

RELAÇÃO DA SÍNDROME DE LEAKY GUT E SÍNDROME METABÓLICA

RELATIONSHIP OF LEAKY GUT SYNDROME AND METABOLIC SYNDROME

Gilce Helena Vaz Tolloto¹

Laiz Saragiotto²

Resumo: A Síndrome de Leaky gut é caracterizada pelo aumento da permeabilidade intestinal, translocação de compostos tais como toxinas, lipopolissacarídeos e bactérias da microbiota intestinal envolvendo processos pró inflamatórios, alterações metabólicas e desequilíbrio da homeostase dos lípidos e glicídeos. Pesquisas recentes relacionam o aumento da permeabilidade intestinal à Síndrome metabólica, que é caracterizada principalmente pela resistência à insulina, obesidade abdominal, distúrbios de lípidos, processos pró trombóticos e pró inflamatórios. **Objetivo:** analisar os mecanismos fisiopatológicos e os fatores envolvidos na relação da Síndrome de Leaky gut e a Síndrome metabólica. **Método:** Revisão bibliográfica incluiu dados de 113 artigos científicos publicados entre 2014 e 2021 nas bases de

1 Médica, pós-graduada em endocrinologia, mestre e doutoranda em Psicologia Clínica pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo.

2 Nutricionista e mestre em Ciências da Saúde pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas.



dados Medline/Pubmed, Scielo e Lilacs. Foram selecionados 50 artigos acadêmicos originais, escritos na língua inglesa, que foram analisados de acordo com o ano de publicação, método de avaliação, objetivos e principais resultados. Resultados e discussão: O aumento da permeabilidade intestinal e a alteração da microbiota intestinal envolveram processos inflamatórios, lipêmicos, alterações na homeostase da glicose e na secreção de peptídeos enteroendócrinos entre eles GLUT2 e GLP-1 evidenciando forte relação nos mecanismos fisiopatológicos na Síndrome de LeakyGut e Síndrome metabólica. Apesar dos raros estudos em humanos, há intensa inter-relação entre microbiota, alteração da permeabilidade intestinal na Síndrome de Leaky Gut e na Síndrome Metabólica.

Palavras- chave: Obesidade, Diabetes, Microbiota intestinal, Síndrome de Leaky Gut, Síndrome Metabólica.

Abstract: Leaky gut syndrome is characterized by increased intestinal permeability, translocation of compounds such as toxins, lipopolysaccharides and bacteria from the intestinal microbiota involving pro-inflammatory processes, metabolic changes, and imbalance of lipid and lipid homeostasis. Recent research has related increased intestinal permeability to metabolic syndrome, which is characterized mainly by insulin resistance, abdominal obesity, lipid disorders, pro-thrombotic and pro-inflammatory processes. The objective of this study is to analyze through the literature review the pathophysiological mechanisms and factors involved in the relationship of



Leaky gut syndrome and metabolic syndrome. The research included 113 scientific articles published between 2014 and 2021 in Medline/Pubmed, Scielo and Lilacs databases. Were selected, fifty original academic articles, written in English, which were analyzed according to the year of publication, evaluation method, objectives and main results. The increase in intestinal permeability and alteration of the intestinal microbiota involved inflammatory, lipidic processes, alterations in glucose homeostasis and secretion of enteroendocrine peptides among them GLUT2 and GLP-1 evidencing a strong relationship in pathophysiological mechanisms in Leaky Gut syndrome and metabolic syndrome. Even studies in humans is rare, there is an intense interrelationship between microbiota, altered intestinal permeability in Leaky Gut Syndro-

me and Metabolic Syndrome.

Keywords: Obesity, Diabetes, Intestinal Microbiota, Leaky Gut Syndrome, Metabolic Syndrome.

INTRODUÇÃO

Às células epiteliais do trato gastrointestinal participam da proteção, absorção de nutrientes, constituindo uma barreira que é composta por junções estreitas, conferindo a capacidade permeativa do intestino, e uma camada produtora de muco. Quando essas junções são agredidas por fatores tais como imunológicos, citocinas, dietas ricas em açúcares e pobres em fibras e por agentes patógenos, elas perdem a sua capacidade de selecionar o conteúdo intestinal e, assim, desenvolve a Síndrome do Intestino Permeável, denominada na língua inglesa Leaky Gut.



Esta disfunção da permeabilidade intestinal pode possibilitar a translocação de compostos que podem comprometer o metabolismo e induzir processos pró-inflamatórios sistêmicos, levando ao desenvolvimento de doenças

crônicas, entre elas, Diabetes, Obesidade abdominal e riscos cardiovasculares. Para compreensão desse processo faremos uma breve revisão da constituição da barreira intestinal.

Breve considerações histológicas da Barreira Intestinal

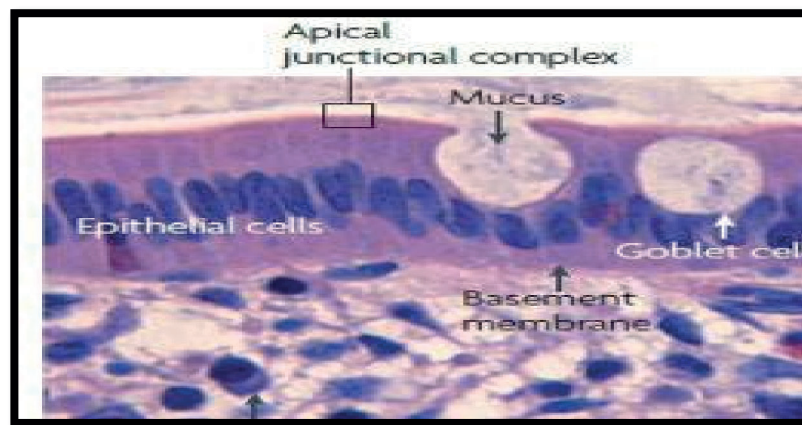


Figura 1

A barreira intestinal constitui em uma estrutura dinâmica que interage e responde a vários estímulos. É composta por vários elementos entre eles o lúmen, a camada de água e a camada mucosa (Figura 2). No lúmen, há degradação de bactérias

e antígenos pela bile, ácido gástrico, suco pancreático e bactérias comensais que inibem a colonização de agentes patogênicos pela produção de substâncias antimicrobianas. A camada de água (glicocálice) e a camada mucosa impedem a adesão bacteriana



pela secreção de imunoglobulina A (IgA). As células epiteliais, conectadas por complexos juncionais apicais, têm a capacidade de transportar o conteúdo luminal,

mas também reagem a estímulos nocivos pela secreção de cloreto e peptídeos antimicrobianos.

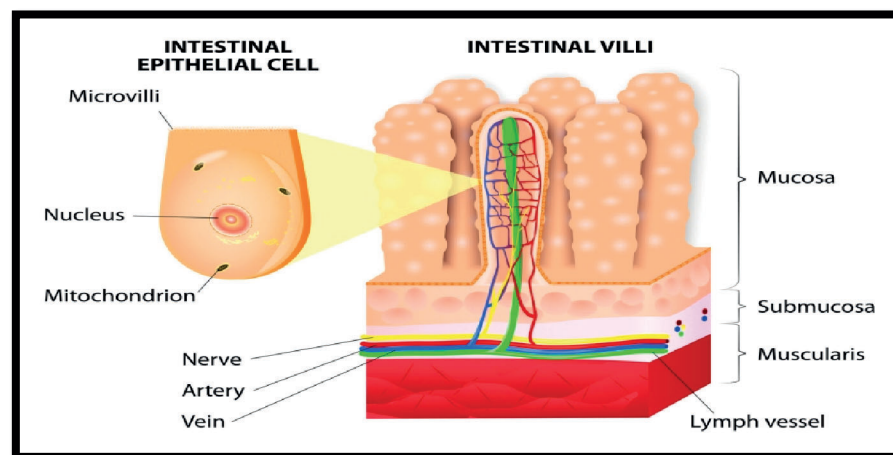


Figura 2

As células de Paneth na camada epitelial, onde são mais numerosas nas criptas, também produzem grandes quantidades de peptídeos e proteínas quando expostas a bactérias Gram positivas e negativas ou produtos bacterianos como os lipopolissacarídeos. Além do epitélio, a lâmina própria é responsável parcialmente pela imunidade inata e

adquirida, secretando IgA, citocinas, quimiocinas e proteases de mastócitos. (Figura3).

Há também a participação de mecanismos endócrinos e secretomotores mediados pelo sistema nervoso entérico que resultam em motilidade propulsiva intestinal (Moreno, et al.; 2012). Alguns dos transmissores importantes são a serotonina, histami-



na e os canabinóides.

A camada mucosa consiste em dois componentes: uma camada interna firmemente aderente onde as bactérias são esparsas e os peptídeos secretados são protetores com funções antibacterianas (por exemplo, defensinas, lisozima); e uma camada externa mais espessa e pouco aderente onde as bactérias e produtos bacterianos são abundantes. A camada mucosa é mais espessa no cólon do que no intes-

tino delgado e pode atingir uma profundidade de mais de 800 microns, que não é muito menor do que a altura de uma vilosidade inteira (intervalo de 500-1600 microns). Há variação regional na barreira ao longo do intestino; no intestino delgado, o tamanho dos poros aumenta de 4-5 Å na ponta das vilosidades para mais de 20 Å na base da cripta. Além disso, a barreira intestinal impacta na microbiota (Uhde, et al.; 2016).

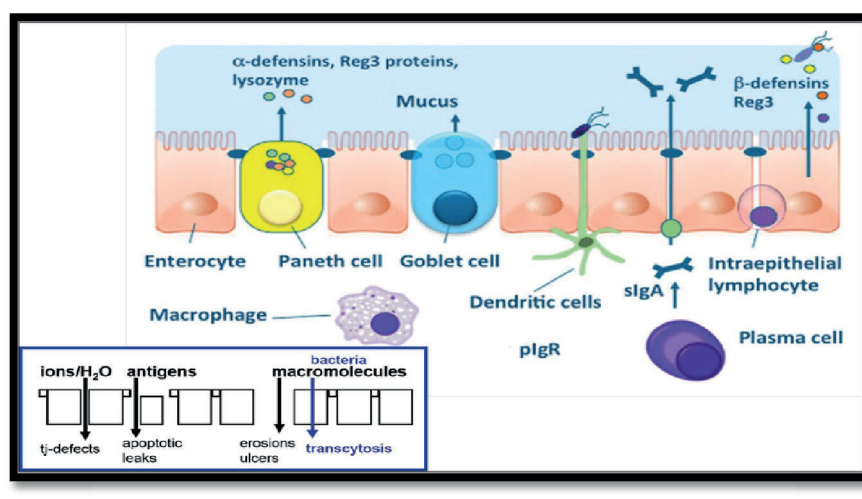


Figura 3



Está claro que doenças inflamatórias ou ulcerativas resultam em função anormal da barreira intestinal. No entanto, este não é o foco da pesquisa associada ao intestino permeável. A função de barreira anormal é bem descrita para condições tais como doença inflamatória intestinal, bem como em parentes de primeiro grau de pacientes com DM II, (Jayashree, et al.; 2014; Buhner, et al.; 2006), doença celíaca e sensibilidade ao glúten sem doença celíaca manifesta em pacientes com HLA-DQ2 /8 (genótipo associado à doença celíaca, (Vazquez, et al.; 2013; Wu, et al.; 2017) doença do enxerto intestinal versus hospedeiro, infecções e infestações entéricas e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV/AIDs) (Vazquez, et al.; 2013). Há também extensa literatura (Camille-

ri, et al.; 2012) documentando a permeabilidade intestinal anormal na síndrome do intestino irritável. Estudos longitudinais em pacientes com Doença de Crohn sugerem que o aumento da permeabilidade intestinal precedeu a recaída da doença de Crohn, (D’Inca, et al.; 1999) sugerindo a patogênese da inflamação intestinal o aumento da permeabilidade intestinal, podendo ser um fator relevante na determinação dos sintomas.

MÉTODO

Nessa pesquisa foram selecionados 83 artigos relacionados ao tema da Síndrome de leaky Gut e 30 artigos relacionados com a Síndrome metabólica, no total de 113 artigos.

Foram excluídos 63 artigos relacionados a várias outras doenças não gastrointestinais



associadas ao intestino com aumento da permeabilidade, porém com base em dados limitados (Uhde, et al.; 2016; Odewald, et al.; 2013) incluindo asma, doença de Parkinson, esclerose múltipla, eczema, psoríase, esofagite eosinofílica, enteropatia ambiental, kwashiorkor, fibromialgia, síndrome da fadiga crônica, cirrose alcoólica, pancreatite e artrite reumatóide. Os artigos encontrados sofreram vários vieses que interferiram nas análises e conclusões, assim como sofreram inúmeros erros metodológicos que comprometeram a análise criteriosa da pesquisa, não sendo portanto incluído nessa revisão bibliográfica. Portanto os artigos eleitos para essa pesquisa foram 50 artigos sobre o tema estudado, respeitando os critérios e rigor científico.

Principais mecanismos fisiopa-

tológicos envolvidos na relação da Síndrome de Leaky Gut e Síndrome metabólica.

Há evidências que pode haver expressão alterada de mecanismos de transporte celular que podem levar à disfunção da barreira intercelular e inflamação pelo aumento da permeabilidade transcelular sem apoptose ou ulceração intestinal (Figura 4). Nas pesquisas usando modelos de camundongos com obesidade e diabetes, observou o desequilíbrio da homeostase da glicose. A hiperglicemia impulsionou a permeabilidade da barreira intestinal através da reprogramação transcricional dependente do transportador de glicose (GLUT2) do epitélio intestinal, alterando a integridade da junção apertada e de aderência das células (Thaiss, et al.; 2018).

Esses achados foram



demonstrados pela redução da expressão de ZO-1 e aumento do isotiocianato de fluoresceína a (FITC) no soro após administração oral, indicando aumento da permeabilidade intestinal, bem como aumento da corrente de curto-circuito medida através da

camada epitelial em câmaras de Ussing. Houve também aumento de bactérias intestinais em locais sistêmicos. Experimentos de controle mostraram que esses efeitos eram devidos a hiperglicemia e não a obesidade ou alterações na sinalização da leptina.

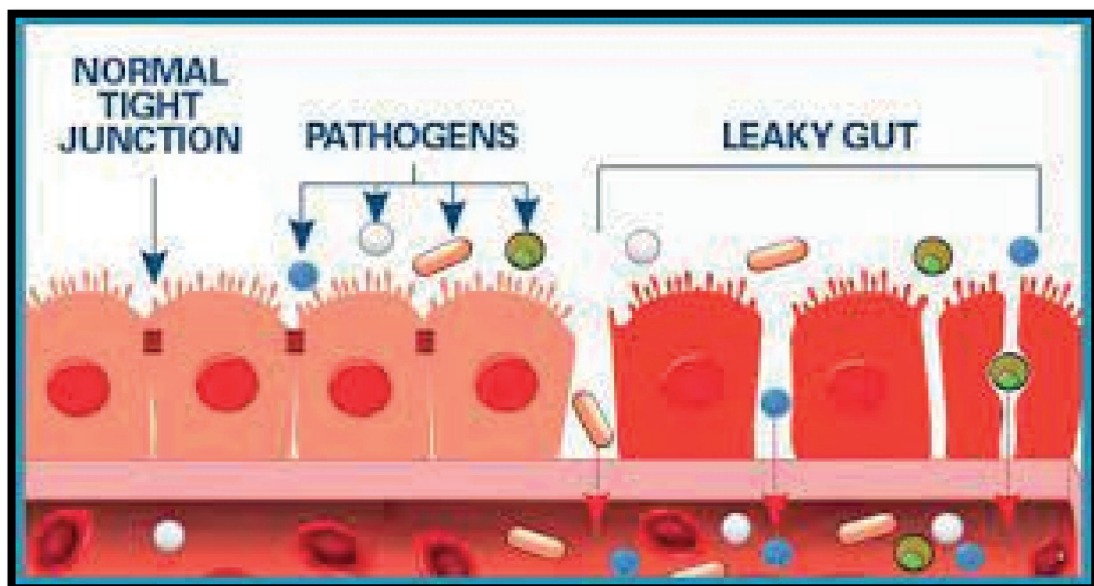


Figura 4

Microbiota intestinal

A microbiota intestinal é a maior e mais variada comunidade de micro-organismos do nosso corpo. Estima-se que 70%

de todas as células do sistema imune estão ligadas ao trato gastrointestinal.

O desequilíbrio da microbiota pode ser causado por fatores tais como substâncias tó-



xicas derivadas da dieta; ação de alguns medicamentos, tais como o Ácido Acetil Salicílico (Briggs, G. Nathan, SilvaC. Breno, Godoy A. Letícia, Schoonmaker, John, et al.; 2021) Essas substâncias podem ultrapassar a barreira intestinal e desencadear uma resposta inflamatória no intestino, que ao longo do tempo poderá gerar aumento da permeabilidade intestinal.

As pesquisas recentes demonstram diversos efeitos de bactérias e seus produtos na estrutura ou função da barreira intestinal. Assim, as Bifidobactérias aumentam a função de barreira na enterocolite necrosante experimental em camundongos, (Alexander, et al.; 2004) a levedura *S. boulardii* tem efeitos benéficos na microbiota intestinal alterada. Outras alterações da microbiota intestinal em diferentes patologias, (Kim, et al.; 2017)

e diferentes cepas de *E. coli* têm efeitos opostos sobre a barreira. A bactéria *E. Coli*, por exemplo, estimula a proteína TJ ZO-2; (Brouwner- Broslma, et al.; 2018; Shen, et al.; 2006) enquanto que, a bactéria translocadora prototípica, *E. coli* cepa , aumenta a permeabilidade (Obika, et al.; 2012). Produtos das bactérias, tais como ácidos graxos de cadeia curta produzidos por fermentação bacteriana protegem contra bactérias patogênicas e podem aumentar a função de defesa na barreira intestinal.(Ilan, et al.; 2012; FID, 2006). (Figura 5).



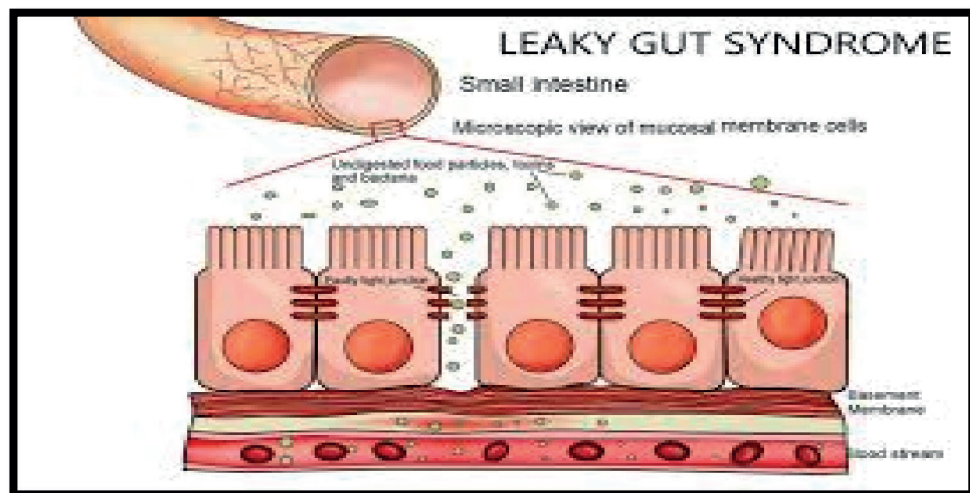


Figura 5

Muco, aminoácidos Serina, Treonina, Prolina e peptídeos anti bacterianos

Outra pesquisa demonstrou que o muco secretado pelas células caliciformes é a primeira defesa na barreira, impedindo que antígenos, toxinas e bactérias entrem em contato direto com as células epiteliais. Os elementos da camada mucosa são proteínas mucinas altamente glicosiladas com um núcleo proteico central abundante em resíduos de aminoácidos, serina (Ser),

treonina (Thr) e prolina (Pro)) e O-glicosilação com hexoses e hexosaminas orientadas quase perpendicularmente ao núcleo da proteína, formando uma barreira semelhante ao muco que recobre o epitélio intestinal (Van, et al.; 2013).

Outro estudo demonstrou que tanto no intestino delgado quanto no intestino grosso, a mucina (MUC2) é a proteína do muco mais abundante secretada pelas células caliciformes. As células epiteliais intestinais (IECs) também expressam mucina



nas trans membranas (MUC1, MUC3, MUC4, MUC12, MUC13 e MUC17) que permanecem ligadas à superfície apical e formam o glicocálice junto com os glicolipídios. Outras proteínas importantes do muco secretadas pelas células caliciformes são os reguladores do canal de cloreto, ativado por cálcio-1 (CLCA1), a proteína de ligação à globulina Fc (FCGBP) que se liga as proteínas do muco, a proteína 16 do grânulo de zimogênio (ZG16, se liga a organismos Gram+) e anticorpos, especialmente IgA. O muco secretado mistura-se com as secreções das células de Paneth contendo peptídeos antibacterianos, lisozima, deletados em tumores cerebrais malignos 1 (DMBT1), e também MUC2 (Van Hemert, et al.; 2013).

Reguladores imunológicos: proteínas antimicrobianas (AMPs)

e IgA

Outros três estudos demonstraram os reguladores imunológicos, como proteínas antimicrobianas (AMPs) e moléculas de IgA, sendo liberados no muco em um gradiente do epitélio para o lúmen, reforçando assim a defesa contra os micróbios luminais (Moreira, et al.; 2012). A composição da camada de muco pode afetar a microbiota no intestino, enquanto a microbiota também determina as propriedades do muco (Laugerette, 2014). Outra pesquisa demonstra que Camundongos knock-out Muc2 desenvolveram colite espontaneamente, não apresentando processo infeccioso associado. (Jiang, et al.; 2014).

Substâncias surfactantes e Sais biliares



As substâncias surfactantes, incluindo sais biliares, induzem a secreção de muco (Barcelo, et al.; 2001), formando uma barreira com compostos hidrofílicos e lipofílicos as quais tem um papel na proteção da barreira intestinal. (Meaney, et al.; 1999). A alteração da secreção de muco é o princípio do dano epitelial, que leva à secreção colônica pelos ácidos biliares secretagogos, ácido quenodesoxicólico (Cammilleri, et al.; 1980; Lewin, et al.; 1979) e ácido desoxicólico, (Rampton, et al.; 1981; Breuer, et al.; 1983) e esses efeitos podem ser parcialmente inibidos pelas prostaglandinas. A prostaglandina E2 intra-arterial (PGE2) evoca a secreção de muco intestinal, (Plaisancié, et al.; 1997) e PGE2 reverte a enteropatia de AINEs, em parte, induzindo a secreção de muco (Takeuchi, et al.; 2014).

Histamina, tirosina, serotonina e o sistema nervoso enteroendócrino

Outros secretagogos de células caliciformes são agonistas colinérgicos, tais como a histamina, o peptídeo tirosina e serotonina. O sistema nervoso entérico, células enteroendócrinas e as células imunes estão na mediação da liberação de muco colônico (Plaisancié, et al.; 1998). A inibição colinérgica da secreção de mucina com atropina intra-arterial reduziu o dano epitelial e a secreção de fluido secundário, a quenodesoxicolato de sódio no cólon de coelho in vivo (Cammilleri, et al.; 1982).

Emulsificantes dietéticos e aditivos alimentares sintéticos

Outros estudos demonstram o importante papel dos



emulsificantes dietéticos, assim como dos ácidos biliares que são moléculas hidrofílicas e lipofílicas que mantêm moléculas de gordura em suspensão líquida e componentes hidrossolúveis em ambiente hidrofóbico. Os emulsificantes dietéticos interagem com as secreções de muco endógeno que revestem as superfícies luminais do trato intestinal e podem comprometer a capacidade do muco humano de prevenir o contato entre microorganismos e células epiteliais intestinais (Glade, et al.; 2016). Numerosos aditivos alimentares surfactantes sintéticos (aniônicos, catiônicos ou não iônicos) são usados na indústria alimentícia [como mono e diglicerídeos ou ésteres de ácidos graxos (E471, E473, E475)], (Csáki, et al.; 2011; Groh, et al.; 2017), sendo que alguns deles demonstraram aumentar a permeabilidade intestinal por meio

de mecanismos paracelulares e/ou transcelulares, e também demonstraram inibir a glicoproteína P ou ter atividade mucolítica, como os dois emulsificantes, carboximetilcelulose (CMC) e polisorbato 80 (Interpolação) (Lock, et al.; 2018).

Além disso, com base nas características gerais dos surfactantes, pode-se prever que eles diminuem a capacidade hidrofóbica da camada de muco, e também podem estar associadas ao aumento da permeabilidade intestinal (Csáki, et al.; 2011). Os emulsificantes dietéticos podem interagir com a microbiota intestinal e muco alterando a espessura e promover colite em camundongos knock-out para Il10 e Tlr5, que estão predispostos ao desenvolvimento de colite espontânea (Chassaing, et al.; 2015) e aumentar a translocação de *E. coli* através das células epiteliais



intestinais (Roberts, et al.; 2010).

Aumento da Permeabilidade intestinal e Síndrome metabólica

Outra pesquisa relacionou a associação do aumento da permeabilidade intestinal com adiposidade visceral e acúmulo de gordura no fígado, ambos intimamente relacionados a outros distúrbios metabólicos, incluindo resistência à insulina e níveis elevados de colesterol de baixa densidade (LDL), triglicerídeos e baixos níveis de HDL. Isso sugere que um “intestino permeável” pode desempenhar um papel direto ou indireto no desenvolvimento de distúrbios metabólicos relacionados à Síndrome metabólica (Scarpellini, et al.; 2014).

A sinalização enterorrenal tem sido sugerida como envolvida na fisiopatologia da

hipertensão e quilomícrons ricos em triglicerídeos pós-prandiais; além disso, o metabolismo do colesterol intestinal provavelmente contribui para a aterosclerose. É provável que, no futuro, a síndrome metabólica seja tratada de acordo com novos princípios farmacológicos que interfiram na funcionalidade gastrointestinal (L Fändriks, et al.; 2017).

Vários estudos com camundongos mostram que a microbiota intestinal influencia o perfil metabólico. Existe relação bem clara entre a composição da microbiota e o risco de obesidade, DM2 e síndrome metabólica. Em um estudo foi realizado transplante de fezes em camundongos. Quando camundongos magros ou completamente livres de microrganismos recebiam, em seus intestinos, fezes (e, consequentemente, microbiota) de camundongos obesos, eles engor-



davam. Ao contrário, os obesos que recebiam transplante de camundongos magros emagreciam. (Kang, et al.; 2017).

A obesidade é multifatorial, mas a microbiota intestinal poderia ser um importante fator de risco, apesar dos mecanismos não serem bem conhecidos.

GLUT2 e o aumento da Permeabilidade intestinal

Há evidências que podem haver expressão alterada dos mecanismos de transporte celular que podem levar à disfunção da barreira intercelular e inflamação pelo aumento da permeabilidade transcelular sem apoptose ou ulceração intestinal. Nas pesquisas usando modelos de camundongos com obesidade e diabetes, observou o desequilíbrio da homeostase da glicose. A hiperglicemia impulsionou a permeabilidade

da barreira intestinal através da reprogramação transcricional dependente do transportador de glicose (GLUT2) do epitélio intestinal, alterando a integridade da junção apertada e de aderência das células (Thaiss, et al.; 2018). Esses achados foram demonstrados pela redução da expressão de ZO-1 e aumento do isotiocianato de fluoresceína a (FITC) no soro após administração oral, indicando aumento da permeabilidade intestinal, bem como aumento da corrente de curto-circuito medida através da camada epitelial em câmaras de Ussing. Houve também aumento de bactérias intestinais em locais sistêmicos. Experimentos de controle mostraram que esses efeitos eram devidos à hiperglicemia e não à obesidade ou alterações na sinalização da leptina.

Permeabilidade intestinal e



GLP1

As incretinas são hormônios produzidos pelas células enteroendócrinas (célula L) do intestino, que atuam no pâncreas estimulando a secreção de insulina. O GLP-1 (peptídeo -1 seme-

lhante ao glucagon) é o principal representante desses hormônios.

O GLP-1 tem várias funções, tais como controlar o apetite, regular o trânsito intestinal, bem como a proliferação de células β e a secreção de insulina no pâncreas (Figura 8).

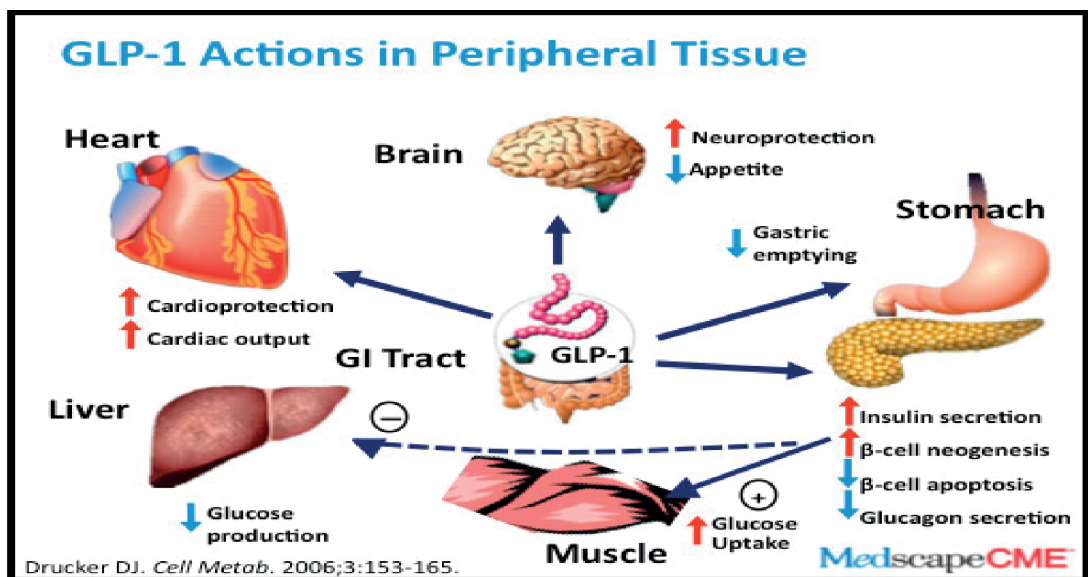


Figura 8

Nas pesquisas em camundongos observou-se altos níveis de GLP-1. Considerando que a maior densidade de células L que expressam GLP-1 é encontrada no cólon (Eissele, et al.;

1992) e que os nutrientes atingem o cólon muito mais tarde do que ocorre o pico de insulina, sendo portanto provável que o GLP-1 colônico tenha outra função.

Especificamente, foi



demonstrado que a dieta com o consumo limitado de gorduras saturadas, ácidos graxos e baixo índice glicêmico normalizou os níveis de GLP-1 e acelerou o trânsito intestinal, ressaltando o papel do GLP-1 no trânsito intestinal e (Wichmann, et al.; 2013) regularizando a microbiota intestinal. Além disso, as bactérias intestinais contribuem para a produção de ácidos biliares secundários, expresso em célu-

las L no intestino, e aumentam a secreção de GLP-1 (Katsuma, et al.; 2005). O desvio da bile para o íleo (como visto na derivação gástrica em Y de Roux) levou à melhora independente do peso, da glicemia concomitantemente associada ao aumento dos níveis de GLP-1, bem como níveis de *Akkermansia muciniphila* no intestino (Albaugh, et al.; 2019) (Figura 9).

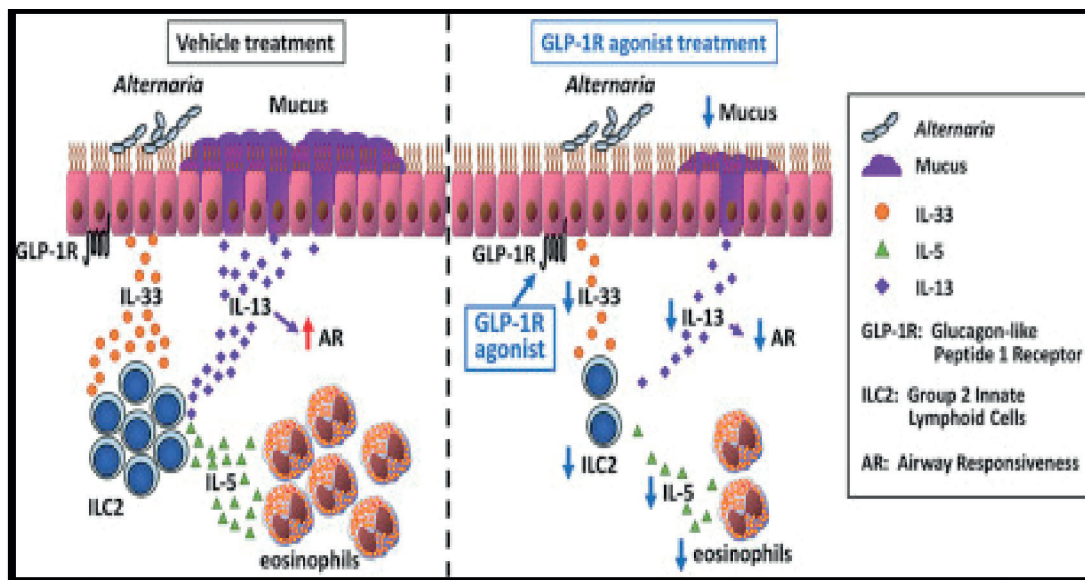


Figura 9



Embora os agonistas do receptor de GLP-1 mostrem efeitos promissores para a saúde em DM2, uma falta de resposta idiossincrática foi evidenciada em alguns pacientes, sugerindo resistência ao GLP-1 de origens obscuras. Grasset et al. identificaram um conjunto de bactérias no íleo (Clostridiales, Bacteroidales, Burkholderiales, que prejudicavam o eixo intestino-cérebro ativado por GLP-1, afetando o esvaziamento gástrico e a secreção de insulina (Grasset, et al.; 2017).

Em outro estudo, o metabólito de triptofano indol, derivado da microbiota intestinal, levou a um aumento da produção de GLP-1, que cessou após exposição prolongada ao metabólito, apoiando o papel do microbioma na modulação da função das células L e, portanto, conectando as respostas do hospedeiro

ao ambiente (Chimerel, et al.; 2014). O GLP-2, por outro lado, demonstrou melhorar a função epitelial intestinal, melhorando a função de barreira e aumentando a regeneração das células epiteliais (Drucker, et al.; 1996). Os agonistas de GLP-2 foram subseqüentemente usados para aumentar a superfície de reabsorção em condições como a síndrome do intestino curto. O tratamento prebiótico de camundongos ob/ob reduziu os níveis de LPS e melhorou a barreira intestinal, e foi associado ao aumento de Bifidobacteria e Lactobacillus e demonstrou ser dependente de GLP-2 (Cani, et al.; 2009). No entanto, a relação entre microbiota e tolerância à glicose não é unilateral. Thais et al. demonstraram que a hiperglicemia aumenta a permeabilidade intestinal via glicotoxicidade, alterando a integridade da junção estreita e leva



a um influxo de produtos microbianos na circulação sistêmica e aumento da disseminação da infecção entérica levando a um estado de hiperglicemia e comprometimento da barreira intestinal e inflamação (Thaiss, et al.; 2018).

Diagnóstico

Marcadores do aumento da Permeabilidade intestinal e Síndrome Metabólica

Vários biomarcadores indicaram a translocação e a permeabilidade bacteriana. Foi relatado níveis circulatórios aumentados da Zonulina (um marcador de permeabilidade intestinal aumentada), LPS em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (Jayashree, et al.; 2014). Nosso sistema imunológico reconhece imediatamente a invasão bacteriana e inicia a neutralização da

toxicidade do LPS. (Figura 10). Anticorpos séricos IgG, IgA e IgM endotoxin-core são marcadores conhecidos de exposição à endotoxina (Uhde, et al.; 2016). A proteína de ligação a lipopolissacarídeos (LBP), uma proteína de fase aguda secretada principalmente pelo fígado, modula a resposta imune induzida por LPS. A proteína bactericida que aumenta a permeabilidade intestinal (BPI) produzida por neutrófilos foi relatada como exibindo atividade antimicrobiana e foi identificada como uma proteína neutralizadora de LPS (Alexander, et al.; 2004). O CD14 solúvel (sCD14) é considerado um marcador de ativação de monócitos. O LPS ligado ao CD14 é transferido para o complexo TLR4/MD2, seguido da ativação da via de sinalização NF-kB e da produção de citocinas inflamatórias responsáveis pela ativação do sistema imune



inato (Kim, et al.; 2017).

A zonulina foi substancialmente associada a Síndrome metabólica, incluindo uma relação significativa com a PCR. As pesquisas demonstraram que os níveis de zonulina foram associados ao aumento do risco de sobrepeso, obesidade e hiperlipidemia (Ohlsson, et al.; 2017). Além

disso, a potencial ligação entre zonulina e PCR é apoiada pelos achados de van Hemert et al., que relataram uma redução nos níveis de zonulina e PCR após uma melhora na barreira intestinal consequente a uma intervenção probiótica (Van Hemert, et al.; 2013).

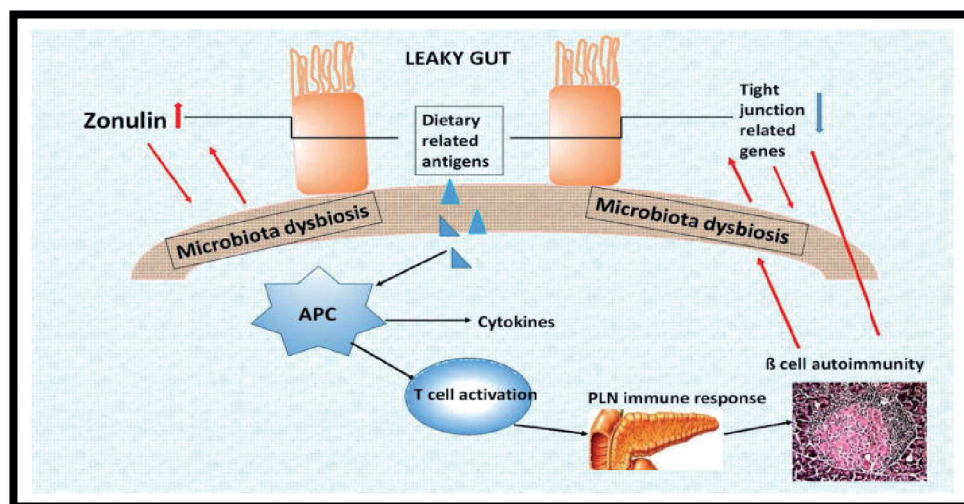


Figura 10

Os achados do aumento da permeabilidade intestinal foram demonstrados pela redução da expressão da zonulina e do aumento do isotiocianato de fluoresceína (FITC) no soro após

administração oral, indicando aumento da permeabilidade intestinal.

Microbiota intestinal



Estudos evidenciavam que o trato gastrointestinal de recém-nascidos era estéril no útero e que a primeira colonização e iniciação da microbiota intestinal ocorria durante o processo de parto. No entanto, estudos recentes tem demonstrado a presença de microrganismos na placenta, líquido amniótico e cordão umbilical, demonstrando que a formação das colônias de bactérias benéficas e/ou malélicas é iniciada ainda durante a gestação.

Estudos demonstraram ainda que a forma de nascimento não tem grande influência sobre o perfil de microrganismos no trato intestinal do recém-nascido, prevalecendo o padrão de microbiota materno. Vários são os estudos constando a presença de bactérias das espécies lactobacilos, bifidobactérias, enterococos e clostrídios, tanto no útero, na placenta, quanto no líquido am-

niótico de gestantes e em recém-nascidos. Por este motivo, o tipo de parto não é o principal fator na composição da microbiota intestinal do recém-nascido. O processo de parto expõe recém-nascidos a uma ampla gama de microrganismos que também contribuem para a colonização da microbiota intestinal, mas a principal diferença na microbiota de um recém-nascido de parto normal e por cesariana é na microbiota cutânea (Barreto, et al.;2018).

A microbiota intestinal da criança muda ao longo do primeiro ano de vida e, posteriormente, em resposta a fatores externos, como dieta e uso de antibióticos, o estado de amamentação, desmame e a introdução sucessiva de diferentes tipos de alimentos. Estas condições modificarão a microbiota intestinal infantil e o sistema imunológico,



razão pela qual a gestante deve se preocupar com um adequado funcionamento intestinal (Barreto, et al.; 2018).

O microbioma intestinal em humanos apresenta aproximadamente 100 trilhões de bactérias, sendo composta por mais de 90% de bactérias dos filos Bacteroidetes e Firmicutes (Andrade, et al.; 2015), sendo assim o gênero Bacteroides é o mais constante no cólon, seguido do Lactobacillus, do Staphylococcus, da família Enterobacteriaceae, do gênero Streptococcus e do Clostridium (Carvalho, 2017) (Figura 11).

Elas contribuem de forma geral no metabolismo humano apresentando uma importante função em converter alimentos em energia e nutrientes. Essas bactérias estão envolvidas na obesidade, nas doenças inflamatórias intestinais (DII), doenças

autoimunes, diabetes, doenças cardiovasculares, síndrome metabólica e doenças neurológicas (Oliveira; Hammes, 2016). Um fator importante nos indivíduos obesos é quando ocorre um desequilíbrio das bactérias dos filos Bacteroidetes e Firmicutes, ocorrendo alterações metabólicas, resistência à insulina e maior absorção de polissacarídeos não digeríveis. A atividade metabólica destes microbióticos facilitam a extração e o armazenamento das calorias ingeridas, então com a resistência insulínica e com o aumento de calorias extraídas dos alimentos, essas energias são armazenadas no tecido adiposo, resultando-se em um ganho de peso (Santos; Ricci, 2016).

O número de Bacteroidetes em obesos é menor do que em pessoas magras, já o número de bactérias do filo Firmicutes são mais elevados (Pistelli,



Costa.; 2010). Estudos associam a obesidade com disbiose da microbiota, em que as bactérias patogênicas tem o domínio sobre as bactérias benéficas, modificando desta forma a absorção de nutrientes no intestino, promovendo o aumento de gordura e peso corporal (Alvarez; Peña, Acosta, 2010). Os estudos e os dados sobre a obesidade, evidenciam que é necessário uma prevenção e manejo urgente da mesma. Uma considerável questão que tem sido levantada nos últimos anos é a ligação entre a obesidade e a composição juntamente com funcionalidade da microbiota intestinal (Oliveira, et al.; 2017). As bactérias desempenham um papel fundamental no surgimento das doenças inflamatórias intestinais crônicas. Segundo estudos, várias bactérias e vírus foram propostos como agentes etiológicos dessas doenças, que

contribuem para um distúrbio na microbiota intestinal, incluindo entre as bactérias, o *Mycobacterium paratuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica* e a *Escherichia coli*, mas nenhuma comprovação foi constatada. Porém há evidências que sugerem que a atividade inflamatória crônica intestinal pode ser desencadeada a partir de bactérias pertencentes à microbiota comensal normal, as quais assumem, ainda por meios desconhecidos, uma patologia capaz de ativar o sistema imunológico local (Pinho, 2008).



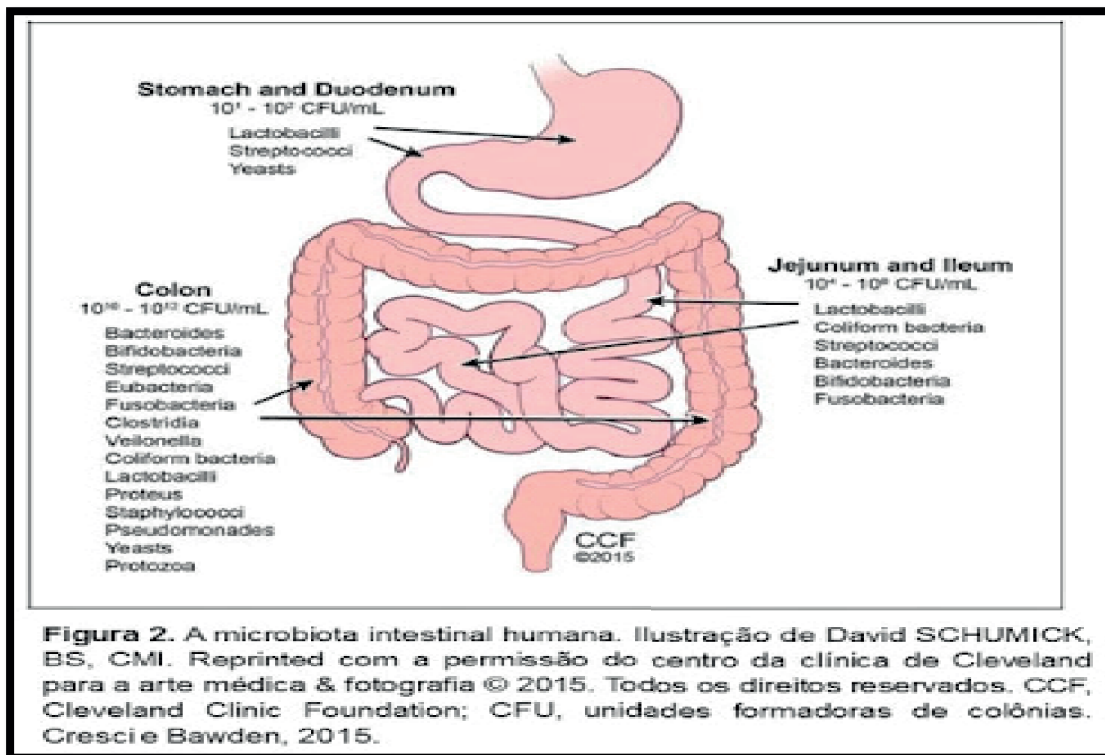


Figura 11

Teste Respiratório da Lactulose

O teste da Lactulose pode demonstrar super crescimento bacteriano (SIBO) (Figura 11). Uma hipótese argumenta que o aumento da produção endógena de etanol por bactérias intestinais (por exemplo, *E. coli*) causado pelo supercrescimento bacteriano do intestino delgado resulta

em aumento da permeabilidade intestinal, translocação bacteriana e inflamação hepática devido às bactérias translocadas ou seus produtos (Zhu, et al.; 2013). Uma hipótese alternativa é que a doença hepática causa uma resposta inflamatória sistêmica que leva ao aumento da permeabilidade intestinal, com translocação bacteriana e dano hepático adicional (Luther, et al.; 2015; Ponziani, et



al.; 2018).

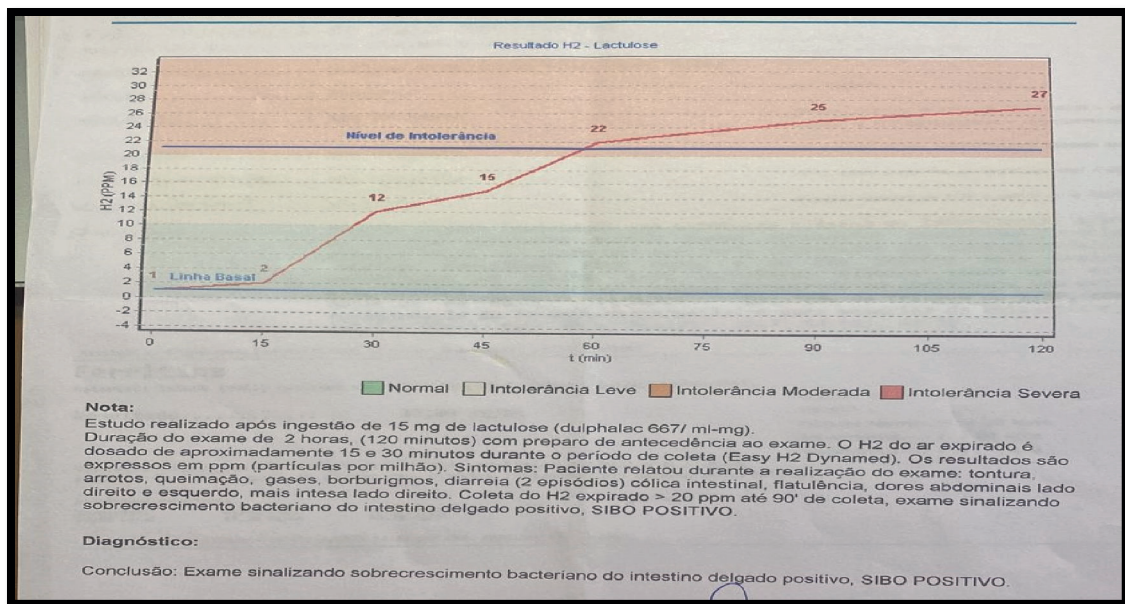


Figura 11

Teste de sacarídeo

A permeabilidade intestinal é mais comumente medida indiretamente em humanos pela excreção urinária fracionada de substâncias ingeridas por via oral que atravessam o epitélio intestinal pela via paracelular, entram na corrente sanguínea e são filtradas pelo glomérulo e excretadas na urina sem reabsorção

ativa no rim (Odenwald, et al.; 2013). A excreção urinária fracionada pode, portanto, ser utilizada como medida indireta da permeabilidade intestinal.

As moléculas comumente usadas são os sacarídeos (Arrieta, et al.; 2006). É importante lembrar que a sacarose só é útil na primeira hora após a ingestão, pois é rapidamente metabolizada (em glicose e frutose)



e, portanto, na melhor das hipóteses, fornece informações sobre a permeabilidade gástrica e duodenal. Além disso, entre esses sacarídeos, a sucralose é a que não é metabolizada pelas bactérias colônicas; da mesma forma, polietilenoglicol (PEG) 400 e cromo radioativo complexado com ácido etileno diamina tetracético (51 Cr-EDTA) não são degradados por bactérias colônicas.

Diagnóstico por endomicroscopia e Impedância endoscópica

Além dos biomarcadores há outros exames com técnicas invasivas como citado no estudo que demonstra medidas endoscópicas das barreiras intestinais em humanos utilizando duas técnicas disponíveis.

Endomicroscopia focal, que mostra vazamentos de fluoresceína administrada por via

intravenosa no lúmen intestinal durante a endoscopia (Fritscher-Ravens, et al.; 2014) (por exemplo, em resposta a alterações associadas a alimentos que agridem a mucosa intestinal de pacientes com a síndrome do intestino irritável, com predominância de diarreia).

Impedância endoscópica da mucosa, na qual um cateter de 2 mm de diâmetro é passado através de um endoscópio e colocado em contato com a mucosa duodenal sob visualização direta, e dois sensores circunferenciais, colocados a 2 mm de distância na mucosa por 0,10s, nos 4 quadrantes do duodeno com um lúmen descomprimido e todo o fluido aspirado (Peters, et al.; 2017). Os estudos de alterações associadas aos alimentos que danificam a mucosa intestinal fornecem algumas evidências de que podem haver alterações de barreira que de



fato apoiar o conceito de aumento da permeabilidade intestinal, desencadeando o “vazamento” transitório do intestino.

RESULTADOS

O papel do intestino na fisiopatologia da obesidade e da diabetes (DM2) e dos marcadores inflamatórios através do aumento da permeabilidade intestinal aumentada assim como a microbiota, tornou-se evidente em vários estudos relatados com o desenvolvimento das doenças metabólicas crônicas e podem ser desencadeadas por um “intestino permeável”, na Síndrome de Leaky gut.

Vários biomarcadores foram reconhecidos para indicar o aumento da permeabilidade intestinal e translocação bacteriana. No entanto, quais desses biomarcadores demonstram a maior

correlação com os parâmetros metabólicos de saúde necessitam de mais pesquisas.

CONCLUSÕES, DISCUSSÕES E NOTA DOS AUTORES

O aumento da permeabilidade não é necessariamente deletério, pois a barreira intestinal constitui em uma estrutura dinâmica que interage e responde há vários estímulos, tais como microbiota intestinal associada à alimentação. Portanto, as orientações nutricionais se tornam importantes visando limitar o consumo de gorduras saturadas e ácidos graxos trans isômeros, os principais envolvidos no aumento da colesterolemia e na barreira intestinal. Outro fator é o alto índice glicêmico que estão relacionadas à resistência insulínica, obesidade e ao aumento da per-



meabilidade intestinal.

Concluimos que se faz necessário o avanço das pesquisas relacionadas aos fatores relacionados ao aumento da permeabilidade intestinal assim como o desenvolvimento de estratégias de intervenções personalizadas, além das dietas, que auxiliem na prevenção e na redução dos riscos e das complicações na Síndrome Metabólica, assim como na integridade da permeabilidade da barreira intestinal na Síndrome de Leaky Gut.

REFERÊNCIAS

Águas M, Garrigues V, Bastida G, et al. Prevalência da síndrome do intestino irritável (SII) em parentes de primeiro grau de pacientes com doença inflamatória intestinal (DII). *Colite de Crohn* 2011; (5) :227-33.

Agwunobi AO, Reid C., Maycock P., Little RA, Carlson GL Resistência à insulina e utilização de substrato na endotoxemia humana. *Journal of Clinical Endocrinology Metab.* 2000; (85) :3770-3778.

Albaugh VL, Banan B., Antoun J., Xiong Y., Guo Y., Ping J., Ali-khan M., Clements BA, Abumrad NN, Flynn CR Papel dos ácidos biliares e GLP-1 na mediação das melhorias metabólicas de Cirurgia Bariátrica. *Gastroenterologia.* 2019; (156) :1041-1051.

Alexander S, Bramson J, Foley R, Xing Z. Proteção contra endotoxemia por transferência de genes mediada por adenovírus de proteína humana bactericida/aumentadora de permeabilidade. *Sangue.* 2004; (103): 93-99.

Amyot J., Semache M., Ferdaou-



ssi M., Fontés G., Poitout V. Os lipopolissacarídeos prejudicam a expressão do gene da insulina em ilhotas isoladas de Langerhans via Toll-Like Receptor-4 e sinalização NF- κ B. PLoS UM. 2012; (7): e36200.

Arrieta MC, Bistritz L, Meddings JB. Alterações na permeabilidade Intestinal. Intestino 2006; (55) :1512-20.

Badman MK, Flier JS O intestino e o equilíbrio energético: aliados viscerais nas guerras da obesidade. Ciência. 2005; (307) :1909-1914.

Balzan S., de Almeida Quadros C., de Cleve R., Zilberstein B., Cecconello I. Translocação bacteriana: Visão geral dos mecanismos e impacto clínico. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2007; (22) :464-471.

Barcelo A, Claustre J, Toumi F, et al. Efeito de sais biliares na secreção de muco colônico em cólon de rato vascularmente perfundido isolado. Digestive Diseases and Sciences 2001; (46) :1223-31.

BARRETO B.A.P Microbioma and probiotics: from gut to mars. Braz J Otorhinolaryngol. v.84, p.1-2, 2018.

Bliss ES, Whiteside E. O Eixo Intestino-Cérebro, a Microbiota Intestinal Humana e Sua Integração no Desenvolvimento da Obesidade. Frente. Fisiol. 2018; (9) :900.

Breuer NF, Rampton DS, Tammar A, et al. Efeito da perfusão colônica com ácidos biliares sulfatados e não sulfatados na estrutura e função da mucosa do rato. Gastroenterologia 1983; (84)



:969-77.

Buhner S, Buning C, Genschel J, et al. Base genética para aumento da permeabilidade intestinal em famílias com doença de Crohn: papel da mutação CARD15 3020insC? *Intestino* 2006; (55) :342-7.

Brouwer-Brolsma EM, Van Lee L, Streppel MT, Sluik D, Van de Wiel AM, de Vries JHM, et al. Estudo Nutrition Questionnaires plus (NQplus), um estudo prospectivo sobre determinantes dietéticos e saúde cardiometabólica em adultos holandeses. *BMJ Aberto*. 2018; (8).

Camilleri M, Lasch K, Zhou W. Síndrome do intestino irritável: métodos, mecanismos e fisiopatologia. A confluência do aumento da permeabilidade, inflamação e dor na síndrome do intestino ir-

ritável. *Am J Physiol Gastrointest Fígado Physiol* 2012; (303).

Camilleri M, Murphy R, Chawdick VS. Efeitos relacionados à dose de ácido quenodesoxicólico no cólon de coelho. *Digestive Diseases and Sciences* 1980; (25) :433-8.

Camilleri M, Murphy R, Chawdick VS. Inibição farmacológica da secreção de fluido e muco induzida por quenodesoxicolato e lesão da mucosa no cólon de coelho. *Digestive Diseases and Sciences* 1982; (27) :865-9.

Cani PD, Possemiers S., Van de Wiele T., Guiot Y., Everard A., Rottier O., Geurts L., Naslain D., Neyrinck A., Lambert DM, et al. Alterações na microbiota intestinal controlam a inflamação em camundongos obesos através de um mecanismo que envolve a



melhora da permeabilidade intestinal impulsionada pelo GLP-2. Intestino. 2009; (58) :1091-1103.

Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, et al. Emulsionantes dietéticos impactam a microbiota intestinal de camundongos, promovendo colite e síndrome metabólica. Natureza 2015; (519) :92-6.

Chelakkot C, Choi Y, Kim DK, et al. As vesículas extracelulares derivadas de Akkermansia muciniphila influenciam a permeabilidade intestinal através da regulação de junções apertadas. Experimental and Molecular medicine 2018; (50): e 450.

Chimerel C., Emery E., Summers DK, Keyser U., Gribble FM, Reimann F. Bacterial Metabolite Indole Modulates Incretin Secretion from Intestinal Ente-

roendócrine L Cells. Rep. Célula 2014; (9) :1202-1208.

Csáki KF. Aditivos alimentares surfactantes sintéticos podem causar disfunção da barreira intestinal. Hipóteses Médicas 2011; (76) :676-81.

Dasu MR, Devaraj S., Park S., Jialal I. Aumento da ativação do receptor toll-like (TLR) e ligantes de TLR em indivíduos diabéticos tipo 2 recentemente diagnosticados. Cuidados Diabéticos. 2010; (33) :861-868.

Devaraj S, Singh U, Jialal I. Proteína C-reativa humana e a síndrome metabólica. Current Opinion Lipidology 2009; (20): 182-189.

D' Incà R, Di Leo V, Corrão G, et al. Teste de permeabilidade intestinal como preditor de evolu-



- ção clínica na doença de Crohn. American Journal of Gastroenterology 1999; (94) :2956-60.
- Drucker DJ, Erlich P., Asa SL, Brubaker PL Indução da proliferação epitelial intestinal por peptídeo semelhante ao glucagon 2. Proc. Nacional Acad. Sci. EUA. 1996; (93) :7911-7916.
- Eissele R., Göke R., Willemer S., Harthus HP, Vermeer H., Arnold R., Göke B. Células peptídicas semelhantes a glucagon-1 no trato gastrointestinal e pâncreas de rato, porco e homem. EUR. J. Clin. Investir. 1992; (22) :283-291.
- Faubion WA, Camilleri M, Murray JA, et al. Melhorando a detecção de disfunção entérica ambiental: um ensaio de lactulose e ramnose da permeabilidade intestinal em crianças menores de 5 anos expostas a más condições de saneamento e higiene. BMJ Global Health 2016; 1 (1).
- Federação Internacional de Diabetes: A definição mundial do consenso IDF da síndrome metabólica, 2006; Disponível em <https://www.idf.org/component/attachments/attachments.html?id=705&task=download>
- Fritscher-Ravens A, Schuppan D, Ellrichmann M, et al. A endomicroscopia confocal mostra alterações associadas a alimentos na mucosa intestinal de pacientes com síndrome do intestino irritável. Gastroenterologia 2014; (147):1012-20.
- Frisard MI, McMillan RP, Marchand J., Wahlberg KA, Wu Y., Voelker KA, Heilbronn L., Haynie K., Muoio B., Li L., et al. O receptor Toll-like 4 modula o



metabolismo do substrato do músculo esquelético. J. Fisiol. Endocrinol. Metab. 2010; (298): E988–E998.

Foster JA, McVey Neufeld K.-A. Eixo intestino-cérebro: como o microbioma influencia a ansiedade e a depressão. Tendências Neurociências. 2013; (36) :305-312.

Frost RA, Nystrom GJ, Lang CH Lipopolissacarídeo regula a expressão de citocinas pró-inflamatórias em mioblastos de camundongos e músculo esquelético. Sou. J. Fisiol. Regular Integr. Comp. Fisiol. 2002; (283) :R698-R709.

Fowelin J., Attvall S., Von Schenck H., Smith U., Lager I. Efeito combinado do hormônio do crescimento e cortisol na resistência tardia à insulina pós-hipogli-

cêmica em humanos. Diabetes. 1989; (38) :1357-1364.

Fowelin J., Attvall S., von Schenck H., Smith U., Lager I. Caracterização do efeito antagonista da insulina do hormônio do crescimento no homem. Diabetologia. 1991; (34) :500-506.

Glade MJ, Meguid MM. A glade at...dietary emulsifiers, the human intestinal mucus and microbiome, and dietary fiber. Nutrition and food; (32) :609-14.

Grasset E., Puel A., Charpentier J., Collet X., Christensen JE, Tercé F., Burcelin R. Uma disbiose específica da microbiota intestinal de camundongos diabéticos tipo 2 induz resistência a GLP-1 por meio de um dependente de NO entérico e Mecanismo do Eixo Intestino-Cérebro. Célula Metab. 2017; (25) :1075-1090.



- Greiner TU, Hyötyläinen T, Knip M., Bäckhed F., Orešič M. A microbiota intestinal modula o controle glicêmico e perfis de metabólitos séricos em camundongos diabéticos não obesos. PLoS UM. 2014; (9) :e110359.
- Groh KJ, Geueke B, Muncke J. Materiais de contato com alimentos e saúde intestinal: Implicações para avaliação de toxicidade e relevância de migrantes de alto peso molecular. Food and Chemical Toxicology 2017; (109) :1-18.
- Grover M, Camilleri M, Hines J, et al. (13) C Mannitol as a Novel Biomarker for Measurement of Intestinal Permeability. Neurogastroenterol Motil 2016; (28) :1114-9.
- Gosiewski T, Ludwig-Galewska AH, Huminska K, Sroka-Oleksiak A, Radkowski P, Salamon D, et al. Detecção abrangente e identificação de DNA bacteriano no sangue de pacientes com sepse e voluntários saudáveis usando o método de sequenciamento de última geração - a observação de DNAemia. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2017; (36): 329-336.
- Gummesson A, Carlsson LM, Storlien LH, Bäckhed F, Lundin P, Löfgren L, et al. A permeabilidade intestinal está associada à adiposidade visceral em mulheres saudáveis. Obesidade (Primavera Prateada). 2011;19: 2280-2282.
- Hayden UL, Carey HV. O controle neural do transporte iônico intestinal e a permeabilidade paracelular são alterados pelo esta-



do nutricional. American Journal of Physiology- Regulatory, Integrative and Comparative Physiology 2000; (278).

Hiippala K, Jouhten H, Ronkainen A, et al. O potencial dos comensais intestinais no reforço da função da barreira intestinal e no alívio da inflamação. Nutrientes 2018;(10).

Hoshiko H, Feskens EJM, Oosterink E, Ariens RMC, Mes JJ, de Wit NJW (2021) Identificação de marcadores relacionados ao intestino permeável como indicadores de saúde metabólica em adultos holandeses: The Nutrition Questionnaires plus (NQplus) study. Plos One 16: (6).

Holmes E., Li JV, Athanasiou T., Ashrafian H., Nicholson JK Compreendendo o papel da interrupção do sinal metabólico do

microbioma intestinal na saúde e na doença. Tendências Microbiol. 2011; (19) :349-359.

Holst JJ A fisiologia do peptídeo semelhante ao glucagon 1. Physiol. Rev. 2007; (87): 1409-1439.

Hotamisligil GS, Peraldi P., Budavari A., Ellis R., White MF, Spiegelman BM Inibição mediada por IRS-1 da atividade da tirosina quinase do receptor de insulina na resistência à insulina induzida por TNF-alfa e obesidade. Ciência. 1996; (271):665-668.

Ilan Y. Leaky gut e o fígado: um papel para a translocação bacteriana na esteato-hepatite não alcoólica. Word Journal of Gastroenterolgy 2012; (18) :2609-2618.

Jayashree B, Bibin YS, Prabhu D, Shanthirani CS, Gokulakrishnan K, Lakshmi BS, et al. Níveis



circulatórios aumentados de lipopolissacarídeo (LPS) e zonulina significam novos biomarcadores de pró-inflamação em pacientes com diabetes tipo 2. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2014; (388): 203-210.

Jiang W, Zhang L, Lang R, Li Z, Gilkeson G. diferenças sexuais na ativação de monócitos no lúpus eritematoso sistêmico (SLE). *Plos One* 2014; (9).

Jeppesen PB Significado clínico do GLP-2 na síndrome do intestino curto. *J. Nutr.* 2003; (133) :3721–3724.

Katsuma S., Hirasawa A., Tsujimoto G. Os ácidos biliares promovem a secreção de peptídeo-1 semelhante ao glucagon através de TGR5 em uma linha celular enteroendócrina murina STC-1. *Bioquímica. Biophys. Res. Co-*

mum. 2005; (329) :386-390.

Katzka DA, Geno DM, Blair HE, et al. Permeabilidade do intestino delgado em pacientes com esofagite eosinofílica durante a fase ativa e remissão. *Intestino* 2015; (64) :538-43.

Karl JP, Margolis LM, Madslie EH, et al. Alterações na composição e metabolismo da microbiota intestinal coincidem com o aumento da permeabilidade intestinal em adultos jovens sob estresse fisiológico prolongado. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Live Physiology* 2017; 312 :G559-71.

Kim SJ, Kim HM. Cascata de transferência dinâmica de lipopolissacarídeos para o complexo TLR4/MD2 via LBP e CD14. *BMB Reports* 2017; (50): 55–57.



King C., Sarvetnick N. A incidência de diabetes tipo 1 em camundongos NOD é modulada por condições de flora restrita e não livres de germes. *PLoS UM*. 2011; (6): e17049.

Kristensen SL, Rørth R., Jhund PS, Docherty KF, Sattar N., Preiss D., Køber L., Petrie MC, McMurray JJV Cardiovascular mortalidade e desfechos renais com agonistas do receptor GLP-1 em pacientes com tipo 2 diabetes: Uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios de resultados cardiovasculares. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; (7) :776-785.

Laugerette F, Alligier M, Bastard JP, Drai J, Chanseaux E, Lambert-Porcheron S, et al. A superalimentação aumenta a endotoxemia pós-prandial em homens: o resultado inflamatório pode

depende dos transportadores de LPS, LBP e sCD14. *Molecular Nutrition and Food Research* 2014; (58): 1513-1518.

Leclercq S, Cani PD, Neyrinck AM, Stärkel P, Jamar F, Mikolajczak M, et al. Papel da permeabilidade intestinal e da inflamação no controle biológico e comportamental de dependentes de álcool. *Comportamento do Cérebro Imune* 2012; (26): 911-918.

Lewin MR, El Masri SH, Clark CG. Efeitos dos ácidos biliares na secreção de muco no cólon do cão. *European Surgical Research Impact Factor* 1979; (11) :392-9.

LFandriks. Roles of the gut in the metabolic syndrome: an overview. *Journal of internal Medicine*. 2016, (281)

Liang H., Hussey SE, Sanche-



z-Avila A., Tantiwong P., Musi N. Efeito do lipopolissacarídeo na inflamação e ação da insulina no músculo humano. PLoS UM. 2013; (8): e63983.

Llorente C, Schnabl B. A microbiota intestinal e doença hepática. Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology 2015;(1):275-284.

Lock JY, Carlson TL, Wang CM, et al. A exposição aguda a emulsificantes comumente ingeridos altera a estrutura do muco intestinal e as propriedades de transporte. Representante Científico 2018; (8) :10008.

Luther J, Garber JJ, Khalili H, et al. A lesão hepática na esteato-hepatite não alcoólica contribui para a alteração da permeabilidade intestinal. Cellular and Molecular Gastroenterology and

Hepatology 2015; (1) :222-32.

Mattijssen F., Alex S., Swarts HJ, Groen AK, van Schothorst EM, Kersten S. Angptl4 serve como um inibidor endógeno da digestão de lipídios intestinais. Molecular Metabolism. 2013; (3): 135-144.

Meaney C, O'Driscoll C. Muco como barreira à permeabilidade de compostos hidrofílicos e lipofílicos na ausência e presença de sistemas micelares de taurocolato de sódio usando modelos de cultura de células. European Journal of Pharmaceutical Sciences 1999; (8) :167-75.

Meng X, Li S, Li Y, et al. Relação da microbiota intestinal com doença hepática e papel na hepatoproteção por produtos naturais dietéticos e probióticos. Nutrients 2018;10



- Manolakis AC, Kapsoritakis AN, Tiaka EK, Sidiropoulos A., Gerovassili A., Satra M., Vamvakopoulou D., Tsiopoulos F., Papanas N., Skoularigis I., et al. Polimorfismos do gene TLR4: Evidência para proteção contra diabetes tipo 2, mas não para doença cardíaca isquêmica associada ao diabetes. *European Journal of Endocrinology* 2011; (165):261-267.
- Moreira AP, Texeira TF, Ferreira AB, Peluzio Mdo C, Alfenas Rde C. Influência de uma dieta hiperlipídica na microbiota intestinal, permeabilidade intestinal e endotoxemia metabólica. *British Journal of Nutrition* 2012; (108): 801–809.
- Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serino M, Luche E, Waget A, Pardo G, et al. Proteína de ligação a lipopolissacarídeos (LBP) circulante como um marcador de resistência à insulina relacionada à obesidade. *International Journal of Obesity* 2012; (36): 1442–1449.
- Margolis KG, Stevanovic K., Li Z., Yang QM, Oravec T., Zambrowicz B., Jhaver KG, Diacou A., Gershon MD A redução farmacológica da serotonina mucosa, mas não neuronal, se opõe à inflamação no intestino do camundongo. *Intestino*. 2014; (63):928-937.
- Nguyen AT, Mandard S., Dray C., Deckert V., Valet P., Besnard P., Drucker DJ, Lagrost L., Grober J. Aumento mediado por lipopolissacarídeos na secreção de insulina estimulada por glicose: Envolvimento do GLP -1 caminho. *Diabetes*. 2014; (63) :471-482.



- Mayer EA, Savidge T., Shulman RJ interações microbioma cérebro-intestino e distúrbios intestinais funcionais. *Gastroenterologia*. 2014; (146) :1500-1512.
- Yin M, Yan X, Weng W, et al. A proteína de membrana microintegral (MIMP), uma proteína anti-inflamatória recém-descoberta de *Lactobacillus Plantarum*, aumenta a barreira intestinal e modula a microbiota e as citocinas inflamatórias. *Cell Physiol Biochem* 2018; (45) :474-90.
- Yu LC. Disbiose da microbiota e disfunção da barreira na doença inflamatória intestinal e câncer colorretal: explorando uma hipótese de terreno comum . *Journal of Biomedical Science* 2018; (25) : 79.
- Obika M, Noguchi H. Diagnóstico e Avaliação da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica. *Pesquisa Experimental em Diabetes*. 2012: 145-754.
- Odenwald MA, Turner JR. Defeitos de permeabilidade intestinal: é hora de tratar? *Clinical Gastroenterology and Hepatology Journal* 2013; (11) :1075-83.
- Ohlsson B, Orho-Melander M, Nilsson PM. Níveis mais altos de zonulina sérica podem estar associados ao aumento do risco de obesidade e hiperlipidemia, do que a sintomas gastrointestinais ou manifestações de doenças. *International Journal of Molecular Sciences* 2017;18.
- O'Mahony SM, Clarke G., Borre YE, Dinan TG, Cryan JF Serotonina, metabolismo do triptofano e eixo cérebro-intestino-microbioma. *Comportamento Res. Cérebro*. 2015; (277) :32-48.



Oresic M., Simell S., Sysi-Aho M., Näntö-Salonen K., Seppänen-Laakso T., Parikka V., Katajamaa M., Hekkala A., Mattila I., Keskinen P., et al. A desregulação do metabolismo de lipídios e aminoácidos precede a autoimunidade das ilhotas em crianças que posteriormente evoluem para diabetes tipo 1. *Journal of Experimental Medicine* 2008; (205): 2975–2984.

Perry RJ, Peng L., Barry NA, Cline GW, Zhang D., Cardone RL, Petersen KF, Kibbey RG, Goodman AL, Shulman GI O acetato medeia um eixo microbioma-cérebro-célula β para promover a síndrome metabólica. *Natureza*. 2016; (534) :213-217.

Peters SA, Edogawa S, Sundt WJ, et al. As mulheres com síndrome do intestino irritável com pre-

dominância de constipação têm barreira colônica e função secretora normais. *American Journal of Gastroenterology* 2017; 112 :913-23.

Phillips TE, Phillips TL, Neutra MR. As macromoléculas podem passar através das junções oclusivas do epitélio ileal do rato durante a estimulação colinérgica. *Cell and Tissue Research* 1987; (247) :547-54.

Plaisancié P, Barcelo A, Moro F, et al. Efeitos de neurotransmissores, hormônios intestinais e mediadores inflamatórios na secreção de muco no cólon de ratos. *American Journal of Physiology* 1998; (275) :G1073-84.

Plaisancié P1, Bosshard A, Meslin JC, et al. Descarga de mucina colônica por um agonista colinérgico, prostaglandinas e peptídeo



- YY no cólon de rato vascularmente perfundido isolado. Digestão 1997; (58) :168-75.
- Ponziani FR, Zocco MA, Cerrito L, et al. Translocação bacteriana em pacientes com cirrose hepática: fisiologia, consequências clínicas e implicações práticas. Especialista Revista Gastroenterology and Hepatology 2018; (12) :641-56.
- Rampton DS, Breuer NF, Vaja SG, et al. Papel das prostaglandinas nas alterações induzidas pelos sais biliares na estrutura e função do cólon de ratos. Clinical Science 1981; (61) :641-8.
- Rao AS, Camilleri M, Eckert DJ, et al. Açúcares urinários para permeabilidade intestinal in vivo: Validação e comparações na síndrome do intestino irritável-diarréia e controles. American Journal of Physiology 2011; (301) :G919-28.
- Ridlon JM, Kang D.-J., Hylemon PB Biotransformações de sais biliares por bactérias intestinais humanas. J. Lipid Res. 2006; (47): 241-259.
- Roberts CL, Keita AV, Duncan SH, et al. Translocação de E. coli da doença de Crohn através de células M: efeitos contrastantes de fibras vegetais solúveis e emulsificantes. Intestino 2010; (59) :1331-9.
- Scarpellini E, Lupo M, Iegri C, Gasbarrini A, De Santis A, Tack J. Permeabilidade intestinal na doença hepática gordurosa não alcoólica: o eixo intestino-fígado. Revista Recentes ensaios clínicos 2014;(9): 141–147.
- Shen W, Punyanitya M, Chen J,



Gallagher D, Albu J, Pi-Sunyer X, et al. A circunferência da cintura correlaciona-se melhor com os indicadores de síndrome metabólica do que o percentual de gordura. *Obesidade* 2006;(14):727-736.

Shen J., Sakaida I., Uchida K., Terai S., Okita K. A leptina aumenta a produção de TNF-alfa via p38 e JNK MAPK em células Kupffer estimuladas por LPS. *Ciência da Vida*. 2005; (77):1502-1515

Summa KC, Voigt RM, Forsyth CB, et al. A interrupção do relógio circadiano em camundongos aumenta a permeabilidade intestinal e promove patologia e inflamação hepática induzidas pelo álcool. *PLoS Um* 2013; (8) :e67102.

Spohn SN, Bianco F., Scott RB,

Keenan CM, Linton AA, O'Neill CH, Bonora E., Dicay M., Lavoie B., Wilcox RL, et al. Ações Protetoras dos Receptores Epiteiais 5-Hidroxitriptamina 4 em Cólon Normal e Inflamado. *Gastroenterologia*. 2016; (151) :933-944.

Stevens J, Katz EG, Huxley RR. Associações entre sexo, idade e circunferência da cintura. *European Journal of Clinical Nutrition* 2010; (64) :6-15.

Takeuchi K Efeitos profiláticos da prostaglandina E2 na enteropatia induzida por AINEs - papel dos receptores EP4 em seus efeitos protetores e promotores de cura. *Current Opinion in Pharmacology* 2014; (19) :38-45.

Thaiss CA, Levy M, Grosheva I, et al. A hiperglicemia leva à disfunção da barreira intestinal e risco de infecção entérica. *Ciên-*



cia 2018; (359) :1376-83.

Thaiss CA, Levy M., Grosheva I., Zheng D., Soffer E., Blacher E., Braverman S., Tengeler AC, Barak O., Elazar M., et al. A hiperglicemia leva à disfunção da barreira intestinal e risco de infecção entérica. *Ciência*. 2018; (359) :1376-1383.

Uhde M, Ajamian M, Caio G, De Giorgio R, Indart A, Green PH, et al. Danos celulares intestinais e ativação imune sistêmica em indivíduos que relatam sensibilidade ao trigo na ausência de doença celíaca. *Intestino*. 2016; (65): 1930–1937.

Van Cromphaut SJ, Vanhorebeek I., Van den Berghe G. Metabolismo da glicose e resistência à insulina na sepse. *atual Farmácia*. Des. 2008; (14) :1887-1899.

Van Hemert S, Verwer J, Schütz B. Estudos clínicos avaliando os efeitos dos probióticos nos parâmetros da função da barreira intestinal. *Advances in Microbiology* 2013; (3): 212–221.

Van der Crabben SN, Blümer RME, Stegenga ME, Ackermans MT, Endert E., Tanck MWT, Serlie MJ, van der Poll T., Sauerwein HP A endotoxemia precoce aumenta a sensibilidade periférica e hepática à insulina em humanos saudáveis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94 :463-468.

Vanuytsel T, van Wanrooy S, Vanheel H, et al. O estresse psicológico e o hormônio liberador de corticotropina aumentam a permeabilidade intestinal em humanos por um mecanismo dependente de mastócitos. *Intestino* 2014; (63) :1293-9.



Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T, et al. Um estudo controlado de dieta sem glúten na síndrome do intestino irritável-diarreia: efeito na frequência intestinal e nas funções intestinais. *Gastroenterologia* 2013; (144) :903-11, e3.

Virkamäki A., Yki-Järvinen H. Mecanismos de resistência à insulina durante a endotoxemia aguda. *Endocrinologia*. 1994; (134) :2072-2078.

Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS, Kahn CR Taxa de remoção de glicose lenta e hiperinsulinemia precedem o desenvolvimento de diabetes tipo II na prole de pais diabéticos. *Ana Estagiário Med*. 1990; (113) :909-915.

Wichmann A., Allahyar A., Greiner TU, Plovier H., Lundén G.Ö.,

Larsson T., Drucker DJ, Delzenne NM, Cani PD, Bäckhed F. A modulação microbiana da disponibilidade de energia no cólon regula o trânsito intestinal. *Microbio Hospedeiro Celular*. 2013; 14 :582-590.

Warners MJ, Vlieg-Boerstra BJ, Verheij J, et al. Integridade da mucosa esofágica e do intestino delgado na esofagite eosinofílica e resposta a uma dieta elementar. *Americal Journal Gastroenterology* 2017; (112) :1061-71.

Wu RL, Vazquez-Roque MI, Carlson P, et al. Os sintomas induzidos pelo glúten na síndrome do intestino irritável com predominância de diarreia estão associados ao aumento da atividade da quinase da cadeia leve da miosina e da expressão da claudina-15. *Laboratory Investigation* 2017; (97) :14-23.



logia 2013; (57) :601-9.

Zheng P., Zeng B., Zhou C., Liu M., Fang Z., Xu X., Zeng L., Chen J., Fan S., Du X., et al. A remodelação do microbioma intestinal induz comportamentos do tipo depressivo através de uma via mediada pelo metabolismo do hospedeiro. *Molecular Psychiatry*. 2016; (21) :786-796.

Zhou Q Verne ML, Fields JZ, et al. Ensaio randomizado controlado por placebo de suplementos dietéticos de glutamina para síndrome do intestino irritável pós-infecciosa. *Gut* 2018. 14 de agosto pii: [gutjnl-2017-315136](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315136). doi: [10.1136/gutjnl-2017-315136](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315136).

Zhu L, Baker SS, Gill C, et al. Caracterização de microbiomas intestinais em pacientes com esteato-hepatite não alcoólica (NASH): uma conexão entre álcool endógeno e NASH. *Hepato-*

