

Disbiose intestinal em obesos: Uma revisão de literatura

Intestinal dysbiosis in obese: Literature review

Disbiosis intestinal en obesos: Una revisión de la literatura

Recebido: 11/03/2023 | Revisado: 25/03/2023 | Aceitado: 26/03/2023 | Publicado: 31/03/2023

Lucas Inácio de Loyola Vinha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7079-5329>
Universidade Federal de Viçosa, Brasil
E-mail: nutrinacio@gmail.com

Martha Elisa Ferreira de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5906-2244>
Universidade Federal de Viçosa, Brasil
E-mail: martha.almeida@ufv.br

Beatriz Barakat

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8563-3832>
Universidade Federal de Viçosa, Brasil
E-mail: beatrizbarakat@hotmail.com

Bianca Ferreira de Santana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2913-1966>
Universidade Federal de Viçosa, Brasil
E-mail: biancasantana.nutri@gmail.com

Madalena Geralda Cupertino Ribeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2658-6519>
Universidade Federal de Viçosa, Brasil
E-mail: nutricionistamadalena@gmail.com

Gabrielly Senna Parussolo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6800-9827>
Universidade Federal de Viçosa, Brasil
E-mail: gabriellysenna.nutri@gmail.com

Resumo

A obesidade é caracterizada pelo excedente de tecido adiposo na composição corporal do indivíduo, proveniente de uma ingesta calórica superior ao gasto energético aliado a multifatores com destaque para a genética, o ambiente e o comportamento sedentário. Os hábitos alimentares de uma dieta ocidental (alimentos ricos em gorduras saturadas, açúcares refinados e baixa ingestão de fibras e polifenóis) exerce influência na menor diversidade do filo *bacterioidetes*, caracterizando o quadro de disbiose intestinal. Este artigo de revisão narrativa teve como objetivo descrever a relação da obesidade com a disbiose relatando alguns aspectos metabólicos da obesidade, e enfatizando as alterações na microbiota intestinal. A disbiose intestinal aliada aos maus hábitos alimentares propicia o enfraquecimento da junção das células de adesão firme no intestino, provocando uma maior permeabilidade intestinal resultante em uma inflamação sistêmica de baixo grau devido ao recrutamento de células imunológicas e o aumento de proteínas inflamatórias [fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina 6 (IL-6)] e espécies reativas de oxigênio (ROS), devido à translocação de bactérias gram-negativas e seus metabólitos tóxicos conhecidos como lipopolissacarídeos (LPS) para a corrente sérica. Em obesos é comum uma menor diversidade microbiana entre os filos caracterizando a disbiose intestinal. Em virtude disso, alguns tratamentos como o emprego de prebióticos e probióticos aliado a uma alimentação balanceada rica em grãos integrais, pobre em açúcares refinados e ácidos graxos saturados pode propiciar o aumento da diversidade do microbioma reduzindo esses marcadores infamatórios, e melhorando parâmetros bioquímicos importantes como a glicemia e os triglicérides séricos.

Palavras-chave: Microbioma; Prebióticos; Obesidade; Disbiose.

Abstract

Obesity is characterized by the excess of adipose tissue in the individual's body composition, resulting from a caloric intake greater than energy expenditure combined with multifactors, especially genetics, the environment and sedentary behavior. The eating habits of a western diet (foods rich in saturated fats, refined sugars and low fiber and polyphenol intake) influence the lower diversity of the phylum *Bacterioidetes*, characterizing the condition of intestinal dysbiosis. This narrative review article aimed to describe the relationship between obesity and dysbiosis, and reporting some metabolic aspects of obesity, emphasizing changes in the intestinal microbiota. Intestinal dysbiosis allied to poor eating habits weakens the junction of firmly adherent cells in the intestine, causing greater intestinal permeability that results in low-grade systemic inflammation due to the recruitment of immune cells and the increase of inflammatory proteins [factor of tumor necrosis (TNF- α), interleukin 6 (IL-6)] and reactive oxygen species (ROS), due to translocation of gram-negative bacteria and their toxic metabolites known as lipopolysaccharides (LPS) into the serum. A lower

microbial diversity among the phyla characterizing intestinal dysbiosis. As a result, some treatments such as the use of prebiotics and probiotics combined with a balanced diet rich in whole grains, low in refined sugars and saturated fatty acids can increase the diversity of the microbiome reducing these inflammatory markers, and improving important biochemical parameters with o blood glucose and serum triglycerides.

Keywords: Microbiome; Prebiotics; Obesity; Dysbiosis.

Resumen

La obesidad se caracteriza por el exceso de tejido adiposo en la composición corporal del individuo, como resultado de una ingesta calórica superior al gasto energético combinado con multifactores, especialmente la genética, el medio ambiente y el sedentarismo. Los hábitos alimentarios de una dieta occidental (alimentos ricos en grasas saturadas, azúcares refinados y bajo aporte de fibra y polifenoles) influyen en la menor diversidad del phylum Bacteroidetes, caracterizando el cuadro de disbiosis intestinal. Este artículo de revisión narrativa tuvo como objetivo describir la relación entre la obesidad y la disbiosis, relatando algunos aspectos metabólicos de la obesidad, e enfatizando cambios en la microbiota intestinal. La disbiosis intestinal aliada a malos hábitos alimentarios debilita la unión de células firmemente adheridas en el intestino, provocando una mayor permeabilidad intestinal que se traduce en una inflamación sistémica de bajo grado por el reclutamiento de células inmunes y el aumento de proteínas inflamatorias [factor de necrosis tumoral (TNF) α], interleucina 6 (IL-6)] y especies reactivas de oxígeno (ROS), debido a la translocación de bacterias gramnegativas y sus metabolitos tóxicos conocidos como lipopolisacáridos (LPS) en el suero. Una menor diversidad microbiana entre los filos que caracteriza la disbiosis intestinal Como resultado, algunos tratamientos como el uso de prebióticos y probióticos combinados con una dieta equilibrada rica en cereales integrales, baja en azúcares refinados y ácidos grasos saturados pueden aumentar la diversidad del microbioma reduciendo estos marcadores inflamatorios y mejorando parámetros bioquímicos importantes con o glucosa en sangre y triglicéridos séricos.

Palabras clave: Microbioma; Prebióticos; Obesidad; Disbiosis.

1. Introdução

O trato gastrointestinal é habitado por numerosos microrganismos como bactérias, leveduras, fungos e vírus (Ranjbar *et al.*, 2021; Settanni *et al.*, 2021; Woźniak *et al.*, 2021), que desempenham importantes funções benéficas para a saúde e a homeostase do hospedeiro, e proporcionam um grande impacto no sistema imunológico (Wu *et al.*, 2020; Haran & McCormick, 2021). A microbiota é responsável pela fermentação de moléculas não digeridas como algumas proteínas, o amido resistente e as fibras (Sonnenburg *et al.*, 2016), sendo que estas últimas são importantes para a manutenção e o crescimento da microbiota intestinal (Simpson & Campbell, 2015).

A obesidade é definida pelo excesso de tecido adiposo com um desequilíbrio bioquímico e imunológico (Barakat & Almeida, 2021), onde o Índice de Massa Corporal (IMC) é utilizado como um dos critérios diagnóstico, e sua presença pode ser um indicativo do aumento da morbimortalidade (Lorenzo *et al.*, 2020). O tecido adiposo exerce funções importantes como reserva energética, proteção aos órgãos impedindo choques (mecânicos e do frio), e na secreção de hormônios como a leptina e a adiponectina (Zhang *et al.*, 2020). A obesidade é uma importante doença do século XXI, e possui aspectos multifatoriais como o comportamento sedentário, predisposição genética e maus hábitos alimentares, sendo fator de risco para a ansiedade, depressão, doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus* e a disbiose intestinal (Cerdó *et al.*, 2019; Liébana-García *et al.*, 2021). Tal patologia diminui a qualidade de vida, pois além de interferir em problemas metabólicos/fisiológicos, exerce influência em problemas psicológicos e sociais, onde o indivíduo necessita da atenção de uma equipe multiprofissional, que trabalha a educação alimentar nutricional aliada a atividade física e metas reais e individuais para serem cumpridas durante um determinado tempo (Mcmanus & Temples, 2021).

A disbiose é caracterizada pelo desequilíbrio na microbiota intestinal que pode ocorrer em diferentes fases da vida, de modo que as bactérias patogênicas aumentam de forma acentuada e a quantidade de bactérias diminui significativamente. Também pode ocorrer a diminuição da espessura do muco que reveste o trato gastrointestinal, e o enfraquecimento das zônulas de oclusão do intestino, que podem levar a Síndrome do Intestino Permeável. A disbiose intestinal é um problema comum, visto que pode ser influenciada pelos hábitos alimentares e o ambiente onde a pessoa vive (Hills *et al.*, 2019). Nos indivíduos obesos é comum o desequilíbrio no microbioma, uma vez que, geralmente apresentam uma alimentação com elevados teores de açúcares e gorduras saturadas (Li *et al.*, 2021; Oh *et al.*, 2021).

Em alguns indivíduos obesos existe esse desequilíbrio na microbiota, que contribui para a inflamação crônica de baixo grau, visto que as bactérias gram-negativas, de caráter patogênicas, liberam metabólitos glicolipídicos (lipopolissacarídeos - LPS) que podem atingir o sistema circulatório, e modular o sistema imunológico ao ultrapassar a barreira do epitélio intestinal. O transplante de microbiota fecal tem sido usado na reconstrução da microbiota intestinal e no tratamento de patologias que atingem o trato gastrointestinal (Antushevich, 2020; Fujimoto *et al.*, 2021). O transplante de tecido adiposo marrom também vem sendo estudado para o tratamento da obesidade (White; Dewal; Stanford, 2019).

Assim, o objetivo desta revisão narrativa foi descrever a relação da obesidade com a disbiose, relatando alguns aspectos metabólicos da obesidade para enfatizar as alterações na microbiota intestinal.

2. Metodologia

Foi elaborada uma revisão narrativa com materiais publicados nos anos entre 2007 e 2022. Este estudo é uma revisão narrativa (Marques & Quintilio, 2021), na qual se utilizaram as seguintes etapas:

- 1ª etapa: determinação do tema da pesquisa (Disbiose intestinal em indivíduos obesos).
- 2ª etapa: definição dos descritores.
- 3ª etapa: obtenção dos artigos nas bases de dados.
- 4ª etapa: criação dos critérios de elegibilidade. Houve a comparação dos títulos dos artigos selecionados para excluir aqueles que apresentavam publicação duplicada nas bases consultadas. Após a exclusão dos artigos duplicados, seus títulos e resumos foram lidos para a identificação de sua elegibilidade, sendo que seus títulos deveriam possuir pelo menos uma das palavras-chave utilizadas nas buscas ou abordar assuntos de interesse nesta pesquisa.
- 5ª etapa: análise e inclusão dos estudos. Ocorreu a seleção dos materiais com a leitura na íntegra de todos os artigos selecionados, e exclusão daqueles que não apresentaram informações relevantes ao estudo.
- 6ª etapa: inclusão e leitura detalhada das referências que abordaram diretamente o tema.
- 7ª etapa: redação do artigo científico.

3. Resultados e Discussão

3.1 Obesidade e suas consequências metabólicas

Na obesidade ocorrem alterações fisiológicas de hipertrofia e hiperplasia nos adipócitos (Barakat & Almeida, 2021). Com o excedente de triacilgliceróis no tecido adiposo aumentam as secreções hormonais e das adipocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF- α) e a interleucina 6 (IL-6), que promovem uma resposta inflamatória crônica (Ahmad *et al.*, 2021). A interleucina 1 (IL-1) é uma proteína pró-inflamatória biomarcadora na obesidade, e auxilia na promoção da inflamação local, sistêmica e crônica de baixo grau, pois o seu excesso promove um aglomerado de células imunológicas no tecido adiposo que aumenta a inflamação (Ghanbari *et al.*, 2021).

Com a hipertrofia dos adipócitos pelo excesso de triacilgliceróis, essas células se tornam disfuncionais e o microambiente do tecido adiposo sofre alterações que associam a obesidade com a inflamação crônica e os distúrbios cardiometabólicos (Su & Peng, 2020). Esses adipócitos alterados liberam ácidos graxos livres e citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1, e IL-6) que recrutam macrófagos que secretam as espécies reativas de oxigênio (ROS). Após a entrada dos ácidos graxos livres no sistema circulatório, estes podem ser direcionados para diversas regiões do corpo, como as células do fígado e do pâncreas, que geram a gordura ectópica, e reações do sistema imunológico local que propiciam a inflamação. Essa inflamação sistêmica proveniente dos ácidos graxos livres e dos ROS gera um grande impacto na homeostase glicêmica, e altera as cascatas de reações químicas da insulina resultantes na resistência à insulina, sendo que tal situação pode agravar-se diante de hábitos

alimentares inadequados (dietas hipercalóricas com elevados teores de açúcares e ácidos graxos saturados), e o comportamento sedentário (Ahmed; Sultana; Greene, 2021; An *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2021).

A leptina é um hormônio peptídico produzido no tecido adiposo que atua no hipotálamo para regular o apetite e o gasto energético (Andreoli *et al.*, 2019; Hristov *et al.*, 2020; Perakakis *et al.*, 2021). O aumento do tecido adiposo resulta na hiperleptinemia e no apetite alterado que impacta no consumo energético aumentado (Paz *et al.*, 2021). O excesso desse hormônio na obesidade gera resistência que auxilia na inibição ou menor percepção do apetite, fazendo com que o organismo secrete elevadas concentrações de leptina que aumentam o consumo alimentar e contribuem para o aumento do peso (Peng; Yin; Wang, 2021).

As lipoproteínas são estruturas transportadoras de colesterol e triacilgliceróis que se diferenciam em tamanho e densidade, e estão associadas às doenças cardiovasculares (Soppert *et al.*, 2020). A lipoproteína de alta densidade (HDL) promove um efeito cardioprotetor quando em quantidades fisiológicas, devido ao efluxo de colesterol extra-hepático para ser metabolizado no fígado (Vaziri, 2016; Pownall *et al.*, 2021). Em alguns indivíduos obesos os perfis lipídicos séricos se alteram, caracterizando um quadro de dislipidemia com o risco de desenvolvimento da aterosclerose, pois existe uma relação entre as lipoproteínas, a obesidade e a disbiose (Bajer *et al.*, 2019). Geralmente, os indivíduos obesos apresentam uma microbiota disbiótica com uma maior translocação bacteriana e de LPS que se ligam aos quilomícrons nos linfáticos intestinais, e posteriormente serão direcionados para o fígado onde serão metabolizados pelas células de Kupffer, destacando a interação entre a microbiota-intestino-fígado (Pérez-Hernández *et al.*, 2021).

3.2 Microbiota intestinal e disbiose

A microbiota intestinal é taxonomicamente formada pelos filos *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, sendo que os dois últimos compõem cerca de 90% do microbioma. É necessário o tempo de um a três anos para um recém-nascido estabelecer sua microbiota, e fatores como a idade gestacional do nascimento, tipo de parto, período de desmame, tipos de lactação (leite materno e outros tipos), idade, estilo de vida, uso de antibióticos, Índice de Massa Corporal (IMC), etnia, frequência de exercícios físicos, hábitos alimentares, e a geografia irão definir sua estabilidade (Rinninella *et al.*, 2019; Gesù *et al.*, 2021).

Definir uma microbiota intestinal é complexo, pois cada indivíduo apresenta suas peculiaridades. Assim, quanto maior a riqueza e diversidade de espécies bacterianas simbióticas no microbioma intestinal, melhor serão os benefícios metabólicos diante dos hábitos alimentares, Índice de Massa Corporal (IMC), cirurgias, uso de antibióticos e ingestão de bebidas alcoólicas (Rinninella *et al.*, 2019).

Uma dieta vegana pode ser uma estratégia para se obter uma microbiota saudável, devido à elevada concentração de carboidratos acessíveis à microbiota, vitaminas e polifenóis, e reduzida de ácidos graxos saturados e açúcares refinados (Sakkas *et al.*, 2020). A quantidade de carboidratos impacta na formação dos ácidos graxos de cadeia curta (acético, propiônico e butírico), e nos tipos de bactérias (Duncan *et al.*, 2007). Após a fermentação dos carboidratos acessíveis à microbiota, os ácidos graxos de cadeia curta serão absorvidos pelas células do cólon por transporte ativo (Stumpff, 2018), e contribuirão para gerar energia e outras funções importantes para estas células (Schönfeld & Wojtczak, 2016). Alguns dos benefícios dos ácidos graxos de cadeia curta estão relacionados à diminuição da permeabilidade intestinal e das endotoxinas séricas, impactando diretamente na diminuição da inflamação e do estresse oxidativo. Ocorre uma maior secreção de peptídeos que promovem a saciedade como colecistoquinina, peptídeo YY e o peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1). A secreção desses peptídeos promove uma menor liberação de glucagon e maior de insulina que sinaliza saciedade para o organismo, e atua na homeostase da glicemia (Kim *et al.*, 2018).

A disbiose é definida quando há um aumento expressivo de bactérias patogênicas no intestino, e uma redução das bactérias benéficas. O excedente de bactérias patobiontes está associado a uma maior translocação bacteriana do intestino delgado e/ou grosso para a circulação sanguínea, bem como um aumento na síntese de LPS e a ativação dos receptores *Toll like* dos macrófagos (Chidambaram *et al.*, 2021). Na microbiota disbiótica é comum a presença de bactérias resistentes a ação de antibióticos como os *Clostridioides difficile* (Andremont *et al.*, 2021).

A microbiota pode alterar a permeabilidade intestinal causando um rompimento na mucosa do intestino, e dessa forma influencia no desenvolvimento de doenças inflamatórias como a colite e a Doença de Cronh. Na disbiose pode ocorrer a translocação bacteriana do cólon para o lúmen do intestino delgado, a corrente sanguínea e alguns órgãos (coração, fígado e rins). Após a translocação, as bactérias serão reconhecidas como antígenos pelas células do sistema imune, e quando ocorre a perda desta homeostase ocorrem impactos negativos (Ahmad *et al.*, 2017).

O eixo microbiota intestinal-cérebro é uma via bidirecional, cuja disbiose terá impacto na inflamação sistêmica devido à alteração na permeabilidade intestinal que pode contribuir com a depressão, o Acidente Vascular Cerebral e as doenças de Parkinson e Alzheimer (Benakis *et al.*, 2020; Du *et al.*, 2020; Woźniak *et al.*, 2021). A comunicação entre o intestino e o cérebro pode ocorrer de forma direta ou indireta através do nervo vago que origina no bulbo raquidiano e estende até o estômago, que estimula o Sistema Nervoso Autônomo, molda o desenvolvimento neural e ativa o sistema imunológico (Yu & Zhao, 2021). A microbiota intestinal influencia na liberação hormonal do intestino, cujos receptores se encontrarão diretamente no cérebro, nos neurônios sensoriais do Sistema Nervoso Central, mostrando que essa interação intestino-microbiota-cérebro também ocorre de forma endócrina (Fried *et al.*, 2021). Dessa forma, surgem os psicobióticos, uma nova classe de microrganismos que podem trazer alguns benefícios à saúde do hospedeiro através desse eixo (Casertano; Fogliano; Ercolini, 2022).

A presença de bactérias gram-negativas na circulação sanguínea libera LPS que ativa a imunidade inata e adquirida, e libera citocinas pró-inflamatórias que podem atravessar a barreira hematoencefálica, e promovem a neuroinflamação ao atingirem as células da micróglia e os astrócitos (Ma *et al.*, 2018; Sun & Shen, 2018; Liu *et al.*, 2021).

3.3 Obesidade e disbiose

O ambiente tecnológico estimula um menor gasto energético e um maior consumo calórico oriundo de uma dieta ocidental altamente palatável, fonte de açúcares refinados e gorduras saturadas que promovem um cenário de superávit calórico, e caso seja mantido por um longo período promoverá o excesso de tecido adiposo (Butler, 2021; Kendig *et al.*, 2021).

Indivíduos obesos geralmente ingerem alimentos com baixos teores de fibras e compostos bioativos, que previnem a disbiose intestinal, visto que uma dieta equilibrada (cores, sabores e nutrientes) propicia a homeostase do sistema imunológico e da microbiota intestinal devido à promoção do estado de eubiose no microbioma (Gesù *et al.*, 2021). Os hábitos alimentares podem influenciar na prevalência da obesidade, e representa um dos principais fatores da disbiose (Rampelli *et al.*, 2018; Saiyasit *et al.*, 2020). Dietas com alta densidade energética, composta por alimentos com elevados teores de açúcares e gorduras saturadas, estão associadas com o aumento da obesidade e a microbiota intestinal alterada pelo aumento dos filos *Firmicutes* e *Actinobactéria*, e a diminuição dos *Bacteroidetes* (Moreira Júnior *et al.*, 2021).

A inflamação gerada pela obesidade, bem como o consumo excessivo de ácidos graxos saturados, pode impactar na estrutura da barreira intestinal, tornando-a mais susceptível a translocação da endotoxina LPS para o sistema circulatório, resultante na inflamação intestinal de baixo grau e um quadro chamado de endotoxemia (Yuzefpolskaya *et al.*, 2020; Pérez-Hernández *et al.*, 2021). A dieta com elevados teores de ácidos graxos saturados aumenta os níveis séricos de várias moléculas [LPS pós-prandial, TNF- α , IL-6, IL-17 e a molécula-1 de adesão de células vasculares (VCAM-1)] que geram uma endotoxemia metabólica, devido ao aumento da permeabilidade intestinal (Pendyala *et al.*, 2012; Seaman, 2016; Bernard *et al.*, 2019; Quintanilha *et al.*, 2020). Uma dieta com elevadas quantidades de gorduras e sacarose induz a proliferação de bactérias como a

Bilophila wadsworthia usadas como marcadora de uma microbiota disbiótica (Natividad *et al.*, 2018; Hasan *et al.*, 2020; Sun *et al.*, 2021).

A microbiota intestinal entre os indivíduos eutróficos e obesos são distintas, sendo que naqueles com obesidade visceral houve uma diminuição no filo *Bacteroidetes* e uma elevação dos *Firmicutes* com uma predominância de algumas espécies (*Blautia hydrogenotrophica*, *Coprococcus catus*, *Eubacterium ventriosum*, *Ruminococcus bromii* e *Ruminococcus obeum*), enquanto nos eutróficos predominaram outras espécies (*Bacteroides faecichinchillae*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Blautia wexlerae*, *Clostridium bolteae* e *Flavonifractor plautii*) (Kasai *et al.*, 2015).

A maior quantidade de tecido adiposo e a circunferência da cintura estão relacionadas com uma menor diversidade do filo *Bacteroidetes*, e nos indivíduos com uma maior massa magra e menor porcentagem de gordura há uma maior proporção de *Bacteroidetes* e *Firmicutes* (Palmas *et al.*, 2021). Entretanto, ainda não é usual a utilização da relação dos filos *Firmicutes/Bacteroidetes* como marcadores da obesidade (Magne *et al.*, 2020).

3.4 Tratamentos da obesidade e disbiose

Existem diversos tratamentos para auxiliar no controle da obesidade como o uso de planos alimentares com restrição calórica e o emprego de prebióticos e probióticos, atividade física, medicamentos, cirurgias metabólicas e os transplantes (fecal e de tecido adiposo).

Os prebióticos são caracterizados por substâncias não digeríveis pelo organismo humano e servem de nutrientes para o microbioma intestinal, pois promovem o crescimento de bactérias benéficas, sendo considerado um bom tratamento na disbiose intestinal (Duque *et al.*, 2021). Os prebióticos são estimulantes da microbiota intestinal que agem de forma seletiva em um número limitado de gênero ou espécie conferindo benefícios à saúde e homeostase do hospedeiro pelo aumento do gênero *Bifidobacterium* que pode ser usada como um marcador de saúde intestinal, prevenindo tumores, doenças intestinais inflamatórias e a síndrome do intestino irritável (Roberfroid *et al.*, 2010).

Os probióticos são microrganismos ativos que vem ganhando destaque devido seus efeitos benéficos na restauração do microbioma intestinal e das respostas imunológicas (Singh *et al.*, 2021). A suplementação com probióticos, principalmente as bactérias lácticas, aliado a uma alimentação adequada em fibras é uma estratégia para recompor o microbioma intestinal de volta a homeostase (Sarkar *et al.*, 2020), sendo que a maior abundância dos gêneros *Lactobacillus* spp e *Bifidobacterium* spp estão relacionados a maior produção de ácidos graxos de cadeia curta, melhora da barreira intestinal, e menores níveis intestinais de LPS e marcadores inflamatórios (Singh *et al.*, 2017).

A administração de *Lactobacillus fermentum* apresentou efeito anti-inflamatório, antiobesidade e modulou a microbiota intestinal pela restauração de *Clostridium bacteroides* em camundongos obesos a partir de dietas fontes de ácidos graxos saturados, além de reduzir a translocação bacteriana com a restauração das funções da barreira intestinal (Molina-Tijeras *et al.*, 2021). Nos ratos que consumiram as dietas com elevados teores de sacarose e ácidos graxos saturados, a suplementação durante 30 dias com *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum* e *Enterococcus faecalis* restaurou o microbioma intestinal danificado durante o período de consumo de tais dietas (Kong *et al.*, 2019).

O transplante de microbiota fecal é uma prática que vem ganhando destaque desde 2013 no tratamento para contaminação de *Clostridium difficile*. Tal método consiste na inserção da microbiota intestinal obtida das fezes de um doador saudável através de um transplante, para o tratamento de doenças gastrointestinais inflamatórias causadas pela influência do desequilíbrio na homeostase da microbiota intestinal (disbiose), bem como na síndrome metabólica, diabetes *mellitus*, câncer e Doença de Parkinson (Wang *et al.*, 2019; Antushevich, 2020; Ding *et al.*, 2020). Existem alguns critérios rigorosos para que este transplante ocorra, como a massa fecal do doador ser isenta de ovos de vermes e toxinas de bactérias patogênicas como a *Helicobacter pylori*, *Salmonella*, *Clostridium difficile*, *Shigella* e *Staphylococcus aureus*. O indivíduo não deve possuir vírus

(HIV, hepatite ABC e sífilis), tumores e a síndrome metabólica, e necessita apresentar eutrofia de acordo com o IMC, ser abstêmio e não usar narcótico ou outras substâncias que impactam negativamente no microbioma intestinal (Antushevich, 2020). Os efeitos colaterais podem incluir desconfortos gastrointestinais como inchaço, cólicas abdominais, náuseas, vômitos, constipação ou diarreia e flatulências (Dailey *et al.*, 2019; Seong *et al.*, 2020; Settanni *et al.*, 2021).

O tecido adiposo marrom exerce funções de proteção mecânica ao frio devido à dissipação de energia e geração de calor através das proteínas desacopladoras 1 (UCP 1), e serve como substrato energético (Chen; Pan; Pfeifer, 2017; Klepac *et al.*, 2019; Moonen *et al.*, 2019). O cenário no tratamento da obesidade evoluirá significativamente nas próximas décadas, visto que a terapia com o transplante de tecido adiposo promete efeitos satisfatórios (Dodangeh & Dodangeh, 2020).

O emprego da cirurgia metabólica é uma medida importante no tratamento da obesidade quando os procedimentos convencionais com a dietoterapia, fármacos e atividade física não são suficientes como medida terapêutica, entretanto, é necessário ter cautela devido à possibilidade de implicações irreversíveis pós-cirurgia (Parussolo *et al.*, 2022).

Nicolucci *et al.* (2017) ao avaliarem, durante 16 semanas, os efeitos dos prebióticos (inulina enriquecida com oligofrutose) em crianças com sobrepeso/obesidade identificaram uma redução do peso corporal, da porcentagem de gordura e nos níveis de IL-6, e um aumento das *Bifidobacterium* spp. Oh *et al.* (2021) identificaram que uma dieta balanceada aumentou a diversidade do filo *Bacterioidetes* e diminuiu alguns microrganismos da família *Lachnospiraeceae* pertencente ao filo *Firmicutes*, sendo que no grupo de indivíduos que recebeu os simbióticos, houve um aumento significativo do gênero *Lactobacillus* e uma menor dificuldade de defecação.

4. Considerações Finais

Cada indivíduo apresenta uma grande diversidade da microbiota que exerce grande impacto na homeostase, sendo que aqueles com excesso de tecido adiposo, na maioria das vezes, apresentam uma menor diversidade microbiológica devido à baixa ingestão de fibras e polifenóis e elevada de ácidos graxos saturados e açúcares simples. Tal fato promove uma inflamação proveniente da maior translocação bacteriana que gera quadros de endotoxemia metabólica e uma menor produção de ácidos graxos de cadeia curta.

O uso de uma alimentação balanceada, associada aos *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, pode recuperar a microbiota intestinal e/ou aumentar sua diversidade. Assim, sugere-se a realização de estudos controlados com indivíduos com obesidade visceral e/ou subcutânea e um estilo de vida com comportamentos sedentários para avaliar a microbiota intestinal, visando desenvolver marcadores para o combate da obesidade e da disbiose intestinal simultaneamente.

Referências

- Ahmad, B., Vohra, M. S., Saleemi, M. A., Serpell, C. J., Fong, I. L., & Wong, E. H. (2021). Brown/beige adipose tissues and the emerging role of their secretory factors in improving metabolic health: The batokines. *Biochimie*, 184, 26-39. [10.1016/j.biochi.2021.01.015](https://doi.org/10.1016/j.biochi.2021.01.015).
- Ahmad, R., Sorrell, M. F., Batra, S. K., Dhawan, P., & Singh, A. B. (2017). Gut permeability and mucosal inflammation: bad, good or context dependent. *Mucosal Immunology*, 10, 307-317. <https://doi.org/10.1038/mi.2016.128>.
- Ahmed, B., Sultana, R., & Greene, M. W. (2021). Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 137, 111315. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111315>.
- An, Y. A., Chen, S., Deng, Y., Wang, Z. V., Funcke, J-B., Shah, M., *et al.* (2021). The mitochondrial dicarboxylate carrier prevents hepatic lipotoxicity by inhibiting white adipocyte lipolysis. *Journal of Hepatology*, 75, 387-399. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.03.006>.
- Andremont, A., Cervesi, J., Bandinelli, P-A., Vitry, F., & Gunzburg, J. (2021). Spare and repair the gut microbiota from antibiotic-induced dysbiosis: state-of-the-art. *Drug Discovery Today*, 26, 2159-2163. [10.1016/j.drudis.2021.02.022](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.02.022).
- Andreoli, M. F., Donato, J., Cakir, I., & Perello, M. (2019). Leptin resensitisation: a reversion of leptin-resistant states. *Journal of Endocrinology*, 241, R81-R96. [10.1530/JOE-18-0606](https://doi.org/10.1530/JOE-18-0606).
- Antushevich, H. (2020). Fecal microbiota transplantation in disease therapy. *Clinica Chimica Acta*, 503, 90-98. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.12.010>.

- Bajer, B., Rádiková, Ž., Havranová, A., Žitňanová, I., Vlček, M., Imrich, R., *et al.* (2019). Effect of 8-weeks intensive lifestyle intervention on LDL and HDL subfractions. *Obesity Research & Clinical Practice*, 13, 586-593. <https://DOI.org/10.1016/j.orcp.2019.10.010>.
- Barakat, B., & Almeida, M. E. F. (2021). Biochemical and immunological changes in obesity. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 708, 108951. <https://DOI.org/10.1016/j.abb.2021.108951>.
- Benakis, C., Martin-Gallausiaux, C., Trezzi, J-P., Melton, P., Liesz, A., & Wilmes, P. (2020). The microbiome-gut-brain axis in acute and chronic brain diseases. *Current Opinion in Neurobiology*, 61, 1-9. <https://DOI.org/10.1016/j.conb.2019.11.009>.
- Bernard, A., Ancel, D., Passilly-Degrace, P., Landrier, J-F., Lagrost, L., & Besnard, P. (2019). A chronic LPS-induced low-grade inflammation fails to reproduce in lean mice the impairment of preference for oily solution found in diet-induced obese mice. *Biochimie*, 159, 112-121. <https://DOI.org/10.1016/j.biochi.2018.08.004>.
- Butler, M. J. (2021). The role of Western diets and obesity in peripheral immune cell recruitment and inflammation in the central nervous system. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, 16, 100298. [10.1016/j.bbih.2021.100298](https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100298).
- Casertano, M., Fogliano, V., & Ercolini, D. (2022). Psychobiotics, gut microbiota and fermented foods can help preserving mental health. *Food Research International*, 152, 110892. [10.1016/j.foodres.2021.110892](https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110892).
- Cerdó, T., García-Santos, J. A., Bermúdez, M. G., & Campoy, C. (2019). The role of probiotics and prebiotics in the prevention and treatment of obesity. *Nutrients*, 11, 635. [10.3390/nu11030635](https://doi.org/10.3390/nu11030635).
- Chen, Y., Pan, R., & Pfeifer, A. (2017). Regulation of brown and beige fat by microRNAs. *Pharmacology & Therapeutics*, 170, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.10.004>.
- Chidambaram, S. B., Essa, M. M., Rathipriya, A. G., Bishir, M., Ray, B., Mahalakshmi, A. M., *et al.* (2021). Gut dysbiosis, defective autophagy and altered immune responses in neurodegenerative diseases: Tales of a vicious cycle. *Pharmacology & Therapeutics*, 231, 107988. [10.1016/j.pharmthera.2021.107988](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107988).
- Dailey, F. E., Turse, E. P., Daglilar, E., & Tahan, V. (2019). The dirty aspects of fecal microbiota transplantation: a review of its adverse effects and complications. *Current Opinion in Pharmacology*, 49, 29-33. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2019.04.008>.
- Ding, X., Yang, X., & Wang, H. (2020). Methodology, efficacy and safety of fecal microbiota transplantation in treating inflammatory bowel disease. *Medicine in Microecology*, 6, 100028. <https://doi.org/10.1016/j.medmic.2020.100028>.
- Dodangeh, M., & Dodangeh, M. (2020). Metabolic regulation and the anti-obesity perspectives of brown adipose tissue (BAT); a systematic review. *Obesity Medicine*, 17, 100163. <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2019.100163>.
- Du, Y., Gao, X-R., Peng, L., & Ge, J-F. (2020). Crosstalk between the microbiota-gut-brain axis and depression. *Heliyon*, 6, e04097. [10.1016/j.heliyon.2020.e04097](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04097).
- Duncan, S. H., Belenguer, A., Holtrop, G., Johnstone, A. M., Flint, H. J., & Lopley, G. E. (2007). Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Applied and Environmental Microbiology*, 73, 1073-1078. [10.1128/aem.02340-06](https://doi.org/10.1128/aem.02340-06).
- Duque, A. L. R. F., Demarqui, F. M., Santoni, M. M., Zanelli, C. F., Adorno, M. A. T., Milenkovic, D., *et al.* (2021). Effect of probiotic, prebiotic, and synbiotic on the gut microbiota of autistic children using an in vitro gut microbiome model. *Food Research International*, 149, 110657. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110657>.
- Fried, S., Wemelle, E., Cani, P. D., & Knauf, C. (2021). Interactions between the microbiota and enteric nervous system during gut-brain disorders. *Neuropharmacology*, 197, 108721. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108721>.
- Fujimoto, K., Kimura, Y., Allegretti, J. R., Yamamoto, M., Zhang, Y-Z., Katayama, K., *et al.* (2021). Functional restoration of bacteriomes and viromes by fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology*, 160, 2089-2102. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.02.013>.
- Gesù, C. M., Matz, L. M., & Buffington, S. A. (2021). Diet-induced dysbiosis of the maternal gut microbiome in early life programming of neurodevelopmental disorders. *Neuroscience Research*, 168, 3-19. <https://DOI.org/10.1016/j.neures.2021.05.003>.
- Ghanbari, M., Maragheh, S. M., Aghazadeh, A., Mehrjuyan, S. R., Hussen, B. M., Shadbad, M. A., *et al.* (2021). Interleukin-1 in obesity-related low-grade inflammation: From molecular mechanisms to therapeutic strategies. *International Immunopharmacology*, 96, 107765. [10.1016/j.intimp.2021.107765](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107765).
- Haran, J. P., & McCormick, B. A. (2021). Aging, frailty, and the microbiome-how dysbiosis influences human aging and disease. *Gastroenterology*, 160, 507-523. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.09.060>.
- Hasan, R. A., Coughlin, L., Poulides, N., Zhan, X., Zia, A., & Koh, A. Y. (2020). Gut microbiota dysbiosis and elevated lipopolysaccharide serum levels are associated with venous thromboembolism in pediatric patients. *Blood*, 136, 6-7. <https://DOI.org/10.1182/blood-2020-134335>.
- Hills, R. D., Pontefract, B. A., Mishcon, H. R., Black, C. A., Sutton, S. C., & Theberge, C. R. (2019). Gut microbiome: profound implications for diet and disease. *Nutrients*, 11, 1613. <https://doi.org/10.3390/nu11071613>.
- Hristov, M., Landzhov, B., & Yakimova, K. (2020). Cafeteria diet-induced obesity reduces leptin-stimulated NADPH-diaphorase reactivity in the hypothalamic arcuate nucleus of rats. *Acta Histochemica*, 122, 151616. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2020.151616>.
- Kasai, C., Sugimoto, K., Moritani, I., Tanaka, J., Oya, Y., Inoue, H., *et al.* (2015). Comparison of the gut microbiota composition between obese and non-obese individuals in a Japanese population, as analyzed by terminal restriction fragment length polymorphism and next-generation sequencing. *BMC Gastroenterology*, 15, 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12876-015-0330-2>.
- Kendig, M. D., Leigh, S-J., & Morris, M. J. (2021). Unravelling the impacts of western-style diets on brain, gut microbiota and cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 128, 233-243. <https://DOI.org/10.1016/j.neubiorev.2021.05.031>.

- Kim, Y. A., Keogh, J. B., & Clifton, P. M. (2018). Probiotics, prebiotics, synbiotics and insulin sensitivity. *Nutrition Research Reviews*, 31, 35-51. [10.1017/s095442241700018x](https://doi.org/10.1017/s095442241700018x).
- Klepac, K., Georgiadi, A., Tschöp, M., & Herzig, S. (2019). The role of brown and beige adipose tissue in glycaemic control. *Molecular Aspects of Medicine*, 68, 90-100. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2019.07.001>.
- Kong, C., Gao, R., Yan, X., Huang, L., & Qin, H. (2019). Probiotics improve gut microbiota dysbiosis in obese mice fed a high-fat or high-sucrose diet. *Nutrition*, 60, 175-184. [10.1016/j.nut.2018.10.002](https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.10.002).
- Li, J., Chen, C., Yang, H., & Yang, X. (2021). Tea polyphenols regulate gut microbiota dysbiosis induced by antibiotic in mice. *Food Research International*, 141, 110153. [10.1016/j.foodres.2021.110153](https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110153).
- Liébana-García, R., Olivares, M., Bullich-Villarrubias, C., López-Almela, I., Romaní-Pérez, M., & Sanz, Y. (2021). The gut microbiota as a versatile immunomodulator in obesity and associated metabolic disorders. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 35, 101542. [10.1016/j.beem.2021.101542](https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101542).
- Liu, S., Gao, J., Liu, K., & Zhang, H-L. (2021). Microbiota-gut-brain axis and Alzheimer's disease: Implications of the blood-brain barrier as an intervention target. *Mechanisms of Ageing and Development*, 199, 111560. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2021.111560>.
- Lorenzo, A., Romano, L., Renzo, L., Lorenzo, N., Cennamo, G., & Gualtieri, P. (2020). Obesity: A preventable, treatable, but relapsing disease. *Nutrition*, 71, 110615. [10.1016/j.nut.2019.110615](https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110615).
- Ma, H-D., Zhao, Z-B., Ma, W-T., Liu, Q-Z., Gao, C-Y., Li, L., et al. (2018). Gut microbiota translocation promotes autoimmune cholangitis. *Journal of Autoimmunity*, 95, 47-57. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.09.010>.
- Magne, F., Gotteland, M., Gauthier, L., Zazueta, A., Pesoa, S., Navarrete, P., & Balamurugan, R. (2020). The Firmicutes/Bacteroidetes ratio: a relevant marker of gut dysbiosis in obese patients? *Nutrients*, 12, 1474. [10.3390/nu12051474](https://doi.org/10.3390/nu12051474).
- Marques, D. O., & Quintilio, M. S. V. (2021). Farmacologia e riscos das drogas para emagrecer. *Revista Coleta Científica*, 5, 38-49. <https://doi.org/10.5281/zenodo.5093482>.
- Mcmanus, K., & Temples, H. (2021). Obesity in adolescents: prevention and treatment to change their future. *The Journal for Nurse Practitioners*, 17, 972-978. [10.1016/j.nurpra.2021.04.018](https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2021.04.018).
- Molina-Tijeras, J. A., Diez-Echave, P., Vezza, T., Hidalgo-García, L., Ruiz-Malagón, A. J., Rodríguez-Sojo, M. J., et al. (2021). *Lactobacillus fermentum* CECT5716 ameliorates high fat diet-induced obesity in mice through modulation of gut microbiota dysbiosis. *Pharmacological Research*, 167, 105471. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105471>.
- Moonen, M. P. B., Nascimento, E. B. M., & Lichtenbelt, W. D. M. (2019). Human brown adipose tissue: Underestimated target in metabolic disease? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1864, 104-112. [10.1016/j.bbalip.2018.05.012](https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2018.05.012).
- Moreira Júnior, R. E., Carvalho, L. M., Reis, D. C., Cassali, G. D., Faria, A. M. C., Maioli, T. U., et al. (2021). Diet-induced obesity leads to alterations in behavior and gut microbiota composition in mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 92, 108622. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2021.108622>.
- Natividad, J. M., Lamas, B., Pham, H. P., Michel, M-L., Rainteau, D., Bridonneau, C., et al. (2018). *Bilophila wadsworthia* aggravates high fat diet induced metabolic dysfunctions in mice. *Nature Communications*, 9, 2802. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05249-7>.
- Nicolucci, A. C., Hume, M. P., Martínez, I., Mayengbam, S., Walter, J., & Reimer, R. A. (2017). Probiotics reduce body fat and alter intestinal microbiota in children who are overweight or with obesity. *Gastroenterology*, 153, 711-722. [10.1053/j.gastro.2017.05.055](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.055).
- Oh, Y. J., Nam, K., Kim, Y., Lee, S. Y., Kim, H. S., Kang, J., et al. (2021). Effect of a nutritionally balanced diet comprising whole grains and vegetables alone or in combination with probiotic supplementation on the gut microbiota. *Preventive Nutrition and Food Science*, 26, 121-131. [10.3746/pnf.2021.26.2.121](https://doi.org/10.3746/pnf.2021.26.2.121).
- Palmas, V., Pisanu, S., Madau, V., Casula, E., Deledda, A., Cusano, R., et al. (2021). Gut microbiota markers associated with obesity and overweight in Italian adults. *Scientific Reports*, 11, 5532. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84928-w>.
- Parussolo, G. S., Barakat, B., Ribeiro, M. G. C., Vinha, L. I. L., Santana, B. F., Moreira, M. M., et al. (2022). Manejo da obesidade: uma revisão narrativa dos tratamentos com foco na cirurgia metabólica. *Research, Society and Development*, 11, 13711326129. [10.33448/rsd-v11i3.26129](https://doi.org/10.33448/rsd-v11i3.26129).
- Paz, S. M., Pérez-Pérez, A., Vilariño-García, T., Jiménez-Cortegana, C., Muriana, F. J. G., Millán-Linares, M. C., et al. (2021). Nutritional modulation of leptin expression and leptin action in obesity and obesity-associated complications. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 89, 108561. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108561>.
- Pendyala, S., Walker, J. M., & Holt, P. R. (2012). A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterology*, 142, 1100-1101. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.01.034>.
- Peng, J., Yin, L., & Wang, X. (2021). Central and peripheral leptin resistance in obesity and improvements of exercise. *Hormones and Behavior*, 133, 105006. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2021.105006>.
- Perakakis, N., Farr, O. M., & Mantzoros, C. S. (2021). Leptin in leanness and obesity: Leptin in leanness and obesity: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*, 77, 745-760. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.069>.
- Pérez-Hernández, E. G., Delgado-Coello, B., Luna-Reyes, I., & Mas-Oliva, J. (2021). New insights into lipopolysaccharide inactivation mechanisms in sepsis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 141, 111890. [10.1016/j.biopha.2021.111890](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111890).
- Pownall, H. J., Rosales, C., Gillard, B. K., & Gotto Jr, A. M. (2021). High-density lipoproteins, reverse cholesterol transport and atherogenesis. *Nature Reviews Cardiology*, 18, 712-723. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00538-z>.

- Quintanilha, B. J., Ferreira, L. R. P., Ferreira, F. M., Cunha Neto, E., Sampaio, G. R., & Rogero, M. M. (2020). Circulating plasma microRNAs dysregulation and metabolic endotoxemia induced by a high-fat high-saturated diet. *Clinical Nutrition*, 39, 554-562. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.02.042>.
- Rampelli, S., Guenther, K., Turroni, S., Wolters, M., Veidebaum, T., Kourides, Y., *et al.* (2018). Pre-obese children's dysbiotic gut microbiome and unhealthy diets may predict the development of obesity. *Communications Biology*, 1, 1-11. <https://doi.org/10.1038/s42003-018-0221-5>.
- Ranjbar, R., Vahdati, S. N., Tavakoli, S., Khodaie, R., & Behboudi, H. (2021). Immunomodulatory roles of microbiota-derived short-chain fatty acids in bacterial infections. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 141, 111817. [10.1016/j.biopha.2021.111817](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111817).
- Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G. A. D., Gasbarrini, A., *et al.* (2019). What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*, 7, 1-22. [10.3390/microorganisms7010014](https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014).
- Roberfroid, M., Gibson, G. R., Hoyles, L., McCartney, A. L., Rastall, R., Rowland, I., *et al.* (2010). Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *British Journal of Nutrition*, 104, S1-63. [10.1017/s0007114510003363](https://doi.org/10.1017/s0007114510003363).
- Saiyasit, N., Chunchai, T., Prus, D., Suparan, K. K., Pittayapong, P., Apaijai, N., *et al.* (2020). Gut dysbiosis develops before metabolic disturbance and cognitive decline in high-fat diet-induced obese condition. *Nutrition*, 69, 110576. [10.1016/j.nut.2019.110576](https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110576).
- Sakkas, H., Bozidis, P., Touzios, C., Kolios, D., Athanasiou, G., Athanasopoulou, E., *et al.* (2020). Nutritional status and the influence of the vegan diet on the gut microbiota and human health. *Medicina*, 56, 88. [10.3390/medicina56020088](https://doi.org/10.3390/medicina56020088).
- Sarkar, S. R., Mazumder P. M., & Banerjee, S. (2020). Probiotics protect against gut dysbiosis associated decline in learning and memory. *Journal of Neuroimmunology*, 348, 577390. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577390>.
- Schönfeld, P., & Wojtczak, L. (2016). Short- and medium-chain fatty acids in energy metabolism: the cellular perspective. *Journal of Lipid Research*, 57, 943-954. [10.1194/jlr.R067629](https://doi.org/10.1194/jlr.R067629).
- Seaman, D. R. (2016). Toxins, toxicity, and endotoxemia: a historical and clinical perspective for chiropractors. *Journal of Chiropractic Humanities*, 23, 68-76. <https://doi.org/10.1016/j.echu.2016.07.003>.
- Seong, H., Lee, S. K., Cheon, J. H., Yong, D. E., Koh, H., Kang, Y. K., *et al.* (2020). Fecal microbiota transplantation for multidrug-resistant organism: Efficacy and response prediction. *Journal of Infection*, 81, 719-725. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.09.003>.
- Settanni, C. R., Ianiro, G., Bibbò, S., Cammarota, G., & Gasbarrini, A. (2021). Gut microbiota alteration and modulation in psychiatric disorders: Current evidence on fecal microbiota transplantation. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 109, 110258. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110258>.
- Simpson, H. L., & Campbell, B. J. (2015). Review article: dietary fibre-microbiota interactions. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 42, 158-179. [10.1111/apt.13248](https://doi.org/10.1111/apt.13248).
- Singh, D., Khan, M. A., & Siddique, H. R. (2021). Therapeutic implications of probiotics in microbiota dysbiosis: A special reference to the liver and oral cancers. *Life Sciences*, 285, 120008. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120008>.
- Singh, R. K., Chang, H-W., Yan, D., Lee, K. M., Ucmak, D., Wong, K., *et al.* (2017). Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of Translational Medicine*, 15, 73. [10.1186/s12967-017-1175-y](https://doi.org/10.1186/s12967-017-1175-y).
- Sonnenburg, E. D., Smits, S. A., Tikhonov, M., Higginbottom, S. K., Wingreen, N. S., & Sonnenburg, J. L. (2016). Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature*, 529, 212-215. [10.1038/nature16504](https://doi.org/10.1038/nature16504).
- Soppert, J., Lehrke, M., Marx, N., Jankowski, J., & Noels, H. (2020). Lipoproteins and lipids in cardiovascular disease: from mechanistic insights to therapeutic targeting. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 159, 4-33. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.07.019>.
- Stumpff, F. (2018). A look at the smelly side of physiology: transport of short chain fatty acids. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 470, 571-598. [10.1007/s00424-017-2105-9](https://doi.org/10.1007/s00424-017-2105-9).
- Su, X., & Peng, D. (2020). Adipokines as novel biomarkers of cardio-metabolic disorders. *Clinica Chimica Acta*, 507, 31-38. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.009>.
- Sun, M-F., & Shen, Y-Q. (2018). Dysbiosis of gut microbiota and microbial metabolites in Parkinson's Disease. *Ageing Research Reviews*, 45, 53-61. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.04.004>.
- Sun, S., Araki, Y., Hanzawa, F., Umeki, M., Kojima, T., Nishimura, N., *et al.* (2021). High sucrose diet-induced dysbiosis of gut microbiota promotes fatty liver and hyperlipidemia in rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 93, 108621. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2021.108621>.
- Vaziri, N. D. (2016). HDL abnormalities in nephrotic syndrome and chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 12, 37-47. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.180>.
- Wang, J-W., Kuo, C-H., Kuo, F-C., Wang, Y-K., Hsu, W-H., Yu, F-J., *et al.* (2019). Fecal microbiota transplantation: Review and update. *Journal of the Formosan Medical Association*, 118, S23-S31. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.08.011>.
- Wang, L., Zhao, D., Tang, L., Li, H., Liu, Z., Gao, J., *et al.* (2021). Soluble epoxide hydrolase deficiency attenuates lipotoxic cardiomyopathy via upregulation of AMPK-mTORC mediated autophagy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 154, 80-91. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2020.12.013>.
- White, J. D., Dewal, R. S., & Stanford, K. I. (2019). The beneficial effects of brown adipose tissue transplantation. *Molecular Aspects of Medicine*, 68, 74-81. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2019.06.004>.

Woźniak, D., Cichy, W., Przysławski, J., & Drzymała-Czyż, S. (2021). The role of microbiota and enteroendocrine cells in maintaining homeostasis in the human digestive tract. *Advances in Medical Sciences*, 66, 284-292. [10.1016/j.advms.2021.05.003](https://doi.org/10.1016/j.advms.2021.05.003).

Wu, W., Kong, Q., Tian, P., Zhai, Q., Wang, G., Liu, X., *et al.* (2020). Targeting gut microbiota dysbiosis: potential intervention strategies for neurological disorders. *Engineering*, 6, 415-423. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2019.07.026>.

Yu, Y., & Zhao, F. (2021). Microbiota-gut-brain axis in autism spectrum disorder. *Journal of Genetics and Genomics*, 48, 755-762. <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2021.07.001>.

Yuzepolskaya, M., Bohn, B., Nasiri, M., Zuver, A. M., Onat, D. D., Royzman, E. A., *et al.* (2020). Gut microbiota, endotoxemia, inflammation, and oxidative stress in patients with heart failure, left ventricular assist device, and transplant. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 39, 880-890. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.02.004>.

Zhang, P., Konja, D., & Wang, Y. (2020). Adipose tissue secretory profile and cardiometabolic risk in obesity. *Endocrine and Metabolic Science*, 1, 100061. <https://doi.org/10.1016/j.endmts.2020.100061>.