabólica.

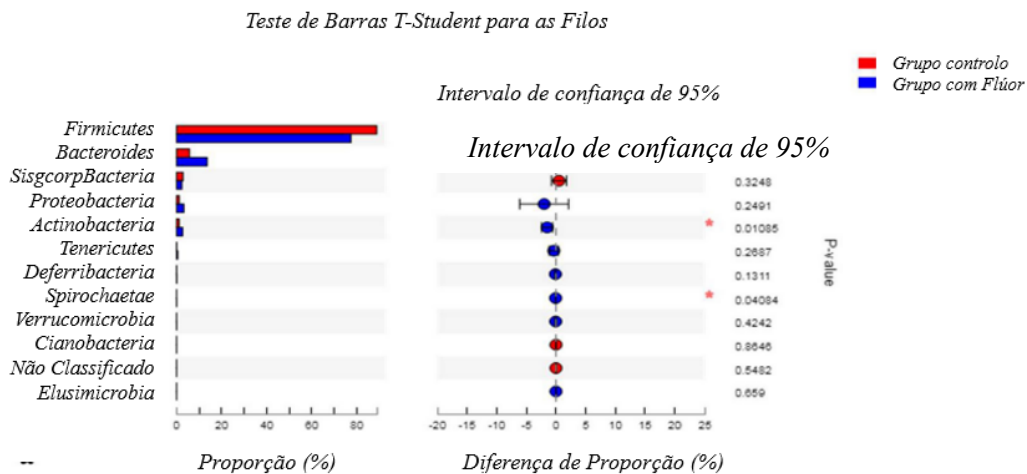


Figura 10. Representação da diferença da composição do microbioma antes e após a administração de flúor em concentrações de 100 mg/L.

(J. Liu et al., 2019).

8.2.4 Ferro

O ferro é um micronutriente que desempenha uma grande função no organismo humano. Este pode ser obtido através da alimentação, presente em carnes vermelhas, legumes (verde-escuro), leguminosas, entre outros (Moustarah & Sharon, 2024).

O microbioma intestinal exerce influência significativa na biodisponibilidade de ferro no organismo humano. Essa relação torna-se especialmente evidente em indivíduos com doenças inflamatórias intestinais (DII), nos quais a administração oral de ferro acentua alterações no perfil microbiano, ao contrário da via intravenosa, que tende a preservar a composição da flora. Essas evidências reforçam o papel modulador do ferro sobre o ecossistema intestinal (Fröhlich & Wahl, 2019).

A suplementação entérica com ferro promove um ambiente inflamatório, caracterizado por alterações metabólicas microbianas, como a diminuição na síntese de ácidos gordos de cadeia curta (AGCCs), butirato e propionato, e aumento na produção de lactato e formiato. Essas mudanças acompanham uma substituição de grupos bacterianos comensais por populações mais tolerantes a ambientes pró-inflamatórios. Especificamente, observa-se uma elevação nas populações de *Enterobacteriaceae* e *Bacteroidetes*, ao passo que *Lactobacillaceae* e *Bifidobacterium* são significativamente reduzidas. Essa dinâmica é influenciada pelo fato de *Lactobacillaceae* apresentarem baixa dependência de ferro, e *Bifidobacterium spp.* não possuírem mecanismos eficientes de captação, como sideróforos. Em contraste, estirpes patogênicas de *Enterobacteriaceae* possuem sistemas especializados de aquisição de ferro (como enterobactina, sendo esta um tipo de sideróforo), favorecendo a sua expansão sob condições de ferro elevado (Karamantziani et al., 2024).

Em síntese, é observado a alteração do microbioma por conta da alteração das concentrações de ferro, contudo não há evidências que correlacionem o microbioma com o estado inflamatório que este pode induzir, nem correlação direta com diabetes, obesidade, síndromes metabólicas, etc.

8.2.4.1 Ferro e o impacto metabólico sobre a tireoide

O ferro é um cofator fundamental da tireoperoxidase (TPO), uma enzima heme dependente, essencial na transformação de iodo orgânico, que posteriormente será

incorporado em resíduos de tirosinas da tireoglobulina, etapa crítica na biossíntese de T3 e T4. Uma desregulação na biossíntese de T3 e T4 pode induzir a problemas metabólicos, e assim induzir a doenças como diabetes tipo 2, obesidade, entre outros (Fröhlich & Wahl, 2019).

8.2.5 Iodo e Iodeto

O iodo é um componente que pode ser obtido através de diversos alimentos, tais como sal, frutos do mar, peixe, entre outros. Este micronutriente está envolvido na síntese de hormonas tiroideias. As hormonas tiroideias são das principais responsáveis por controlar processos metabólicos do organismo humano. Assim, caso exista um descontrolo de iodo ao afetar as hormonas tiroideias, este afeta consequentemente os níveis de glicose. A absorção de iodeto (I^-) no trato gastrointestinal ocorre predominantemente no estômago, duodeno e jejuno, segmentos do intestino delgado caracterizados por menor densidade microbiana em comparação ao cólon. Essas regiões são fundamentais para a captação eficiente do iodeto, principalmente devido à presença do simportador sódio/iodeto (NIS) nos enterócitos, que facilita o transporte ativo do ião para o interior das células (Shulhai et al., 2024).

Condições patológicas como a gastrite atrófica, que resulta em atrofia da mucosa gástrica e redução da acidez do estômago, podem comprometer significativamente o processo de absorção. Essa patologia está frequentemente associada à infeção por *Helicobacter pylori*, uma bactéria que altera o pH gástrico e contribui para a disfunção da mucosa, o que pode afetar negativamente a expressão ou funcionalidade do NIS, prejudicando a captação de iodeto. Portanto, alterações na integridade da mucosa gástrica e na composição da microbiota local, como ocorre na gastrite atrófica associada a *H. pylori*, podem impactar diretamente a biodisponibilidade do iodeto, com possíveis consequências para a síntese hormonal da tireoide (Fröhlich & Wahl, 2019).

As doenças autoimunes da tireoide representam o grupo mais comum de autoimunidades específicas de órgão, com prevalência estimada entre 2%-5% da população mundial. Essas condições envolvem uma resposta imune desregulada contra estruturas da glândula tireoide, e têm sido crescentemente relacionadas à composição e atividade da microbiota intestinal (Fröhlich & Wahl, 2019).

Atualmente um dos grandes problemas da sociedade é o consumo excessivo de iodo. Um estudo conduzido com crianças e adolescentes italianos evidenciou que a principal fonte de iodo dietético era decorrente do consumo excessivo de sal de cozinha (maioritariamente industrializado), superior a 10,2 g/dia, um valor que ultrapassa significativamente as recomendações diárias de sódio (Shulhai et al., 2024).

A ingestão excessiva de iodo pode afetar a secreção de insulina pelas células pancreáticas e assim ativar a apoptose celular. Em estudos feitos com camundongos, foi observado que aqueles que tinham sido expostos a maior quantidade de iodo, evidenciavam sobrepeso, fígado gordo, e descontrolo das hormonas tiroideias T3 e T4. Contudo, em camundongos obesos, suplementados com teores elevados de iodo proporcionou perda de peso, menor adiposidade e controlo das hormonas tiroideias. A suplementação de iodo aumentou a concentração de *Oscillibacter* e *Allobaculum* e diminuiu *Blautia* tanto para os ratos magros como para os ratos obesos. No entanto unicamente nos camundongos obesos houve também um acréscimo da flora de “*Enterococcus*, *Clostridium* e *Fusobacterium nucleatum*”, bem como de uma flora patogénico como *Helicobacter*, e uma diminuição de “*Faecalibacterium prausnitzii*, *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*”. Isto revela que diferentes concentrações deste micronutriente pode influenciar a flora (Barra et al., 2021).

8.2.5.1 Iodo e iodeto e o impacto metabólico sobre a tiroide

O défice de iodo pode induzir a uma diminuição da produção das hormonas tiroideias, tendo um impacto negativo. Assim, tanto níveis demasiado elevados como reduzidos podem induzir a problemas metabólicos. Estudo realizado em ratos observou que os baixos e elevados níveis de iodo proporcionaram um alto risco de vir a desenvolver diabetes tipo 2 (Shulhai et al., 2024).

8.2.6 Selénio

A biodisponibilidade de selénio na dieta humana depende maioritariamente do consumo de cereais e derivados, cujo conteúdo do mineral está condicionado à concentração de selénio nos solos agrícolas. Este micronutriente também pode ser encontrado em vísceras, frutos do mar, entre outros. Dados epidemiológicos indicam que cerca de 14% da população global possui ingestão insuficiente de selénio, o que tem sido

associado a distúrbios metabólicos e sistêmicos, incluindo nefropatias e obesidade (Wang et al., 2018).

O selênio é um micronutriente indispensável para a manutenção da homeostase redox no sistema nervoso central, atuando como cofator de diversas selenoproteínas com propriedades antioxidantes cruciais, como a glutathione peroxidase e a tioredoxina redutase. A ingestão dietética recomendada é de 55 µg/dia, e os níveis plasmáticos considerados fisiologicamente adequados situam-se entre 70 µg/L e 90 µg/L (Wang et al., 2018).

O efeito antioxidante do selênio pode regularizar os defeitos na secreção de insulina devido a danos causados por oxidação nas células pancreáticas, e assim uma melhora no controle da glicemia. Evidências apontam que concentrações séricas de selênio fora de uma faixa considerada ideal, tanto em excesso como em deficiência, estão associadas à desregulação de vias redox e inflamatórias (Tamtaji et al., 2019).

Essa dualidade decorre do fato de que, em níveis adequados, o selênio integra selenoproteínas como a glutathione peroxidase, a tioredoxina redutase e a selenoproteína P, que atuam como antioxidantes, prevenindo a lipoperoxidação e protegendo as células contra danos oxidativos. Contudo, uma vez atingido o ponto de saturação enzimática, o excesso de selênio é metabolizado em compostos potencialmente tóxicos, que geram espécies reativas de oxigênio, ROS, pró-oxidativas (Tamtaji et al., 2019).

Dados observacionais demonstraram que concentrações reduzidas de selênio correlacionam-se com níveis elevados de biomarcadores inflamatórios, como IL-6, proteína C-reativa e GDF-5 (Wang et al., 2018).

De forma geral, o selênio tem a capacidade de melhorar os níveis de glicose, nomeadamente em indivíduos com risco a vir desenvolver diabetes e outras complicações relacionadas. Além das propriedades antioxidantes do selênio, este é responsável pela regulação tiroideia, controle do sistema imunitário e controle das hormonas sexuais. (Barra et al., 2021).

Estudos comprovaram que a suplementação de selênio aumentou a sensibilidade à insulina em pacientes com nefropatia diabética e mulheres grávidas com diabetes gestacional (Fanga et al., 2019). Contudo outros estudos feitos em mulheres com a síndrome dos ovários policísticos (SOP), quando feito a suplementação com selênio este tinha dois impactos, um deles em que havia uma melhora à sensibilidade à insulina e em

outras mulheres havia o agravamento da resistência à insulina, ou seja, com este estudo provou-se que além das concentrações de selênio há outros fatores que podem ter impacto sobre este fator da resistência à insulina. Outros estudos, nomeadamente referentes a sintomas clínicos de depressão, demonstram a inconsistência do efeito da administração do selênio; este tanto pode agravar como melhorar o quadro clínico do paciente (Wang et al., 2018).

O selênio tem sido utilizado como suplemento no gado, de forma a impedir o crescimento de uma flora intestinal patogénica, nomeadamente reduz *Enterococcus cecorum*. Estudos revelam que a suplementação de selênio em frangos, aumenta *Lactobacilli spp* e diminui os agentes potencialmente patogénicos, *E. coli* e *Salmonella spp* (Barra et al., 2021).

Outros estudos demonstraram que dietas enriquecidas com selênio em roedores, fez com que houvesse um aumento da diversidade do microbioma intestinal, e consequentemente uma diminuição de *Parabacteroides*. Os roedores portadores de uma flora patogénica apresentavam uma maior necessidade de selênio comparando com os roedores saudáveis não portadores. Assim, isto sugere que o microbiota utiliza e biotransforma selênio inorgânico em orgânico de forma a aumentar a biodisponibilidade, e de forma a impedir que se torne tóxico por excesso. Estudos clínicos randomizados, demonstraram que a suplementação de selênio com probióticos há uma potencialização da redução da glicose e insulina (Zhou et al., 2019).

8.2.6.1 Selênio e o impacto metabólico sobre a tiroide

O selênio, cuja concentração tecidual é máxima na tiroide em relação a qualquer outro órgão do corpo humano, está incorporado funcionalmente em várias selenoproteínas envolvidas no metabolismo tireoidiano. Dentre elas destacam-se a glutathiona peroxidase, que protege o tecido tiroideio do estresse oxidativo induzido pelo peróxido de hidrogênio durante a síntese hormonal, e as iodotironinas desidases, tipos I, II e III (D1, D2, D3), responsáveis pela ativação e inativação das hormonas tireoidianos por remoção seletiva de átomos de iodo. Uma desregulação deste composto pode induzir à uma disfunção metabólica (Fröhlich & Wahl, 2019).

8.2.7 Zinco

O zinco (Zn) é um oligoelemento essencial que desempenha múltiplas funções biológicas críticas, sendo indispensável para a atividade de mais de 300 metaloenzimas e para a estabilidade de numerosas proteínas reguladoras. Ele participa de reações catalíticas, atua como cofator estrutural e exerce um papel central na sinalização intracelular, influenciando processos fundamentais como proliferação celular, diferenciação, apoptose, cicatrização tecidual, integridade das barreiras epiteliais e resposta imune inata e adaptativa. O Zinco é um micronutriente essencial na dieta humana e este é encontrado nas carnes vermelhas. O zinco é responsável por diferentes processos celulares, tais como apoptose, divisão mitótica, síntese de proteínas e DNA, entre outros. Estudos indicaram que uma maior ingestão de zinco está associado a uma menor probabilidade de vir a desenvolver diabetes tipo 2, com níveis de HbA1C normais, e ainda revelou que controlou os níveis de glicemia em doentes com diabetes tipo 2 (Bielik & Kolisek, 2021).

A absorção de zinco (Zn) e ferro (Fe) ocorre principalmente no intestino delgado de indivíduos saudáveis. No entanto, qualquer quantidade não absorvida atinge o cólon, onde fica disponível para as células epiteliais do cólon e bactérias comensais. As bactérias provavelmente aumentam a biodisponibilidade de Zn e Fe, beneficiando o hospedeiro, contudo, em situações de inflamação, os agentes patogênicos conseguem competir com as bactérias comensais por esses metais, reduzindo a biodisponibilidade de Zn e Fe (Wang et al., 2018).

Entre atletas e indivíduos com alta demanda metabólica, a deficiência de zinco mostra-se particularmente prevalente. Isso se deve não apenas ao aumento da perda de Zn pelo suor, mas também a padrões dietéticos inadequados, frequentemente adotados com o intuito de melhorar a performance física. Estratégias alimentares ricas em carboidratos e pobres em gorduras e proteínas podem comprometer a ingestão de micronutrientes essenciais, incluindo o zinco. Evidências indicam que até 90% dos atletas não atingem a ingestão diária recomendada desse mineral, o que pode acarretar em manifestações clínicas como, fadiga persistente, imunossupressão e aumento da incidência de fraturas por estresse e osteopenia, entre outros (Bielik & Kolisek, 2021).

Por sua vez, baixos níveis de zinco estão associados a condições inflamatórias do intestino, isto porque células do intestino delgado (as células Paneth) requerem a importação de zinco para secretar grânulos antimicrobianos, com efeito antibactericida.

Em estudos realizados em camundongos, níveis diminuídos de zinco demonstraram um aumento da colonização da *Shigella flexneri*, no entanto a suplementação de zinco teve o efeito contrário sobre este microrganismo e teve melhoras no estado inflamatório do intestino (Barra et al., 2021).

Por outro lado, o excesso de Zn na dieta pode ser prejudicial. Em camundongos, altas doses alteraram negativamente a microbiota intestinal e era mais propensos a adquirir infecções por *Clostridium difficile* (Bielik & Kolisek, 2021).

O zinco exerce uma ação antioxidante elevada, de relevância substancial no contexto do diabetes. O estresse oxidativo, caracterizado pelo acúmulo de radicais livres que causam danos celulares e processos inflamatórios, é um dos principais mecanismos envolvidos na progressão do diabetes e no surgimento de suas complicações crônicas, como doenças cardiovasculares, nefropatias e neuropatias. A suplementação com zinco demonstrou ser eficaz na atenuação desse estresse oxidativo, promovendo a elevação da atividade e dos níveis de enzimas antioxidantes essenciais, como a superóxido dismutase e a catalase, além de outras proteínas com função protetora. Simultaneamente, o zinco reduz de forma significativa a peroxidação lipídica, um processo que compromete a integridade das membranas celulares (Ranasinghe et al., 2015).

Esses efeitos antioxidantes somam-se ao papel fundamental que o zinco desempenha na regulação do metabolismo da glicose. O mineral está diretamente envolvido na funcionalidade das células β pancreáticas, responsáveis pela síntese e secreção da insulina, favorecendo sua atividade adequada. Além disso, o zinco melhora a sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos, otimizando a captação celular de glicose e contribuindo para a manutenção da homeostase da glucose, ou seja, o equilíbrio dos níveis plasmáticos de glicose. Tais mecanismos são cruciais tanto para a prevenção do desenvolvimento do diabetes tipo 1 e tipo 2 quanto para o controle metabólico em indivíduos já diagnosticados (Ranasinghe et al., 2015).

Os benefícios do zinco têm sido extensamente documentados por estudos experimentais, tanto *in vitro* quanto *in vivo*. As evidências científicas disponíveis apontam de maneira consistente que o zinco possui efeitos benéficos em ambas as formas de diabetes. Uma meta-análise recente reforçou essas conclusões ao demonstrar que a suplementação com zinco promoveu uma melhora significativamente elevada no controle glicêmico. Assim, uma revisão sistemática confirma que o zinco é um micronutriente

essencial, com impacto direto sobre a função pancreática, a ação da insulina, a homeostase glicêmica e a prevenção de complicações associadas ao diabetes. Assim, o zinco tem efeitos terapêuticos relevantes tanto para a prevenção quanto para o tratamento de diabetes (Wang et al., 2018).

8.2.7.1 Zinco e o impacto endócrino sobre a tiroide

O zinco contribui na modulação, expressão e atividade que converte a tiroxina (T4) em triiodotironina (T3), sua forma biologicamente ativa nos tecidos periféricos. Além disso, o Zn influencia recetores nucleares tireoidianos, impactando diretamente a regulação transcricional mediada por T3. Um déficit deste componente pode induzir a problemas a mediação da T3 e conseqüentemente afetar o metabolismo do organismo (Shulhai et al., 2024).

9 Medicamentos e influência sobre o microbioma

Estudos experimentais, em modelos animais, têm sido fundamentais para aprofundar o entendimento dos mecanismos de interação entre fármacos e microbiota intestinal. As interações entre o microbioma e os fármacos podem interferir significativamente na eficácia terapêutica e no perfil de segurança de diversos medicamentos. Esses achados em modelos animais complementam as observações clínicas feitas em humanos, evidenciando uma complexa relação bidirecional entre compostos farmacológicos e comunidades microbianas intestinais (Pant et al., 2022).

Dentre os mecanismos descritos, destaca-se a capacidade de certos fármacos em modificar o microambiente intestinal de forma direta, afetando o crescimento e a abundância de microrganismos específicos. Por exemplo, a metformina tem demonstrado favorecer o crescimento de bactérias produtoras de ácidos gordos de cadeia curta, os quais são metabolicamente ativos e estão envolvidos na regulação da homeostase glicêmica e na melhora da resistência à insulina (Pant et al., 2022)

Um estudo de larga escala que avaliou mais de 1.000 compostos farmacológicos, incluindo 835 medicamentos voltados para alvos humanos, demonstrou que 24% dos fármacos impactaram negativamente o crescimento de pelo menos uma entre 40 estirpes bacterianas testadas. Oito desses compostos apresentaram toxicidade significativa, inibindo mais de 50% das estirpes avaliadas. Esses dados destacam os efeitos colaterais potencialmente deletérios de tratamentos citotóxicos sobre a integridade da microbiota intestinal, Figura 11 (Weersma et al., 2020).

Em acréscimo observou-se que certos medicamentos podem promover a migração de microrganismos oriundos de outros sítios corporais para o intestino. Um exemplo notável são os inibidores da bomba de prótons (IBPs), que ao reduzirem a acidez do estômago, facilitam a passagem e colonização de microrganismos presentes nas vias orais para o intestino, contribuindo para desequilíbrios na composição microbiana, e por consequência resultar em uma disbiose (Weersma et al., 2020).

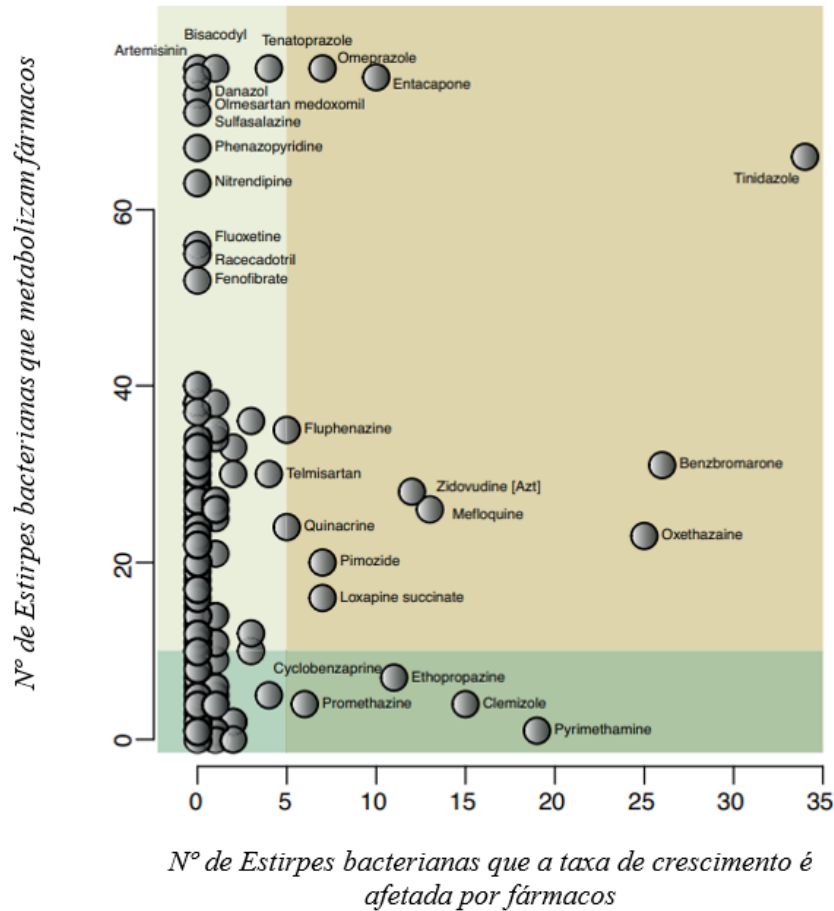


Figura 11. Representação gráfica bidirecional do impacto do uso de medicação no número de bactérias presentes no microbioma

(Weersma et al., 2020).

9.1 Metformina

A metformina, é um medicamento de ingestão oral usado amplamente no tratamento da diabetes tipo 2, cuja eficácia terapêutica é atribuída à capacidade de reduzir a glicose plasmática por meio da inibição da gliconeogênese hepática. No entanto, estudos recentes têm evidenciado que os efeitos da metformina não se restringem apenas ao metabolismo hepático e que a microbiota intestinal pode exercer um papel determinante na ação farmacológica. A metformina, diferentemente de outras classes terapêuticas como os inibidores da bomba de prótons (IBPs), que têm aplicações clínicas amplas, é utilizada unicamente no contexto do tratamento da DT2. Essa característica torna particularmente desafiadora a distinção entre as alterações microbianas causadas pela própria doença e

aquelas induzidas pelo medicamento. Apesar disso, estudos de grande relevância científica conseguiram isolar os efeitos da metformina sobre o microbioma, demonstrando que mudanças anteriormente atribuídas à patologia subjacente (DT2) eram, na verdade, resultantes da exposição à metformina (Sun et al., 2019).

Evidências provenientes de ensaios clínicos controlados, com voluntários saudáveis, mostrou que a administração de metformina induziu alterações significativas na composição da microbiota intestinal, afetando mais de 80 espécies bacterianas em comparação com o grupo controle. Especificamente, observou-se um aumento na abundância de *Escherichia coli* e uma redução nos níveis de *Intestinibacter*, achados consistentes com estudos observacionais que compararam pacientes diabéticos tratados e não tratados com metformina (Forslund et al., 2015).

Todavia os efeitos da metformina sobre o microbioma não se restringem a resultados positivos. É amplamente documentado que aproximadamente um terço dos indivíduos em tratamento com esse fármaco apresenta efeitos colaterais gastrointestinais, tais como diarreia, distensão abdominal e náuseas. Essas manifestações podem estar relacionadas ao aumento de fatores de virulência e de genes associados ao metabolismo de gases, predominantemente oriundos do crescimento exacerbado de estirpes de *E. coli*, induzido pela intervenção farmacológica (Weersma et al., 2020).

10 Terapêuticas probióticas para a diabetes

Na atualidade existem diferentes tipos de probióticos vendidos pelas farmácias. Após um longo período sob medicação, a flora intestinal fica afetada, assim é passado uma receita médica com probióticos que ajudam a regular o microbioma intestinal.

A diabetes por sua vez, é tratada com insulina e outros medicamentos que têm demonstrado resultados positivos, contudo em caso de diabetes gestacional é levantado um grande dilema. Assim, foi desenvolvido um tratamento probiótico para diabetes gestacional, contudo ainda não há evidências conclusivas do efeito do probiótico no tratamento de diabetes gestacional (Okesene-Gafa et al., 2020).

Os mecanismos pelos quais os probióticos exercem efeitos que influenciam no microbioma são multifatoriais e envolvem vias metabólicas intracelulares complexas no ambiente intestinal. Primeiramente, destaca-se a capacidade dos probióticos de competir diretamente com bactérias patogênicas por nichos ecológicos e substratos, suprimindo, assim, a proliferação de microrganismos inflamatórios. Esse efeito é frequentemente mediado pela produção de ácidos gordos de cadeia curta, como o butirato, que possui propriedades anti-inflamatórias e tróficas para os enterócitos, além de atuar na sinalização metabólica (Jones et al., 2014).

Outro mecanismo relevante refere-se à modulação do pool de ácidos biliares intestinais pelos probióticos, o que impacta diretamente na homeostase da glicose e na sensibilidade à insulina. Através da influência sobre recetores como o FXR (“farnesoid X receptor”) e TGR5, os probióticos podem promover efeitos anti-inflamatórios, reduzir a resistência à insulina e modular o metabolismo lipídico. Adicionalmente, há evidências de que determinados probióticos interagem com recetores da mucosa intestinal, desencadeando sinalizações intracelulares capazes de interferir em vias metabólicas associadas à síndrome metabólica, à adipogênese e à regulação do apetite e da saciedade (Okesene-Gafa et al., 2020).

Do ponto de vista metabólico, os probióticos também influenciam o aproveitamento energético dos substratos alimentares. Estudos indicam que estirpes específicas de probióticos podem induzir um aumento da lipólise e uma redução da atividade da lipoproteína lipase, enzima responsável pelo armazenamento de triglicerídeos no tecido adiposo. Essa ação contribui para a diminuição da acumulação energética e, portanto, exerce um efeito anti-obesidade. Paralelamente, o microbioma de

indivíduos obesos tem se mostrado particularmente eficiente na conversão de carboidratos não digeríveis em ácidos gordos de cadeia curta, como acetato, propionato e butirato, aumentando a captação energética no intestino e favorecendo o armazenamento lipídico, o que contribui para o ganho de massa adiposa e agrava quadros de resistência à insulínica (Moreno-Indias et al., 2014).

Estas alterações metabólicas possuem especial relevância em contextos clínicos como a gestação, período caracterizado por profundas alterações hormonais e inflamatórias que predispõem ao desenvolvimento de resistência fisiológica à insulina. Quando exacerbada, essa resistência contribui para o surgimento do diabetes mellitus gestacional, condição associada a complicações maternas e neonatais, como macrosomia fetal, parto prematuro, pré-eclâmpsia e risco aumentado de desenvolvimento de DM2 na mãe e na criança (Okesene-Gafa et al., 2020).

Assim, a utilização de probióticos como adjuvantes terapêuticos no controle do DMG (Diabetes Mellitus gestacional) tem despertado interesse científico. Estudos clínicos indicam que a suplementação com probióticos pode melhorar a sensibilidade à insulina, reduzir a resistência à insulina e diminuir significativamente as taxas de pré-eclâmpsia grave. Esses achados sugerem que a modulação do microbioma intestinal pode contribuir de maneira relevante para a melhoria dos desfechos gestacionais e metabólicos (Brantsæter et al., 2011).

Um dos estudos seguido por Laitinen forneceu evidências clínicas de melhora sustentada no metabolismo da glicose em seres humanos, particularmente em mulheres jovens e saudáveis durante e após a gestação. Os benefícios metabólicos observados estenderam-se por vários meses após o término da intervenção com probióticos, sugerindo um efeito prolongado, possivelmente associado à duração do consumo iniciado precocemente na gravidez e mantido até o fim do aleitamento materno exclusivo. Esse período representa uma fase crítica do desenvolvimento infantil, em que alterações, mesmo que reduzidas na composição da microbiota intestinal, podem induzir modificações metabólicas duradouras, suficientes para influenciar positivamente o metabolismo da glicose sanguínea (Laitinen et al., 2009).

Esses resultados corroboram observações de outros ensaios clínicos, como aquele que demonstrou efeitos de uma intervenção probiótica na redução do risco de eczema atópico persistindo por até sete anos. No contexto deste estudo, a combinação entre

aconselhamento nutricional e suplementação com *Lactobacillus rhamnosus* GG e *Bifidobacterium lactis* Bb12 foi eficaz na modulação das concentrações plasmáticas de glicose, promovendo controle glicêmico eficiente durante a gestação e no período pós-parto (Laitinen et al., 2009).

Em modelos murinos, dietas enriquecidas com *L. rhamnosus* GG resultaram em melhoria nos testes de tolerância à glicose e em níveis reduzidos de hemoglobina glicada. A administração de *L. casei* também demonstrou diminuir as concentrações de glicose em camundongos diabéticos. Além disso, produtos fermentados como o “dahi”, um derivado lácteo tradicional indiano, suplementado com *L. acidophilus*, *L. casei* ou *Lactococcus lactis*, mostrou-se eficaz em retardar o comprometimento do metabolismo da glicose em ratos diabéticos (Laitinen et al., 2009).

Em síntese, a literatura atual sustenta que os probióticos, ao atuarem sobre múltiplos eixos fisiopatológicos, configuram-se como uma ferramenta terapêutica inovadora e de baixo risco no combate às doenças metabólicas, especialmente em populações vulneráveis como gestantes. Em acréscimo os resultados indicam que intervenções com probióticos, especialmente quando associadas a orientações dietéticas, podem induzir efeitos metabólicos positivos e duradouros no metabolismo da glicose, com implicações potenciais para estratégias preventivas e terapêuticas no contexto gestacional. Contudo, embora os resultados sejam promissores, é necessário aprofundar as investigações com ensaios clínicos randomizados e bem delineados, a fim de elucidar quais as doses e períodos de intervenção são mais eficazes, bem como garantir a segurança e a eficácia dessas abordagens no contexto clínico (Okesene-Gafa et al., 2020).

11 Discussão/Conclusão

Com este estudo bibliográfico, conclui-se que o estudo do microbioma é uma área crucial, uma vez que este tem uma elevada capacidade de influenciar o corpo do hospedeiro. Estudos revelam que uma menor diversidade no microbioma é correlacionado a obesidade e insulino-resistência. Indivíduos com diabetes tipo 2 e valores elevados de glicémia apresentavam uma composição alterada de microbioma intestinal, com uma escassa biodiversidade. Com pouca prevalência de *Clostridium*, *Firmicutes* e com uma maior abundância de *Betaproteobacterio* (Barra et al., 2021).

Durante este trabalho muitas vezes foi levantado a questão causa-efeito, isto é, será que houve alteração do estado clínico do indivíduo por conta das alterações do microbioma? Ou será que o microbioma alterou por conta do estado clínico do indivíduo? Os vários estudos referidos neste trabalho, mostram que fatores externos afetam o estado clínico do indivíduo e também do microbiota.

Diferentes fatores influenciam a composição do microbiota. Primeiramente foi visto o estado endócrino e como pode afetar o microbioma. Em modelos animais a administração de *Lactobacillus reuteri* influenciou num melhor desempenho da tiroide. Melhores valores hormonais de T3 e T4 influenciam positivamente num melhor índice de massa corporal e na insulino-resistência (Rong et al., 2021).

As evidências sugerem que a composição do microbioma intestinal é influenciada por fatores como sexo e IMC, sendo consequência, e não causa de alterações metabólicas. Dessa forma, a obesidade e distúrbios associados podem alterar o perfil microbiano, e não unicamente serem mediados por ele (Fröhlich & Wahl, 2019).

A dieta desempenha um papel central na regulação do peso corporal e na composição do microbioma intestinal. Padrões alimentares, especialmente associados à dieta ocidental, contribuem para a disbiose e para o desequilíbrio energético que favorece o desenvolvimento da obesidade, síndrome metabólica e diabetes tipo 2. Em contraste, dietas ricas em fibras promovem um microbiota diverso e funcional, com efeitos protetores sobre o metabolismo e a inflamação. Assim, a modulação do microbiota por meio da alimentação surge como uma estratégia promissora na prevenção e controlo dessas doenças (Hildebrandt et al., 2009).

O estudo em roedores revelou que dietas hipercalóricas provocam alterações significativas na composição e função do microbioma intestinal, especialmente no

equilíbrio entre *Firmicutes* e *Bacteroides*. Essas mudanças refletem um aumento na capacidade de armazenamento energético, contribuindo para a obesidade. Além disso, a dieta influencia diretamente a expressão de genes microbianos ligados ao metabolismo, sinalização e transporte, destacando a relação entre nutrição, microbioma e distúrbios metabólicos como obesidade, síndrome metabólica e diabetes tipo 2 (Hildebrandt et al., 2009).

A biotina foi o nutriente que apresentou ter um maior impacto no microbioma intestinal. A biotina desempenha um papel relevante no controle da glicemia e na homeostase energética, com potencial terapêutico em síndromes metabólicas. A absorção, mediada por transportadores no intestino, envolve uma interação direta com o microbioma comensal, evidenciando a influência mútua entre nutrientes, microbiota e metabolismo do hospedeiro. Assim, a modulação do microbioma pode potencializar os efeitos benéficos da biotina na prevenção e tratamento da obesidade, síndrome metabólica e diabetes tipo 2 (Le Roy et al., 2019).

De seguida, dentre os estudos feitos em minerais, o cromo e o cobre foram os que mais evidenciaram relação direta com alteração do microbioma e consequentemente comprometimento das vias metabólicas, e assim aparecimento da obesidade e diabetes tipo 2. Os estudos feitos no flúor em modelos animais demonstraram que diferentes concentrações destes afeta diretamente a gliconeogênese, e assim afeta a absorção celular e os açúcares que se encontram em circulação, este também alterou o microbioma, essa alteração da flora potenciou a disfunção metabólica. A alterações de concentração do ferro, impactou o sistema endócrino e consequentemente teve impacto no metabolismo, e alterou as concentrações de cada espécie microbiana por seletividade às concentrações de ferro presente, contudo não houve relação direta da alteração do microbioma com os distúrbios metabólicos. Tal como o ferro o mesmo se sucede com o iodo, selênio e zinco. O que influencia diretamente na secreção de insulina das células beta pancreáticas, o selênio é um excelente antioxidante e regulador do funcionamento da tiroide e o zinco controla o estado inflamatório do intestino. O iodo, o selênio e o zinco têm consequências sobre o microbioma, associado a um aumento de uma flora potencialmente patógena, mas não há correlação direta do microbioma em disbiose sobre diabetes tipo 2, ou obesidade ou algum outro distúrbio metabólico.

Os probióticos surgem como agentes promissores na modulação do microbioma intestinal, com impactos significativos no metabolismo da glicemia. Os efeitos vão desde

a regulação da flora intestinal e da inflamação até à melhoria da sensibilidade à insulina e do controlo da glicose, especialmente em contextos como a diabetes gestacional. Embora os mecanismos envolvidos sejam complexos e multifatoriais, estudos clínicos e experimentais indicam que a intervenção com probióticos pode oferecer benefícios duradouros, tanto para a saúde materna como para o desenvolvimento metabólico da criança, reforçando o papel do microbioma como alvo terapêutico na prevenção e no tratamento da obesidade, da síndrome metabólica e da diabetes tipo 2.

Em suma, a interação entre o microbioma intestinal e o hospedeiro é complexa e multifacetada. Microrganismos como *Firmicutes* e *Faecalibacterium prausnitzii*, produtores de butirato, exercem efeitos anti-inflamatórios relevantes e parecem estar reduzidos em estados como obesidade e diabetes tipo 2. Além disso, a disbiose pode tanto resultar como contribuir para inflamações intestinais crônicas. A modulação do microbioma, inclusive por fármacos como a metformina, revela-se um possível caminho terapêutico, ainda que a relação entre microbiota e doença continue sendo, em parte, controversa e dependente de múltiplos fatores (Barra et al., 2021).

12 Perspetivas futuras

Através do estudo bibliográfica realizado, é evidenciado que o microbioma intestinal representa um alvo emergente e altamente promissor na compreensão, prevenção e tratamento de distúrbios metabólicos como a obesidade, a síndrome metabólica e a diabetes tipo 2. A complexa interação entre os microrganismos intestinais e o metabolismo humano revela uma rede dinâmica e bidirecional, na qual tanto o estado clínico pode influenciar a composição do microbioma como este, quando alterado, pode amplificar ou modular negativamente o quadro metabólico do hospedeiro. Esta relação, ainda que parcialmente controversa, vem sendo progressivamente elucidada por estudos em modelos animais e humanos, apontando para novas abordagens terapêuticas e preventivas. A nutrição é o pilar central na modulação do microbioma e, conseqüentemente, no controlo metabólico. Dietas ricas em fibras e com elevada diversidade alimentar promovem uma composição microbiana mais equilibrada, funcional e protetora. Os dados sugerem que a adoção de um padrão alimentar variado, equilibrado e moderado, contribui decisivamente para a promoção de uma flora intestinal saudável. Além disso, nutrientes específicos como a biotina, o cobre e o cromo demonstraram interações significativas com o microbioma e o metabolismo, apontando para o desenvolvimento de estratégias nutricionais personalizadas com potencial terapêutico.

Futuramente espera-se aplicar os conhecimentos sobre microbioma em prol da saúde. A modulação intencional do microbiota intestinal através da administração de probióticos ou mesmo via transplante fecal poderá representar uma alternativa ou complemento a terapias convencionais. Neste contexto, o papel dos probióticos ganha destaque, sobretudo pelo impacto positivo na regulação da glicémica, na melhoria da sensibilidade à insulina e na redução da inflamação crónica de baixo grau, frequentemente associada a estados de disbiose intestinal.

Em síntese, temos como perspetiva futura um modelo de medicina integrativa, no qual o microbioma se posiciona como elo central na manutenção da homeostase metabólica e na promoção de saúde a longo prazo.

13 Bibliografia

- American Diabetes Association. (2011). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 34(SUPPL.1). <https://doi.org/10.2337/dc11-S062>
- Aron-Wisnewsky, J., Warmbrunn, M. V., Nieuwdorp, M., & Clément, K. (2021). Metabolism and Metabolic Disorders and the Microbiome: The Intestinal Microbiota Associated With Obesity, Lipid Metabolism, and Metabolic Health—Pathophysiology and Therapeutic Strategies. *Gastroenterology*, 160(2), 573–599. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.057>
- Barra, N. G., Anhê, F. F., Cavallari, J. F., Singh, A. M., Chan, D. Y., & Schertzer, J. D. (2021). Micronutrients impact the gut microbiota and blood glucose. *Journal of Endocrinology*, 250(2), R1–R21. <https://doi.org/10.1530/JOE-21-0081>
- Bielik, V., & Kolisek, M. (2021). Bioaccessibility and bioavailability of minerals in relation to a healthy gut microbiome. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(13). <https://doi.org/10.3390/ijms22136803>
- Brantsæter, A. L., Myhre, R., Haugen, M., Myking, S., Sengpiel, V., Magnus, P., Jacobsson, B., & Meltzer, H. M. (2011). Intake of probiotic food and risk of preeclampsia in primiparous women. *American Journal of Epidemiology*, 174(7), 807–815. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr168>
- Costliow, Z., & Degnan, P. (2017). Thiamine Acquisition Strategies Impact Metabolism and Competition in the Gut Microbe *Bacteroides thetaiotaomicron*. *American Society for Microbiology*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1128/msystems.00116-17>
- Dębski, B., Kurył, T., Gralak, M. A., Pierzynowska, J., & Drywień, M. (2010). Effect of inulin and oligofructose enrichment of the diet on rats suffering thiamine deficiency. *WILEY*. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2010.01059.x>
- Fanga, C., Wub, W., Gub, X., Daia, S., Zhoub, Q., Dengb, H., & Shenb, Feixia, J. C. (2019). Association of serum copper, zinc and selenium levels with risk of metabolic syndrome: A nested case-control study of middle-aged and older Chinese adults. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.04.014>
- Forsslund, K., Hildebrand, F., Nielsen, T., Falony, G., Chatelier, E. Le, Arumugam, M., Kristiansen, K., Voigt, A. Y., Vestergaard, H., & Hercog, R. (2015). Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*, 528. <https://doi.org/10.1038/nature15766>
- Fröhlich, E., & Wahl, R. (2019). Microbiota and Thyroid Interaction in Health and Disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 30(8), 479–490. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.05.008>
- Green, M., Arora, K., & Prakash, S. (2020). Microbial medicine: Prebiotic and probiotic functional foods to target obesity and metabolic syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(8). <https://doi.org/10.3390/ijms21082890>
- Guarneiri, L. L., Paton, C. M., & Cooper, J. A. (2022). Appetite responses to pecan-enriched diets. *Appetite*, 173, 530–558. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2022.106003>
- Hildebrandt, M. A., Hoffmann, C., Sherrill-Mix, S. A., Keilbaugh, S. A., Hamady, M., Chen, Y. Y., Knight, R., Ahima, R. S., Bushman, F., & Wu, G. D. (2009). High-Fat Diet Determines the Composition of the Murine Gut Microbiome Independently of

- Obesity. *Gastroenterology*, 137(5), 1716-1724.e2.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.08.042>
- Jones, M. L., Tomaro-Duchesneau, C., & Prakash, S. (2014). The gut microbiome, probiotics, bile acids axis, and human health. *Trends in Microbiology*, 22(6), 306–308. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2014.04.010>
- Karamantziani, T., Pouliakis, A., Xanthos, T., Ekmektzoglou, K., Paliatsiou, S., Sokou, R., & Iacovidou, N. (2024). The Effect of Oral Iron Supplementation / Fortification on the Gut. *MDPI*, 9–12.
- Katsimardou, A., Imprialos, K., Stavropoulos, K., Sachinidis, A., Doumas, M., & Athyros, V. (2019). Hypertension in Metabolic Syndrome: Novel Insights. *Current Hypertension Reviews*, 16(1), 12–18. <https://doi.org/10.2174/1573402115666190415161813>
- Laitinen, K., Poussa, T., & Isolauri, E. (2009). Probiotics and dietary counselling contribute to glucose regulation during and after pregnancy: A randomised controlled trial. *British Journal of Nutrition*, 101(11), 1679–1687.
<https://doi.org/10.1017/S0007114508111461>
- Le Roy, C. I., Bowyer, R. C. E., Castillo-Fernandez, J. E., Pallister, T., Menni, C., Steves, C. J., Berry, S. E., Spector, T. D., & Bell, J. T. (2019). Dissecting the role of the gut microbiota and diet on visceral fat mass accumulation. *Scientific Reports*, 9(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46193-w>
- Ley, R. E., Peter J., T., Klein, S., & Gordon, J. I. (2006). Human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 444. <https://doi.org/10.1038/nature4441021a>
- Liu, B., Liu, X., Liang, Z., & Wang, J. (2021). Gut microbiota in obesity. *World Journal of Gastroenterology*, 27(25), 3837–3850. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i25.3837>
- Liu, J., Wang, H. wei, Lin, L., Miao, C. yi, Zhang, Y., & Zhou, B. hua. (2019). Intestinal barrier damage involved in intestinal microflora changes in fluoride-induced mice. *Chemosphere*, 234, 409–418. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.06.080>
- Mion, B., Ogilvie, L., Winters, B. Van, Spricigo, J. F. W., Anan, S., Duplessis, M., McBride, B. W., Leblanc, S. J., & Steele, M. A. (2023). Effects of replacing inorganic salts of trace minerals with organic trace minerals in the pre- and postpartum diets on mineral status , antioxidant biomarkers , and health of dairy cows. *American Society of Animal Science, February*, 1–16.
- Moreno-Indias, I., Cardona, F., Tinahones, F. J., & Queipo-Ortuño, M. I. (2014). Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in Microbiology*, 5(APR), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00190>
- Moustarah, F., & Sharon, F. D. (2024). Dietary Iron. In *StatPearls Publishing LLC*. StatPearls Publishing LLC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540969/>
- Okesene-Gafa, K. A. M., Moore, A. E., Jordan, V., McCowan, L., & Crowther, C. A. (2020). Probiotic treatment for women with gestational diabetes to improve maternal and infant health and well-being. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(6). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012970.pub2>
- OMS. (n.d.). *CONHEÇA A SUA COMIDA*. OMS.
https://www.afro.who.int/sites/default/files/2019-11/Food_Factsheets_07_PT.pdf
- Pant, A., Maiti, T. K., Mahajan, D., & Das, B. (2022). Human Gut Microbiota and Drug

- Metabolism. *Microbial Ecology*, 0123456789. <https://doi.org/10.1007/s00248-022-02081-x>
- Piché, M. E., Tchernof, A., & Després, J. P. (2020). Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. In *Circulation Research* (Vol. 126, Issue 11, pp. 1477–1500). <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316101>
- Qin, J., Chai, G., Brewer, J. M., Lovelace, L. L., & Lebioda, L. (2008). Fluoride Inhibition of Enolase: Crystal Structure and Thermodynamics. *National Institutes of Health*, 45(3), 793–800. <https://doi.org/10.1021/bi051558s.Fluoride>
- Raman, M., Ahmed, I., Gillevet, P. M., Probert, C. S., Ratcliffe, N. M., Smith, S., Greenwood, R., Sikaroodi, M., Lam, V., Crotty, P., Bailey, J., Myers, R. P., & Rioux, K. P. (2013). Fecal microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 11(7), 868-875.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.02.015>
- Ranasinghe, P., Pigera, S., Galappathy, P., Katulanda, P., & Constantine, G. R. (2015). Zinc and diabetes mellitus: Understanding molecular mechanisms and clinical implications. *DARU, Journal of Pharmaceutical Sciences*, 23(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s40199-015-0127-4>
- Rong, F., Dai, H., Wu, Y., Li, J., Liu, G., Chen, H., & Zhang, X. (2021). Association between thyroid dysfunction and type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *BMC Medicine*, 19(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02121-2>
- Said, H. M. (2011). Intestinal absorption of water-soluble vitamins in health and disease. *Biochemical Journal*, 437(3), 357–372. <https://doi.org/10.1042/BJ20110326>
- Sannino, D. R., Dobson, A. J., Edwards, K., Angert, E. R., & Buchon, N. (2018). The *Drosophila melanogaster* Gut Microbiota Provisions Thiamine to Its Host. *American Society for Microbiology*. <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/mbio.00155-18>
- Shulhai, A. M., Rotondo, R., Petraroli, M., Patianna, V., Predieri, B., Iughetti, L., Esposito, S., & Street, M. E. (2024). The Role of Nutrition on Thyroid Function. *Nutrients*, 16(15), 1–20. <https://doi.org/10.3390/nu16152496>
- Sorboni, S. G., Moghaddam, H. S., Jafarzadeh-esfehiani, R., & Soleimanpour, S. (2022). A Comprehensive Review on the Role of the Gut Microbiome in Human Neurological Disorders. *American Society for Microbiology, January*, 1–50.
- Sun, L., Xie, C., Wang, G., Wu, Y., Wu, Q., Wang, X., Liu, J., Deng, Y., Xia, J., Chen, B., Zhang, S., Yun, C., Lian, G., Zhang, X., Zhang, H., Bisson, W. H., Shi, J., Gao, X., Ge, P., ... Jiang, C. (2019). Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin. *Author Manuscript*, 24(12), 1919–1929. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0222-4.Gut>
- Tamtaji, O., Heidari-soureshjani, R., Mirhosseini, N., Kouchaki, E., Bahmani, F., Aghadavod, E., Tajabadi-Ebrahimi, M., & Asemi, Z. (2019). Probiotic and selenium co-supplementation, and the effects on clinical, metabolic and genetic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, controlled trial. *Clinical Nutrition*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30642737/>
- Thornalley, P. J., Babaei-Jadidi, R., Al Ali, H., Rabbani, N., Antonysunil, A., Larkin, J., Ahmed, A., Rayman, G., & Bodmer, C. W. (2007). High prevalence of low plasma

- thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia*, 50(10), 2164–2170. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0771-4>
- Trasino, S. E., Benoit, Y. D., & Gudas, L. J. (2015). Vitamin a deficiency causes hyperglycemia and loss of pancreatic β -cell mass. *Journal of Biological Chemistry*, 290(3), 1456–1473. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.616763>
- Trevizol, J. S., Buzalaf, N. R., Dionizio, A., Delgado, A. Q., Cestari, T. M., Bosqueiro, J. R., Magalhães, A. C., & Buzalaf, M. A. R. (2020). Effects of low-level fluoride exposure on glucose homeostasis in female NOD mice. *Chemosphere*, 254. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.126602>
- Wang, J., Um, P., Dickerman, B. A., & Liu, J. (2018). Zinc, magnesium, selenium and depression: A review of the evidence, potential mechanisms and implications. *Nutrients*, 10(5), 1–19. <https://doi.org/10.3390/nu10050584>
- Weersma, R. K., Zhernakova, A., & Fu, J. (2020). Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut*, 69(8), 1510–1519. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320204>
- Yina, J., Wanga, X., Lia, S., Zhua, Y., Chena, S., Lia, P., Luo, C., Huang, Y., Lia, X., Hua, X., Yanga, W., Baod, W., Shana, Z., & Liegang Liua. (2019). Interactions between plasma copper concentrations and SOD1 gene polymorphism for impaired glucose regulation and type 2 diabetes. *Redox Biology*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231718309091?via%3Dihub>
- Yoshii, K., Hosomi, K., Sawane, K., & Kunisawa, J. (2019). Metabolism of Dietary and Microbial Vitamin B Family in the Regulation of Host Immunity. *Frontiers in Nutrition*, 6(April), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00048>
- Zhang, Q., Sun, X., Xiao, X., Zheng, J., Li, M., Yu, M., Ping, F., Wang, Z., Qi, C., Wang, T., & Wang, X. (2016). Maternal chromium restriction leads to glucose metabolism imbalance in mice offspring through insulin signaling and wnt signaling pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(10), 1–14. <https://doi.org/10.3390/ijms17101767>
- Zhao, F., Pan, D., Wang, N., Xia, H., Zhang, H., & Wang, S. (2022). Effect of Chromium Supplementation on Blood Glucose and Lipid Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus : a Systematic Review and Meta-analysis. *Biological Trace Element Research*, 200, 516–525.
- Zhou, Y., Zhu, H., Qi, Y., Wu, C., Zhang, J., Shao, L., Tan, J., & Chen, D. (2019). Absorption and Distribution of Selenium Following Oral Administration of Selenium-Enriched *Bifidobacterium longum* DD98, Selenized Yeast, or Sodium Selenite in Rats. *Biological Trace Element Research*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s12011-010-8653-x>