



## Efeitos de uma dieta altamente palatável e rica em alimentos ultraprocessados sobre o metabolismo energético e composição da microbiota intestinal

Angie P. T. Narvaez\*, Patricia O. Prada.

### RESUMO E OBJETIVOS

O crescente número de indivíduos com sobrepeso e obesidade no mundo aumenta o risco da instalação de doenças como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares e de óbitos. As mudanças nos padrões alimentares, incluindo dietas altamente palatáveis que são ricas em açúcares e gordura, em paralelo ao sedentarismo são considerados os principais desencadeadores de sobrepeso e obesidade. O grupo de produtos alimentícios ultraprocessados é identificado como aumentando o risco de obesidade e DM2 devido ao seu alto teor de calorias, açúcar, gorduras saturadas ou trans e pouca fibra alimentar<sup>12</sup>. Dessa forma, o entendimento das alterações metabólicas causadas pelas dietas altamente palatáveis é de extrema importância no contexto atual. As alterações na microbiota intestinal em resposta a mudanças na dieta vêm sendo estudadas pelo importante papel na saúde, assim como pela sua participação na etiopatogenia de doenças como a obesidade, mediante a alterações de sua composição.

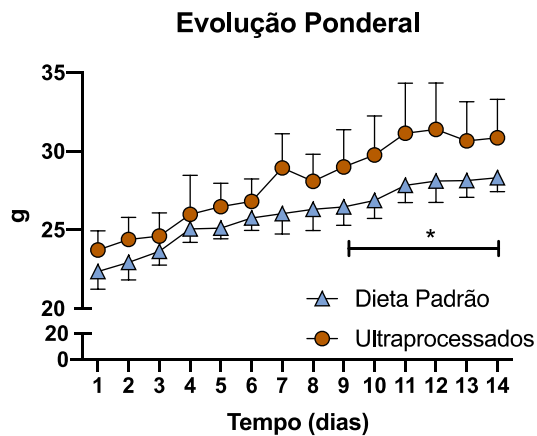
Portanto, o presente estudo visa investigar, por meio de análises fisiológicas e de metagenômica, as alterações na composição corporal, metabolismo de glicose, lipopolissacarídeos (LPS) sérico e composição da microbiota intestinal de camundongos que consumiram uma dieta rica em alimentos ultraprocessados, açúcar e gordura.

### RESULTADOS E DISCUSSÃO

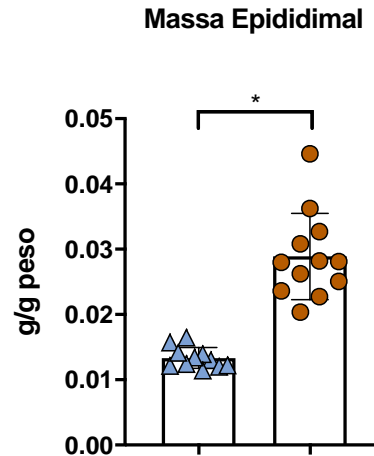
Realizou-se, semanalmente, a evolução ponderal e ingestão alimentar apresentadas a seguir. A evolução ponderal revelou que os animais alimentados com a dieta rica em gordura, açúcar e alimentos ultraprocessados aumentou significativamente ( $p < 0,05$ ) a massa corpórea desses animais comparados aos animais que receberam dieta padrão para camundongos que foram os controles (**Figura 1A**). Houve também aumento significativo ( $p < 0,05$ ) da massa adiposa nesse grupo comparado ao controle (**Figura 1B**). O aumento de adiposidade pode ser explicado, pelo menos em parte, pelo consumo significativamente maior ( $p < 0,05$ ) de kcal pelo grupo alimentado com dieta altamente palatável comparada com o grupo alimentado com dieta padrão (**Figura 1C**).

### Figura 1

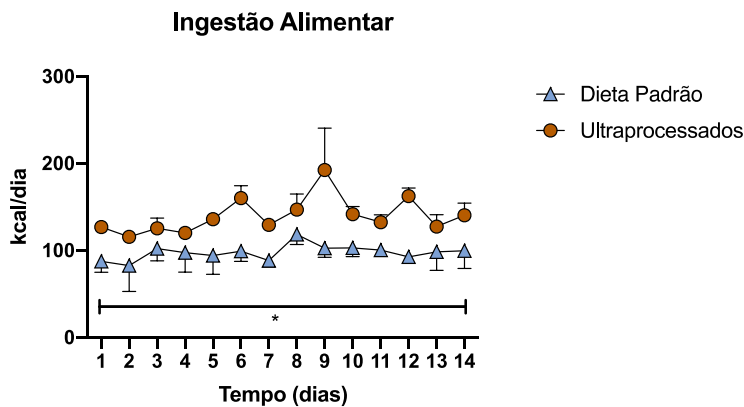
A



B



C



**Figura 1:** Resultados relacionados a massa corpórea (A), massa adiposa epididimal (B) e ingestão alimentar expressa em kcal (C) dos grupos alimentados com a dieta rica em gordura, açúcar e alimentos ultraprocessados ou com dieta padrão para camundongos por 14 semanas. N=7-12 por grupo. Dados apresentados como média e desvio padrão. Análise estatística teste t de student (two-tailed) (B) ou two-way ANOVA (A e C). \* $p < 0,05$  vs. dieta padrão para camundongos.

Após as 14 semanas do recebimento de ambas as dietas (altamente palatável ou padrão), realizou-se o teste de tolerância à glicose (GTT) que demonstrou uma diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre os grupos, sugerindo intolerância à glicose no grupo com dieta altamente palatável (**Figura 2A**). Observou-se um aumento significativo ( $p < 0,05$ ) da glicemia de jejum no grupo com dieta altamente palatável comparado ao grupo com dieta padrão (**Figura 2B**). Essas alterações podem ser decorrentes, pelo menos em parte, do aumento da adiposidade dos camundongos alimentados com dieta altamente palatável.

Fig. 2A

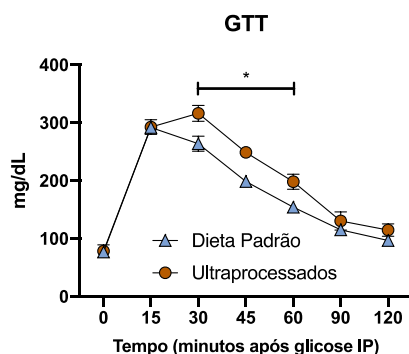
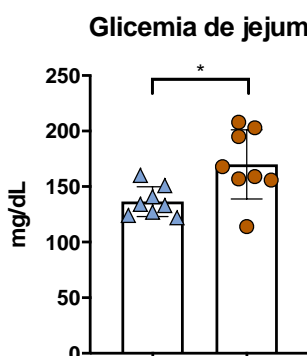


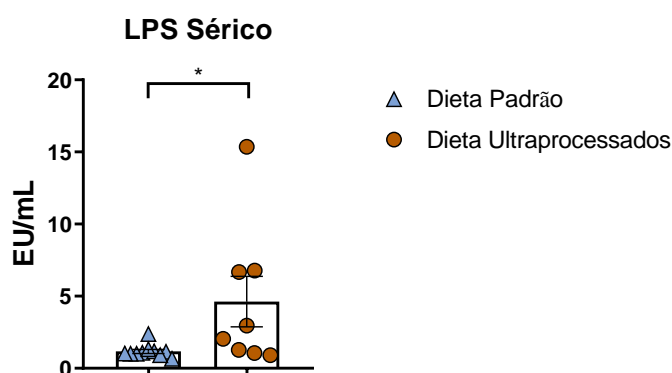
Fig. 2B



**Figura 2:** Teste de tolerância a glicose (GTT) (A) e glicemia de jejum (B) dos grupos alimentados com a dieta rica em gordura, açúcar e alimentos ultraprocessados ou com dieta padrão para camundongos por 14 semanas. N=6-8 por grupo. Dados apresentados como média e desvio padrão. Análise estatística teste t de student (two-tailed) (B) ou two-way ANOVA (A). \* $p < 0,05$  vs. dieta padrão para camundongos.

Para avançar no entendimento da contribuição da dieta altamente palatável nos níveis de glicemia e intolerância à glicose, realizou-se a análise do LPS sérico que sugere indiretamente um aumento da permeabilidade intestinal. Observou-se um aumento significativo ( $p < 0,05$ ) do LPS sérico no grupo que recebeu a dieta altamente palatável em comparação com o grupo com dieta padrão. (**Figura 3**). Este resultado pode ser devido ao excesso de gordura na dieta altamente palatável que favorece o aumento da permeabilidade da mucosa intestinal aos lipopolissacarídeos (LPS) da parede das bactérias gram-negativas que compõe a microbiota intestinal<sup>3</sup>.

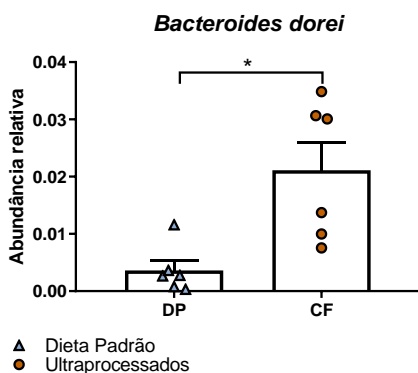
Figura 3



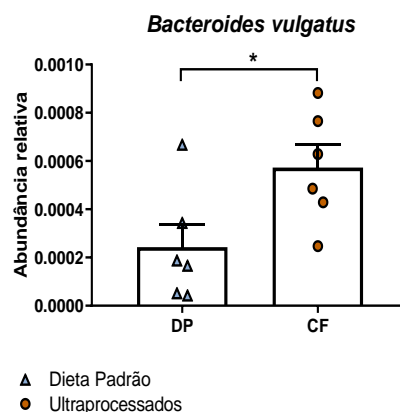
**Figura 3:** Análise do LPS circulante realizado no soro dos grupos alimentados com a dieta rica em gordura, açúcar e alimentos ultraprocessados ou com dieta padrão para camundongos por 14 semanas. N=8-10 por grupo. Dados apresentados como média e desvio padrão. Análise estatística teste t de student (two-tailed). \* $p < 0,05$  vs. dieta padrão para camundongos.

Considerando dados da literatura que demonstram que uma dieta rica em gordura está associada a um aumento da permeabilidade intestinal e com os dados de aumento de LPS sérico dos animais que receberam a dieta altamente palatável comparado ao controle, a próxima análise foi na tentativa de identificar diferenças nas espécies de bactéria entre os dois grupos de camundongos. Realizou-se a análise metagenômica da microbiota intestinal dos dois grupos de animais após eutanásia (**Figura 4**). Na análise metagenômica da microbiota intestinal observou-se que as espécies *Bacteroides dorei* (**A**) e *bacteroides vulgatus* (**B**) se encontram respectivamente aumentadas e *Lactobacillus johnsonii* reduzida (**C**) em comparação com o grupo em dieta padrão, estes resultados eram esperados já que as espécies *Bacteroides dorei* e *vulgatus* são associadas com inflamação<sup>4,5</sup> e a espécie *Lactobacillus johnsonii* geralmente associada com uma dieta equilibrada<sup>6</sup>. Porém também encontramos resultados inesperados na composição da microbiota intestinal dos animais alimentados com a dieta rica em gordura, açúcar e ultraprocessados como um aumento nas espécies *Bacteroides xylanisolvens* (**D**) que em geral está associada com uma microbiota saudável e equilibrada<sup>7</sup> e a redução de espécies associadas à inflamação como *Lactobacillus Taiwanensis* (**E**), *L. Reuteri* (**F**) e *Blautia hydrogenotrophica* (**G**)<sup>8-11</sup>.

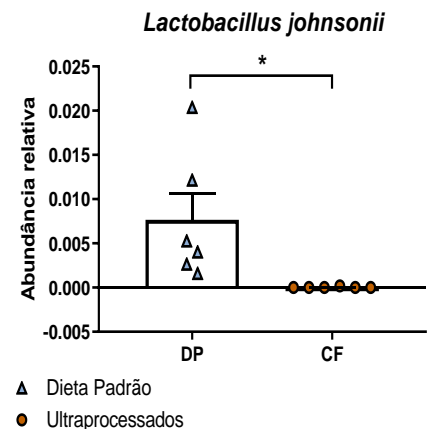
**Fig. 4A**



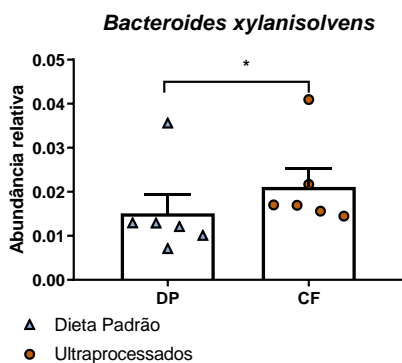
**Fig. 4B**



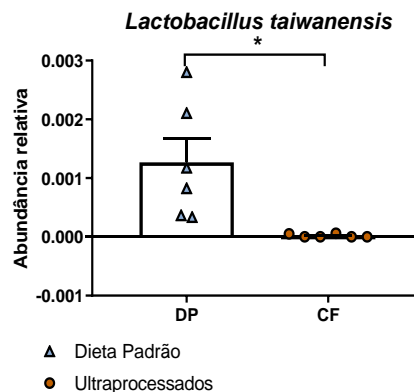
**Fig. 4C**



**Fig. 4D**



**Fig. 4E**



**Fig. 4F**

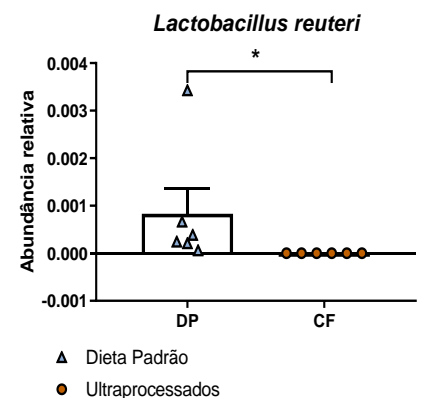
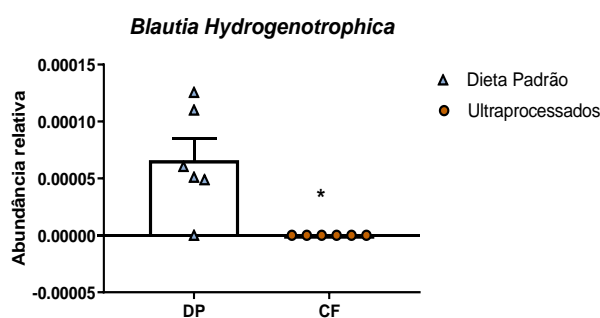


Fig. 4G



**Figura 4:** Análise metagenômica da microbiota intestinal dos grupos alimentados com dieta padrão ou cafeteria durante 14 semanas. (A) *Bacteroides dorei*, (B) *Bacteroides vulgatus*, (C) *Lactobacillus johnsonii* (D) *Bacteroides xylanisolvens*, (E) *Lactobacillus taiwanensis*, (F) *Lactobacillus reuteri* e (G) *Blautia hydrogenotrophica*. Valores apresentados como média  $\pm$  desvio padrão; n=8 para cada grupo. Teste t de student foi utilizado para a análise estatística.

## CONCLUSÃO

Portanto com base nos resultados descritos, podemos sugerir que a dieta rica em gordura, açúcar e ultraprocessados aumenta a adiposidade e induz intolerância à glicose, assim como pode alterar a permeabilidade da barreira intestinal permitindo a maior absorção de LPS e a proliferação de espécies de bactérias associadas com inflamação. As alterações inesperadas de algumas espécies de bactérias no intestino desses animais pode ser devido a diversidade de resposta frente à dieta implementada e também devido a falta de dados mais robustos na literatura sobre tais espécies. Ressalta-se a necessidade de outros estudos na área para podermos entender todos os efeitos adversos de uma dieta rica em gordura, açúcar e alimentos ultraprocessados a curto e longo prazo.

1. FAO. *Ultra-processed foods, diet quality, and health using the NOVA classification system. Prepared by Carlos Augusto Monteiro, Geoffrey Cannon, Mark Lawrence, Maria Laura da Costa Louzada, and Priscila Pereira Machado.* (2019).
2. Astrup, A., Dyerberg, J., Selteck, M. & Stender, S. Nutrition transition and its relationship to the development of obesity and related chronic diseases. *Obes. Rev.* **9**, 48–52 (2008).
3. Saad, M. J. A., Santos, A. & Prada, P. O. Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance. *Physiology* **31**, 283–293 (2016).
4. Abdellatif, A. M., Jensen Smith, H., Harms, R. Z. & Sarvetnick, N. E. Human Islet Response to Selected Type 1 Diabetes-Associated Bacteria: A Transcriptome-Based Study. *Front. Immunol.* **10**, (2019).
5. Higuchi, B. S. *et al.* Intestinal dysbiosis in autoimmune diabetes is correlated with poor glycemic control and increased interleukin-6: A pilot study. *Front. Immunol.* **9**, (2018).
6. Wang, H. *et al.* Live probiotic *Lactobacillus johnsonii* BS15 promotes growth performance and lowers fat deposition by improving lipid metabolism, intestinal development, and gut microflora in broilers. *Front. Microbiol.* **8**, 1–14 (2017).
7. Despres, J. *et al.* Xylan degradation by the human gut *Bacteroides xylanisolvens* XB1AT involves two distinct gene clusters that are linked at the transcriptional level. *BMC Genomics* vol. 17 (2016).
8. Li, Q., Liu, F., Liu, J., Liao, S. & Zou, Y. Mulberry leaf polyphenols and fiber induce synergistic antiobesity and display a modulation effect on gut microbiota and metabolites. *Nutrients* **11**, (2019).
9. Zeng, H. *et al.* Fatty liver accompanies an increase in *Lactobacillus* species in the hind gut of C57BL/6 mice fed a high-fat diet. *J. Nutr.* **143**, 627–631 (2013).
10. Million, M. *et al.* Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii*. *Int. J. Obes.* **36**, 817–825 (2012).
11. Ramli, N. S. *et al.* Eggshell membrane powder lowers plasma triglyceride and liver total cholesterol by modulating gut microbiota and accelerating lipid metabolism in high-fat diet-fed mice. *Food Science and Nutrition* vol. 8 2512–2523 (2020).