

# BACTÉRIAS INTESTINAIS E OBESIDADE

## Gustavo Chab Pistelli

Graduado em Odontologia e Especialista em Fisiologia Humana pelo Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Estadual de Maringá - UEM.

## Cecília Edna Mareze da Costa

Doutora em Fisiologia Humana pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo - USP e Docente de Fisiologia do Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Estadual de Maringá - UEM. E-mail: cemcosta@uem.br

**RESUMO:** A obesidade é uma das doenças crônicas não transmissíveis que mais cresce em todo o mundo. Tudo indica que os fatores ambientais tenham tido uma participação importante na prevalência atual da obesidade, visto que o patrimônio genético da espécie humana não pode ter sofrido mudanças significativas neste intervalo de poucas décadas. Alguns estudos têm procurado demonstrar que o desenvolvimento da obesidade nos seres humanos também pode ser influenciado pelas proporções relativas de dois filos principais de bactérias da flora intestinal humana, os Bacteroidetes e as Firmicutes, sugerindo que a atividade metabólica destes microbióticos intestinais facilita a extração e a estocagem das calorias ingeridas. Considerando a importância deste conhecimento para a compreensão dos fatores que podem levar à obesidade e, conseqüentemente, para o tratamento ou prevenção da mesma, este trabalho apresenta os principais resultados dos estudos que discutem a participação das bactérias intestinais na obesidade.

**PALAVRAS-CHAVE:** Obesidade; Bactérias Intestinais; Firmicutes; Bacteroidetes.

## INTESTINE BACTERIA AND OBESITY

**ABSTRACT:** Obesity is a non-transmissible chronic disease on the increase worldwide. Environmental factors are involved in current prevalence of obesity since the genetic heritage of the human species has not undergone such significant changes during a short period of time. Several studies have shown that the development of obesity in humans may have been affected by relative proportions of two main bacteria phyla in human intestine flora, namely, Bacteroidetes and Firmicutes. This suggests that the metabolic activities of these intestine microbiotics provide the extraction and the storing of ingested calories. Due to the importance of such knowledge for the better understanding of factors that may lead to obesity and consequently for its prevention and treatment, current investigation provides the main results of research which discuss the involvement of bacteria in obesity.

**KEYWORDS:** Obesity; Intestine Bacteria; Firmicutes; Bacteroidetes.

## INTRODUÇÃO

A obesidade é uma das doenças crônicas não transmissíveis que mais cresce em todo o mundo, representando um dos principais desafios de saúde pública neste início de século. A escalada vertiginosa da obesidade em diferentes populações, incluindo países industrializados e economias em transição, levanta a questão de que fatores estariam determinando esta epidemia. Considerando que o patrimônio genético da espécie humana não pode ter sofrido mudanças importantes neste intervalo de poucas décadas, os fatores ambientais certamente tiveram participação expressiva, juntamente

com a predisposição genética para o desequilíbrio energético que, conseqüentemente, resultam em excesso de peso (BOUCHARD, 1994; PRICE, 2002; NAVES; PASCHOAL, 2007; YAZIGI et al., 2008).

Estima-se que os fatores genéticos possam responder por 24% a 40% da variância no Índice de Massa Corporal (IMC), por determinarem diferenças em fatores como taxa de metabolismo basal, resposta à superalimentação e outros (BOUCHARD, 1994; PRICE, 2002). O chamado mapa gênico da obesidade humana está em processo constante de evolução à medida que se identificam novos genes e regiões cromossômicas associadas com a obesidade (BOUCHARD, 2000; SNYDER et al., 2004).

Diversos países estão passando pela "ocidentalização" dos hábitos de vida, que inclui aumento da ingestão alimentar de lipídios saturados, açúcares e alimentos refinados. Concomitantemente, a evolução das máquinas e a sua popularização têm reduzido o gasto energético para as tarefas diárias. Essas mudanças de comportamento alimentar e os hábitos de vida sedentários, atuando sobre genes de susceptibilidade, podem ser os determinantes principais do crescimento dos índices de obesidade no mundo. É provável, portanto, que a obesidade surja como a resultante de fatores poligênicos complexos e um ambiente obesogênico (dieta e sedentarismo) (DUNCAN et al., 2008; TURNBAUGH et al., 2006; BAJZER; SEELEY, 2006; TURNBAUGH et al., 2009; CANI; DELZENNE, 2007).

O intestino do homem aloja trilhões de bactérias, muitas das quais desempenham um papel chave na digestão dos alimentos ao torná-los assimiláveis pelo organismo (DUNCAN et al., 2008; TURNBAUGH et al., 2006; BAJZER; SEELEY, 2006; TURNBAUGH et al., 2009; CANI; DELZENNE, 2007). Recentemente, alguns estudos têm demonstrado que o desenvolvimento da obesidade nos seres humanos também pode ser determinado pelas proporções relativas de dois filamentos principais de bactérias da flora intestinal humana, os Bacteroidetes e as Firmicutes. Considerando a importância deste conhecimento para a compreensão dos fatores que podem levar à obesidade e, conseqüentemente, para o tratamento ou prevenção da mesma, este trabalho apresenta um resumo dos principais resultados e discute a participação das bactérias intestinais na obesidade.

## 2 DESENVOLVIMENTO

O número de bactérias do trato intestinal é dez vezes maior que o número de células que formam os nossos órgãos e tecidos, isto é,  $10^{14}$  bactérias para  $10^{13}$  células humanas. Calcula-se que a microbiota intestinal compreenda em torno de 500 espécies pertencentes a 200 gêneros, mas desses, somente em torno de 20 são representados de maneira significativa (TRABULSI; SAMPAIO, 2008; TORTORA; FUNKE; CASE, 2006).

O trato intestinal humano é colonizado, logo após o nascimento, por bactérias que desenvolvem populações relativamente complexas e estáveis. As bactérias da microbiota intestinal são encontradas nos intestinos delgado e grosso. Especificamente no cólon, as bactérias anaeróbias obrigatórias

superam as bactérias anaeróbias facultativas numa proporção de 1000:1, sendo cerca de 30% desta população microbiana pertencente ao Filo Bacteroidetes. As espécies desta divisão são membros não só da microbiota intestinal de humanos como também de outros animais, que apresentam em comum o fato de serem bastonetes ou cocobacilos gram-negativos, anaeróbios obrigatórios, sacarolíticos, não formadores de esporos, imóveis, resistentes à bile, não pigmentados, e que têm como principais produtos finais do metabolismo da glicose, os ácidos succínico e acético (TRABULSI; SAMPAIO, 2008; TORTORA; FUNKE; CASE, 2006).

Um outro filo de bactérias de interesse para o estudo, em maior proporção encontrada no trato intestinal humano, são as Firmicutes, maioria das quais possui uma parede celular gram-positiva. O filo divide-se tipicamente em três classes: 1) Bacilli - aeróbios facultativos ou obrigatórios; 2) Clostridia - organismos anaeróbios e 3) Mollicutes - apresentam ausência da parede celular. Porém, as de maior interesse são as da classe dos Bacilli, em particular os *Lactobacillus* e os *Enterococcus* (TRABULSI; SAMPAIO, 2008; TORTORA; FUNKE; CASE, 2006).

A microbiota intestinal está sujeita a rígido controle, pois, do contrário, não possuiria as suas características numéricas e de equilíbrio. Vários fatores contribuem para o controle da microbiota normal, entre eles a acidez gástrica e a idade. As bactérias do cólon sintetizam vitaminas como biotina, ácido fólico, tiamina,  $B_{12}$  e K e fermentam carboidratos indigeríveis (fibras) em ácidos graxos de cadeia curta que constituem fontes de energia para o hospedeiro (BOUCHARD, 2000; TRABULSI; SAMPAIO, 2008; GUYTON; HALL, 2002). Os Bacteroidetes e as Firmicutes constituem 90% das bactérias existentes no intestino do homem, tal como no do rato, sendo que a proporção de Bacteroidetes é menor nos obesos do que nas pessoas magras (DUNCAN et al., 2008; TURNBAUGH et al., 2006; BAJZER; SEELEY, 2006; TURNBAUGH et al., 2009; CANI; DELZENNE, 2007).

São muitas as evidências de que a microbiota intestinal desempenha importante papel em nossa saúde e na proteção do organismo contra infecções e também outras doenças. A maioria dessas evidências tem por base estudos realizados em animais axênicos, ou seja, animais obtidos de maneira asséptica e criados em ambiente estéril (TRABULSI; SAMPAIO, 2008).

Os animais axênicos diferem dos convencionais em vários aspectos. A parede intestinal é consideravelmente mais delgada, contendo menor número de células, as vilosidades da mucosa são menores, as criptas são mais rasas e o tamanho da superfície da mucosa é substancialmente reduzido. A mais impressionante alteração intestinal dos animais axênicos é um notável aumento do ceco, que atinge 10 vezes seu tamanho normal, passando a representar 30% do peso do animal. Uma vez exposto a bactérias entéricas, o intestino do animal axênico rapidamente adquire aparência convencional. A colonização do cólon com *Clostridium* e *Bacteroides* reverte rapidamente o ceco ao seu tamanho original (TRABULSI; SAMPAIO, 2008).

A microbiota intestinal também influencia a atividade enzimática das células intestinais. A fosfatase alcalina, dissacaridase e  $\beta$ -glucosidase se apresentam em maior quantidade

no animal axênico. Por outro lado, a microbiota intestinal exerce uma série de atividades enzimáticas que podem estar relacionadas com nossa saúde e bem-estar. Por exemplo, algumas espécies bacterianas da microbiota normal transformam o colesterol em coprostenol que é excretado pelas fezes. Assim sendo, o nível de colesterol sanguíneo é mais elevado em animais axênicos. Outro exemplo diz respeito à inativação da tripsina. As fezes de ratos axênicos possuem níveis elevados de atividade triptica, o que não acontece em ratos convencionais. A microbiota intestinal ainda participa do metabolismo de substâncias que fazem parte da circulação entero-hepática (TRABULSI; SAMPAIO, 2008).

Com relação à dieta e a composição microbiótica do intestino, Turnbaugh e colaboradores (2009) afirmam que a dieta que induz obesidade está associada à marcantes mas reversíveis alterações no microbioma de intestino distal de camundongos.

Segundo Tennyson e Friedman (2008), evidências em seres humanos e em modelos animais apontam que a comunidade microbiótica intestinal desempenha um importante papel na obesidade, especialmente as proporções de Firmicutes e Bacteroidetes, pois parecem ser importantes na homeostase energética do organismo, além de afetarem o sistema imune e a resposta inflamatória. Os autores mencionam que dados, ainda que limitados, suportam a ideia de que a manipulação desta comunidade microbiótica, usando probióticos, antibióticos ou prebióticos podem ser utilizados no desenvolvimento de novos agentes para o tratamento da obesidade.

A flora intestinal tanto de humanos como de animais pode ser modificada através da dieta, sendo que a ingestão de calorias em excesso promove a proliferação de bactérias do filo Firmicutes, que permitem a extração de nutrientes com maior eficiência. Transplante oral de Firmicutes em camundongos axênicos causa obesidade nestes animais. Estes resultados demonstram que a manipulação, tanto da dieta, como da flora intestinal por meio de fármacos, pode representar uma nova estratégia para o tratamento da obesidade e de suas complicações (YAZIGI et al., 2008).

Evidências sugerem que a atividade metabólica destes microbióticos intestinais facilita a extração e estocagem das calorias ingeridas. Lipopolissarídeos bacterianos derivados de microbióticos intestinais podem atuar como um gatilho no desencadeamento da resposta inflamatória relacionada com dietas ricas em gordura e na síndrome metabólica. Interações entre microorganismos intestinais parecem ter uma importante função na homeostase energética (DIBAISE et al., 2008).

Estudo realizado em crianças obesas demonstrou que alterações na microbiótica intestinal precedem o sobrepeso infantil (KALLIOMÄKI et al., 2008). Para a equipe de Jeffrey Gordon, da Faculdade de Medicina da Universidade de Washington, os microorganismos que povoam o intestino dos ratos obesos têm uma maior capacidade de extrair energia dos alimentos, visto que a colonização do intestino estéril de ratos com populações microbióticas de ratos obesos aumenta mais as gorduras corporais, do que com microbiotas de magros. Os obesos humanos poderão ter também uma maior capacidade de absorção de energia a partir dos alimentos, segundo os resultados de análises de fezes de indivíduos magros e obesos,

com tipos diferentes de alimentação. Estes resultados apontam a microbiota do intestino como um fator de contribuição adicional à obesidade (TURNBAUGH et al., 2006).

Para investigar a relação entre a flora intestinal e a gordura corporal nos seres humanos, Ley e colaboradores (2006) estudaram 12 indivíduos obesos que foram divididos, aleatoriamente, em dois grupos; um recebeu uma dieta de baixa caloria com restrição de gordura (FAT-R) e o outro uma dieta com restrição de carboidratos (CARB-R). A composição da flora intestinal foi monitorada durante um ano e, apesar das diferenças interpessoais marcadas na diversidade das espécies, membros da divisão dos Bacteroidetes e das Firmicutes dominaram a microbiota (92,6%). As linhagens bacterianas foram notadamente constantes nas pessoas ao longo do tempo: comunidades bacterianas de uma mesma pessoa se mantiveram similares comparadas a comunidades bacterianas de outras pessoas. Antes da terapia da dieta, indivíduos obesos tinham pouco Bacteroidetes ( $P < 0,001$ ) e mais Firmicutes ( $P = 0,002$ ) do que os controles magros. Ao longo do tempo, a abundância relativa de Bacteroidetes aumentou e a abundância de Firmicutes diminuiu, independentemente do tipo da dieta. Nesta mudança determinada pela dieta não ocorria o aparecimento ou a extinção de determinadas espécies bacterianas, sendo que a diversidade permaneceu constante ao longo do tempo. Foi constatada que a quantidade aumentada de Bacteroidetes estava relacionada com a porcentagem de perda do peso corporal, e não com mudanças no conteúdo calórico da dieta. Esta correlação foi mantida somente depois que a pessoa tinha perdido ao menos 6% de seu peso corporal na dieta FAT-R e ao menos 2% na dieta de CARB-R. A obesidade parece ser a única condição conhecida em que uma mudança na população microbiótica intestinal estaria associada com uma patologia (LEY et al., 2006).

A proporção que ocorre entre Bacteroidetes e Firmicutes depende do próprio habitat intestinal, visto que, quando populações microbióticas são transplantadas em espécies *germ-free*, estas são reconfiguradas para se igualar à estrutura da comunidade geralmente presente naquela espécie. A coexistência de Bacteroidetes e Firmicutes no intestino envolve competição mínima por recursos, através da cooperação ou especialização. O intestino do obeso por propriedades ainda desconhecidas parece favorecer as Firmicutes (LEY et al., 2006).

Estes resultados apontam que a manipulação das comunidades microbianas do intestino poderia ser mais uma abordagem no tratamento da obesidade. No entanto, estudos mais aprofundados devem ser realizados para esclarecer se os dados obtidos nesse experimento estão realmente relacionados com a perda de peso ou com a diminuição da ingestão de gorduras e carboidratos ou, ainda, se outro fator desconhecido estaria envolvido.

Duncan e colaboradores (2008) examinaram a relação entre IMC, perda de peso e a predominância de grupos de bactérias em amostras fecais de pessoas obesas e não obesas, sob condições de manutenção de peso e submetidos a duas dietas diferentes para perda de peso, por quatro semanas. Os autores não detectaram diferenças significativas na proporção de Bacteroidetes, mensuradas em amostras fecais de indivíduos obesos e não obesos. No entanto, significantes reduções no

grupo das Firmicutes em obesos submetidos a dietas hipocalóricas foram observadas. Os autores concluíram que o tipo de dieta para perda de peso em indivíduos obesos pode alterar significativamente a composição de espécies da microbiótica intestinal, mas não encontraram evidências de que a proporção de Bacteroidetes e Firmicutes em amostras fecais tivesse uma relação com obesidade em humanos.

Estes estudos foram realizados inicialmente em 18 voluntários do sexo masculino. Os autores utilizaram o método FISH (hibridização quantitativa fluorescente *in situ*), para estudar a composição da microbiota fecal. Após a coleta desses dados iniciais, 15 homens obesos e 14 homens não obesos foram avaliados. O número total de bactérias não diferiu entre obesos (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>) e não obesos (IMC <30 kg/m<sup>2</sup>) submetidos à dieta para manutenção do peso corporal. Para determinar o número de Bacteróides foi usado o *probe* Bac303, visto que este detecta a grande maioria das bactérias humanas Gram-negativas intestinais que pertencem a este filo. A porcentagem de Bacteróides não diferiu entre indivíduos obesos e não obesos (27,2 vs 21,9%; P= 0,084). Estes resultados contrastam com os resultados observados por Ley et al (2006), mas estão de acordo com diversos outros trabalhos que estudaram a diversidade da flora microbiana do intestino humano, embora considerável variação entre indivíduos seja observada (DUNCAN et al., 2008).

Duncan e colaboradores (2008) constataram que não havia nenhuma correlação significativa entre o IMC (escala: 20-44 kg/m<sup>2</sup>) e a proporção de bacteróides ( $r = 0,13$ ; P=0,40). Estes pesquisadores avaliaram 23 indivíduos obesos que foram submetidos a regimes de perda de peso num período de 8 semanas, sendo 4 semanas em um tipo de dieta e 4 semanas em outro tipo. A primeira dieta (cetogênica - LC) apresentava alto índice de proteína e baixo carboidrato e a segunda (não-cetogênica - MC) continha alto índice protéico e moderado carboidrato. A composição de cada refeição, em termos de energia, macronutrientes e conteúdo de fibras foram calculada e cuidadosamente controlados. Embora a proporção total de bactérias fecais detectadas como Bacteróides não foi afetada pela dieta ou pela ordem da dieta, demonstrando que a quantidade de carboidrato oferecido não teve nenhum impacto, foi evidenciado uma redução no número total de bactérias, detectado pelo *probe* Eub338, entre a dieta de manutenção do grupo controle (M) e o da dieta de perda peso (MC e LC). Estudos anteriores indicaram um aumento na proporção de Firmicutes presentes nas fezes ou cólon de seres humanos obesos e camundongos ob/ob, em comparação aos controles magros (DUNCAN et al., 2008). No estudo de Duncan e colaboradores (2008), um painel de probes (Prop853, Fprau645, Erec482, Rfla729 e Rbro730) foi utilizado para considerar a maioria das bactérias do filo Firmicutes, mas, no total, nenhuma alteração na porcentagem de Firmicutes com as diferentes dietas de emagrecimento foi mostrada. Dentro desse filo, no entanto, diversas bactérias foram sensíveis às intervenções na dieta, em particular uma notável redução (P <0,001) do grupo *Roseburia + Eubacterium rectale*, que tem uma função fundamental na formação do butirato e, provavelmente, tem um impacto benéfico sobre a saúde da colônia bacteriana. Foi uma reação à composição da dieta, como demonstrado pelo

fato de que as proporções de *Roseburia + E. rectale* diminuiu com a mudança da dieta MC para LC e aumentou da dieta LC para MC (P = 0,02), enquanto a perda de peso continuou ao longo do tempo com qualquer ordem de dieta. *Roseburia + E. rectale* fazem parte de um grande grupo, *Clostridium coccoides*, que é detectada com o *probe* Erec482. Curiosamente, outras bactérias do grupo *C. coccoides* tenderam a aumentar à medida que o grupo *Roseburia + E. rectale* diminuiu (P <0,03). Estes dados mostram que, em curto prazo, a perda de peso por si só não conduz, nem é impulsionada por mudanças nestes grupos de bactérias. Pelo contrário, as alterações nessas populações bacterianas ocorrem, provavelmente, em resposta à dieta, em especial o tipo e quantidade de carboidratos presentes.

As diferenças entre as conclusões de Duncan e colaboradores (2008) e as de Ley e colaboradores (2006), particularmente no que diz respeito à Bacteróides, podem referir-se ao tipo de dieta, ao grupo de voluntários, aos métodos de preparação das amostras e seu armazenamento ou, ainda, aos métodos de detecção utilizados. Esta última possibilidade foi testada com fezes frescas, coletadas de seis indivíduos obesos, sendo que uma porção foi preparada para avaliação pelo método de FISH, enquanto outra foi utilizada para a extração do DNA seguido por PCR em tempo real. A média do número de Bacteróides detectadas pelo método FISH em relação à Eub338 tendeu a ser menor do que a proporção de Bacteróides em relação ao total de cópias obtidas por PCR. Esses achados parecem excluir a possibilidade de que o método FISH sistematicamente superestime a porcentagem de Bacteróides, comparado com um método baseado na amplificação por PCR, quando se comparam as amostras fecais frescas. Problemas com a perda da diversidade microbiana após estocagem de amostras fecais podem ocorrer, mas deve ser enfatizado, no entanto, que o procedimento FISH, rotineiramente utilizado no estudo de Duncan e colaboradores (2008), envolve preservação de amostras fecais frescas em paraformaldeído antes da estocagem.

### 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A obesidade é uma doença multifatorial e complexa, fruto de fatores ambientais e genéticos que determinam um balanço energético positivo, exigindo sempre a disponibilidade de calorias em quantidades superiores ao gasto corporal. Um dos fatores que pode estar relacionado com a extração de calorias é a composição da microflora intestinal que, para alguns autores, teria participação na obesidade. Pesquisas experimentais foram realizadas tentando avaliar a relação entre os microorganismos da flora intestinal, o índice de massa corporal e o tipo de dieta; no entanto, ainda não está claro de que maneira esses microorganismos atuam e se realmente eles têm participação direta no desenvolvimento da obesidade. Estudos adicionais são necessários para esclarecer se a alteração da flora intestinal está relacionada com o ganho ou perda do peso corporal, ou se essa variação tem relação com o tipo e a quantidade de caloria (carboidratos ou gorduras) que é consumida pelo indivíduo, o que levaria à necessidade de maior ou menor quantidade de microorganismos para a digestão adequada dessas calorias.

## REFERÊNCIAS

- BAJZER, M.; SEELEY, R. J. Obesity and gut flora. **Nature**, v. 444, p. 1009-1010, 2006.
- BOUCHARD, C. Introductory Notes. In: GENETIC of Human Obesity. USA: CRC Press; 1994. p. 1-16.
- BOUCHARD, C. Introduction. In: PHYSICAL Activity and Obesity. Champaign, IL: Human Kinetics Publishers; 2000. p. 3-20.
- CANI, P. D.; DELZENNE, N. M. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. **Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care**, v. 10, p. 729-734, 2007.
- DIBAISE, J. K. et al. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. **Mayo Clin. Proc.**, v. 83, p. 460-469, 2008.
- DUNCAN, S. H. et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. **Int. J. Obes.**, v. 32, p. 1720-1724, 2008.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Digestão e Absorção no Trato Gastrointestinal. In: TRATADO de Fisiologia Médica. 10. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2002. p. 702-711.
- KALLIOMÄKI, M. et al. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. **AJCN**, v. 87, p. 534-538, 2008.
- LEY, E. R. et al. Human gut microbes associated with obesity. **Nature**, v. 444, p. 1022-1023, 2006.
- NAVES, A.; PASCHOAL, V. C. P. Regulação funcional da obesidade. **ConScientiae Saúde**, v. 6, p. 189-199, 2007.
- PRICE, R. Genetics and common obesities: background, current status, strategies, and future prospects. In: WADDEN, T.; STUNKARD, A. J. Eds). **Hand Obes Treat**. New York, NY: Guilford Press; 2002. p. 73-94.
- SNYDER, E. E. et al. The human obesity gene map: The 2003 Update. **Obes. Res**, v. 12, p. 369-439, 2004.
- TENNYSON, C. A.; FRIEDMAN, G. Microecology, Obesity and Probiotics. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes**, v. 15, p. 422-427, 2008.
- TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. Procariotos: Domínio Bacteria e Archaea. In: MICROBIOLOGIA. 8. ed. São Paulo, SP: Artmed, 2006. p. 305-333.
- TRABULSI, L. R.; SAMPAIO, M. C. **Microbiota Normal do Corpo Humano**. In: TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. Microbiologia. 5. ed. São Paulo, SP: Atheneu, 2008. p. 103-110.
- TURNBAUGH, P. J. et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. **Nature**, v. 457, p. 480-485, 2009.
- TURNBAUGH, P. J. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. **Nature**, v. 444, p. 1027-1031, 2006.
- YAZIGI, A. et al. Rôle de la flore intestinale dans l'insulinorésistance et l'obésité. **Presse Med.**, v. 10, p. 1427-1430, 2008.

Recebido em: 17 Março 2010

Aceito em: 26 Abril 2010