



ANÁLISE DA DIVERSIDADE DE BACTERÍOFAGOS EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 2 E OBESIDADE: UMA REVISÃO

Stefany Flores¹, Luiz Ricardo Olchanheski²

¹Acadêmica do Curso de Biomedicina, Centro universitário de Maringá – UNICESUMAR. stefanyflores@alunos.unicesumar.edu.br

²Docente do Curso de Biomedicina, Centro universitário de Maringá – UNICESUMAR. luiz.rolchanheski@unicesumar.edu.br

RESUMO

A diabetes do tipo 2 e a obesidade são doenças inflamatórias crônicas que acometem milhões de pessoas no mundo, sendo relacionadas com morbidade grave e aumento da mortalidade. Assim, pesquisas vem relacionando a microbiota intestinal e sua disbiose com a progressão dessas doenças. Desta forma, este projeto tem como objetivo explorar a relação entre a diversidade da microbiota intestinal, especialmente a diversidade de fagos (vírus bacterianos), e a obesidade e o diabetes tipo 2. Foi realizado uma revisão de literatura com levantamento bibliográfico na plataforma PubMed, Scielo, ScienceDirect, Springer e Web of Science e considerados apenas estudos publicados nos últimos 5 anos, sendo textos em inglês ou português, com os descritores “Gut microbiota type 2 diabetes”, “Phageome in type 2 diabetes”, “Gut microbiota and obesity”, “Obesity and gut phages”, “Phages Biomakers in obesity” e “type 2 diabetes and microbiome”. As informações levantadas nos artigos foram tabeladas e utilizadas para o entendimento da relação diversidade bacteriana-fagos. Relatos encontrados na literatura determinam que há uma relação direta entre diversidade bacteriana e diabetes tipo 2 e obesidade. Os fagos são organismos capazes de controlar a diversidade bacteriana de forma direta, podendo ser relacionados como pontos de controle da diversidade bacteriana, ou até mesmo como formas de tratamento. Desta forma, este estudo relata, a partir de um levantamento da literatura, quais grupos microbianos poderiam influenciar nas enfermidades diabetes tipo 2 e obesidade, e relacionar os grupos bacterianos de maior importância com a abundância de fagos específicos encontrados na microbiota intestinal.

PALAVRAS-CHAVE: Diversidade fágica; Metagenômica; Metaviroma; Microbiota intestinal; Probióticos.

1 INTRODUÇÃO

A diabetes do tipo 2 e a obesidade são doenças inflamatórias crônicas que acometem milhões de pessoas no mundo, sendo relacionadas com morbidade grave e aumento da mortalidade. Dessa maneira, pesquisas vem relacionando a microbiota intestinal e sua disbiose com a progressão dessas doenças (CHEN *et al.*, 2021; GUERREIRO *et al.*, 2022; KASHFI *et al.*, 2019; LINGVAY *et al.*, 2022; WONDMKUN, 2020).

Há dois tipos de diabetes o tipo 1, que é causado pela disfunção das células β pancreáticas e mediado pelo sistema imunológico através de uma interação complexa entre macrófagos e células T. Já o tipo 2 é uma síndrome metabólica crônica caracterizada pela hiperglicemia, sendo resultado da deficiência na secreção de insulina pelas células β pancreáticas ou da resistência à insulina. O diabetes tipo 2 abrange aproximadamente 80% dos casos de diabetes. Tanto a liberação quanto a atividade adequada da insulina são essenciais para a regulação adequada da glicose, uma vez que qualquer alteração nesses mecanismos pode contribuir para o desenvolvimento dessa doença (CHEN *et al.*, 2021; EIZIRIK *et al.*, 2020; MA *et al.*, 2019).

A microbiota intestinal (MI), composta por várias bactérias, vírus e fungos, desempenha um papel importante no metabolismo e cooperação no intestino humano, mantendo a homeostase regulada. Porém, quando ocorre disbiose, desequilíbrio nessa comunidade, pode levar a doenças e está associada à progressão da resistência à insulina no diabetes tipo 2, incluindo complicações macrovasculares e microvasculares. A liberação do lipopolissacarídeo (LPS) por bactérias gram-negativas pode induzir inflamação crônica,



afetando a resistência à insulina e leptina, influenciando o diabetes tipo 2 (CHEN *et al.*, 2021; GUO *et al.*, 2020; MARTÍNEZ-LÓPEZ *et al.*, 2022)

O estudo da comunidade de fagos está relacionado à capacidade de modificar a microbiota bacteriana intestinal por meio de predação e transferência de genes que aumentam a aptidão bacteriana. Essa interação promove a evolução e modulação constante da comunidade intestinal. Enquanto os probióticos têm sido amplamente investigados como tratamentos para diversas doenças, o uso de fagos tem sido pouco explorado, apesar de sua alta seletividade, boa segurança e aplicações promissoras. O transplante de viroma fecal em camundongos já demonstrou benefícios na redução dos sintomas de síndromes metabólicas e alterações na microbiota intestinal (CHEN *et al.*, 2021; LI *et al.*, 2021; ŁUSIAK-SZELACHOWSKA *et al.*, 2020; TAO *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2021).

Desta forma, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão da literatura sobre os grupos microbianos presentes na microbiota intestinal em pacientes com sintomas de obesidade e diabetes tipo 2, e comparar estes dados com a diversidade de bacteriófagos também presente em pacientes com estas doenças inflamatórias.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Essa pesquisa é uma revisão bibliográfica integrativa e descritiva que se baseará em artigos científicos publicados entre 2018 e 2023. O estudo abordará a diversidade de fagos e bactérias em pacientes com diabetes tipo 2 e obesidade, e sua relação entre essas condições. Os critérios de inclusão serão definidos com base na relevância dos estudos para o desenvolvimento da pesquisa.

Nesta pesquisa, serão considerados apenas estudos que abordem a relação entre a microbiota intestinal, diabetes tipo 2 e obesidade, excluindo outras doenças e trabalhos anteriores a 2018. Os artigos serão coletados de bases de dados renomadas, como *Scielo*, *ScienceDirect*, *Springer*, *Web of Science* e *PubMed*, utilizando descritores específicos relacionados ao tema. A busca ocorrerá entre abril e novembro de 2023, e a seleção dos artigos foi feita com base no título e resumo. Para a organização, houveram duas etapas: a montagem de uma tabela e resumo dos artigos na primeira etapa, e na segunda etapa, a leitura completa dos artigos selecionados e a síntese dos dados para a elaboração do artigo final.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A microbiota intestinal é uma comunidade complexa que necessita estar em homeostase para uma relação saudável com todo organismo. A disbiose é um quadro em que uma alteração da diversidade bacteriana pode tornar um organismo susceptível a diversas formas de patologias, como doenças infecciosas, câncer, depressão, entre outras. Dessa maneira, essa disbiose está relacionada também a obesidade e a Diabetes Mellitus 2 (DM2). As alterações bacterianas que podem ser vistas na microbiota de pacientes com estas doenças inflamatórias são aumento de Firmicutes e Proteobacteria, enquanto as Bacteroidetes foram diminuídas. Além disso, estudos mostraram aumento nos produtores de ácidos graxos de cadeia curta, como *Eubacterium ventriosum* e *Roseburia intestinalis* foi relacionado ao aumento de risco de DM2 (CARELLI *et al.*, 2023; FAN; PEDERSEN, 2020; GAIKE *et al.*, 2020).



Firmicutes são um grupo aumentado com a alimentação rica em fibras e gorduras. Colocando-o também como mais eficazes na absorção de calorias, refletindo em um aumento de peso. Enquanto o filo das Proteobacteria contém diversos patobióticos que por meio do seu flagelo, LPS e outros componentes podem induzir a inflamação de baixo grau. Já o aumento da *Eubacterium ventriosum* e *Roseburia intestinalis* foi relacionado em diversas pesquisas com a resistência à insulina, pois inibem a histona desacetilase e interagir com receptores acoplados à proteína G, modificando o controle do peso do corpo e sensibilidade à insulina (ADESHIRLARIJANEY; GEWIRTZ, 2020; ÁLVAREZ et al., 2021; MAGNE et al., 2020; MUKHERJEE et al., 2020; NIE et al., 2021).

Considerando que o controle da diversidade bacteriana intestinal é controlado pela diversidade de fagos específicos, a próxima etapa da pesquisa é determinar qual a influência que os fagos apresentam em pacientes com sintomas de obesidade ou diabetes tipo 2.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A microbiota intestinal tem grande influência no estabelecimento de diversas patologias em humanos, assim alguns grupos de bactérias e fagos são reduzidos ou elevados na microbiota de pacientes com diabetes tipo 2 e obesidade. Dessa maneira, espera-se contribuir com o desenvolvimento de novos métodos para tratamentos alternativos.

Portanto, é necessário que se invista ainda mais nesses estudos que ainda são poucos conhecidos e aprofundados, contribuindo cada vez mais para o desenvolvimento da ciência e melhor qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- Chen, Q., Ma, X., Li, C., Shen, Y., Zhu, W., Zhang, Y., Guo, X., Zhou, J., & Liu, C. (2021). Enteric Phageome Alterations in Patients With Type 2 Diabetes. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (Vol. 10). <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.575084>.
- Eizirik, D. L., Pasquali, L., & Cnop, M. (2020). Pancreatic β -cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure. In *Nature Reviews Endocrinology* (Vol. 16, Issue 7). <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0355-7>.
- Guerreiro, V. A., Carvalho, D., & Freitas, P. (2022). Obesity, Adipose Tissue, and Inflammation Answered in Questions. In *Journal of Obesity* (Vol. 2022). <https://doi.org/10.1155/2022/2252516>.
- Guo, H., Gibson, S. A., & Ting, J. P. Y. (2020). Gut microbiota, NLR proteins, and intestinal homeostasis. In *Journal of Experimental Medicine* (Vol. 217, Issue 10). <https://doi.org/10.1084/JEM.20181832>.
- Kashfi, K., Rosen, C. L., & Aslan, M. (2019). Obesity, type-2 diabetes and cancer: Mechanistic insights. *Critical Reviews in Oncogenesis* (Vol. 24, Issue 3). <https://doi.org/10.1615/CritRevOncog.2019032959>.
- Lingvay, I., Sumithran, P., Cohen, R. v., & le Roux, C. W. (2022). Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. In *The Lancet* (Vol. 399, Issue 10322). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01919-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01919-X).
- Li, X., He, Y., Wang, Z., Wei, J., Hu, T., Si, J., Tao, G., Zhang, L., Xie, L., Abdalla, A. E., Wang, G., Li, Y., & Teng, T. (2021). A combination therapy of phages and antibiotics: Two



is better than one. In *International Journal of Biological Sciences* (Vol. 17, Issue 13). <https://doi.org/10.7150/ijbs.60551>.

Łusiak-Szelachowska, M., Weber-Dabrowska, B., Żaczek, M., Borysowski, J., & Górski, A. (2020). The presence of bacteriophages in the human body: Good, bad or neutral? In *Microorganisms* (Vol. 8, Issue 12). <https://doi.org/10.3390/microorganisms8122012>.

Martínes-López, Yoscelina E., Esquivel-Hernández, Diego A., Sánchez-Castañeda, Jean P., Neri-Rosario, D., Guardado-Mendoza, R., Resendis-Antonio, O. (2022). Type 2 diabetes, gut microbiome, and systems biology: a novel perspective for a new era. *Gut Microbes* (Vol. 14). <http://dx.doi.org/10.1080/19490976.2022.2111952>.

Ma, Q., Li, Y., Li, P., Wang, M., Wang, J., Tang, Z., Wang, T., Luo, L., Wang, C., & Zhao, B. (2019). Research progress in the relationship between type 2 diabetes mellitus and intestinal flora. In *Biomedicine and Pharmacotherapy* (Vol. 117). <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109138>.

Wondmkun, Y. T. (2020). Obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes: Associations and therapeutic implications. In *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* (Vol. 13). <https://doi.org/10.2147/DMSO.S275898>.

Zhang, Y., Li, C. X., & Zhang, X. Z. (2021). Bacteriophage-mediated modulation of microbiota for diseases treatment. In *Advanced Drug Delivery Reviews* (Vol. 176). <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113856>.