

Agente intestinal bacteriano com potencial biotecnológico frente às desordens metabólicas: Uma revisão integrativa sobre a *Akkermansia muciniphila*

Intestinal bacterial agent with biotechnological potential against metabolic disorders: An integrative review of *Akkermansia muciniphila*

Agente bacteriano intestinal con potencial biotecnológico contra trastornos metabólicos: Una revisión integradora de *Akkermansia muciniphila*

Recebido: 22/06/2021 | Revisado: 29/06/2021 | Aceito: 05/07/2021 | Publicado: 16/07/2021

Paulo Henrique Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2015-6497>
Universidade Federal Rural de Pernambuco, Brasil
E-mail: eupaulosilvabio@gmail.com

Lucas de Barros Rodrigues de Freitas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3127-5897>
Universidade Federal Rural de Pernambuco, Brasil
E-mail: lbrfreitas@hotmail.com

Sybellemontenegro dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6927-4980>
Universidade Federal Rural de Pernambuco, Brasil
E-mail: sybellemontenegro11@gmail.com

Tarciana Lopes do Carmo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9065-6393>
Universidade Federal Rural de Pernambuco, Brasil
E-mail: tarcianalopesbio@gmail.com

Ana Lúcia Figueiredo Porto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5561-5158>
Universidade Federal Rural de Pernambuco, Brasil
E-mail: analuporto@yahoo.com.br

Vagne de Melo Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0841-1974>
Universidade Federal Rural de Pernambuco, Brasil
E-mail: vagne_melo@hotmail.com

Priscilla Régia de Andrade Calaça

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9092-6832>
Universidade Federal Rural de Pernambuco, Brasil
E-mail: priscilla.acalaca@ufrpe.br

Maria Taciana Cavalcanti Vieira Soares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9573-6296>
Universidade Federal Rural de Pernambuco, Brasil
E-mail: maria.vsoares@ufrpe.br

Resumo

Algumas doenças crônicas metabólicas são ocasionadas por disfunções alimentícias. Neste aspecto, a microbiota intestinal tem participação efetiva, direta e indiretamente, em diversos processos realizados nesse ambiente, contribuindo para a homeostase do organismo e na regularização dessas disfunções alimentícias. Recentemente, estudos publicados nos últimos anos têm demonstrado cada vez mais o papel desses microrganismos no trato gastrointestinal e como estes podem atuar como probióticos, a exemplo da bactéria *Akkermansia muciniphila*, a qual está interligada com vários processos bioquímicos e fisiológicos. Assim, este trabalho objetivou realizar uma revisão integrativa que compilasse informações referentes a ação da bactéria *A. muciniphila* contra disfunções metabólicas. Para tanto, foi realizada uma prospecção científica a partir de base de dados digitais, a saber: PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>) e Google Scholar (<https://scholar.google.com/>). Da prospecção, foram selecionados 14 artigos sobre a temática. A despeito dela, ficou evidenciada, de acordo com a literatura científica, eficiência da *A. muciniphila* atuando em prol do organismo de modo a prevenir e/ou tratar às desordens metabólicas decorrentes de dietas ricas, principalmente, em gorduras – fator que pode levar a quadro de obesidade e, por consequência, diabetes.

Palavras-chave: *Akkermansia muciniphila*; Obesidade; Microbiota intestinal; Probiótico.

Abstract

Some chronic metabolic diseases are caused by eating disorders. In this aspect, the intestinal microbiota participates effectively, directly and indirectly, in various processes carried out in this environment, contributing to the homeostasis

of the organism and in the regularization of these nutritional disorders. Recently, studies published in recent years have increasingly demonstrated the role of these microorganisms in the gastrointestinal tract and how they can act as probiotics, such as the bacteria *Akkermansia muciniphila*, which is interconnected with various biochemical and physiological processes. Thus, this work aimed to carry out an integrative review to compile information regarding the action of the *A. muciniphila* bacteria against metabolic dysfunctions. For this purpose, a scientific survey was carried out using a digital database, namely: PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>) and Google Scholar (<https://scholar.google.com/>). From the prospection, 14 articles on the subject were selected. Despite it, according to the scientific literature, the efficiency of *A. muciniphila* acting on behalf of the organism was evidenced in order to prevent and/or treat metabolic disorders resulting from diets rich, mainly in fat - a factor that can lead to obesity and, consequently, diabetes.

Keywords: *Akkermansia muciniphila*; Obesity; Gut microbiota; Probiotic.

Resumen

Algunas enfermedades metabólicas crónicas son causadas por trastornos alimentarios. En este aspecto, la microbiota intestinal participa de forma efectiva, directa e indirecta, en varios procesos que se llevan a cabo en este medio, contribuyendo a la homeostasis del organismo y en la regularización de estos trastornos nutricionales. Recientemente, los estudios publicados en los últimos años han demostrado cada vez más el papel de estos microorganismos en el tracto gastrointestinal y cómo pueden actuar como probióticos, como la bacteria *Akkermansia muciniphila*, que está interconectada con diversos procesos bioquímicos y fisiológicos. Así, este trabajo tuvo como objetivo realizar una revisión integradora para recopilar información sobre la acción de la bacteria *A. muciniphila* frente a disfunciones metabólicas. Para ello, se realizó una encuesta científica utilizando una base de datos digital, a saber: PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>) y Google Académico (<https://scholar.google.com/>). De la prospección se seleccionaron 14 artículos sobre el tema. A pesar de ello, según la literatura científica, se evidenció la eficacia de *A. muciniphila* actuando en nombre del organismo para prevenir y / o tratar los trastornos metabólicos derivados de dietas ricas, principalmente en grasas, factor que puede conducir a la obesidad y, en consecuencia, diabetes.

Palabras clave: *Akkermansia muciniphila*; Obesidad; Microbiota intestinal; Probiótico.

1. Introdução

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), só em 2016, mais de 1,9 bilhão de pessoas no mundo estavam acima do peso e, com isso, a incidência de doenças associadas com a obesidade é cada vez mais frequente, principalmente entre os jovens. A obesidade é considerada uma doença crônica relacionada ao acúmulo de gordura corporal (30-40 kg/m²) e um dos principais fatores relacionados à resistência à insulina e, conseqüentemente, ao desenvolvimento de diabetes tipo 2 (OMS, 2020; SBEM, 2020; Golay & Ybarra, 2005).

A síndrome metabólica, caracterizada por circunferência abdominal elevada, costuma se desenvolver a partir dos níveis elevados de triglicérides, HDL e/ou pressão arterial alta, além da glicemia de jejum, podendo ser devido a outras alterações bioquímicas. Esta síndrome é sugerida como uma das principais conseqüências do sobrepeso, estando interligada a várias doenças, em sua maioria de caráter vascular. Somado a isto, uma dieta rica em gordura e ausência de atividade física contribuem para elevação da glicose no plasma, triglicérides elevados, além de alterações nas taxas de colesterol, tornando-se uma interferência na qualidade de vida, podendo levar a mortalidade (Saboya, et al., 2017; Samson, et al., 2014; Saklayen, 2018).

A diabetes *mellitus* (DM) é um distúrbio metabólico caracterizado por alterações no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas, relacionado com produção e/ou funcionalidade da insulina (Guthrie & Guthrie, 2004), sendo responsável, só em 2016, por aproximadamente 1,6 milhões dos óbitos em escala mundial, segundo a OMS, estimando-se que, até 2030, pelo menos 360 milhões de pessoas desenvolvam a doença, muito devido seus hábitos sedentários (Ferreira & Pititto, 2021; OMS, 2021). Os principais tipos de diabetes são a tipo I (insulina dependente), tipo II (insulina independente) e a gestacional (momentânea diabetes). Os índices de outras doenças crônicas em pessoas com DM são maiores, estando muitas vezes interligadas diretamente ao desenvolvimento de doenças renais e cardiovasculares, além de compor as estatísticas de prevalência de câncer (Leles, 2018). A diabetes tipo 2 está relacionada à insuficiência na produção de insulina (hiperinsulinemia) ou disfunções nas células β -pancreáticas, inviabilizando a utilização da mesma pelo organismo e constituindo um quadro clínico

conhecido como hiperglicemia (glicose > 130 mg/dL). Dos casos diagnosticados com DM, cerca de 90% enquadram-se no tipo 2, concentrando pessoas acima dos 40 anos e com propensão à obesidade (Fletcher, et al., 2002; Chatterjee, et al., 2017).

Estudos nos últimos anos têm demonstrado a capacidade de certos microrganismos, tanto residentes da microbiota humana, como também provenientes de suplementações (probióticos), influenciarem de forma sistêmica no organismo (Ahlawat, et al., 2021). O equilíbrio desses microrganismos no intestino é essencial, sendo benéficos para o ser humano, que pode se dar através de componentes alimentares não digeríveis (prebióticos), por estimularem a proliferação de bactérias desejáveis no cólon, favorecendo a absorção de nutrientes e o bom funcionamento dos mecanismos neuro-endócrinos (Gibson & Roberfroid, 1995). Além disso, a colonização desses seres microscópicos no trato intestinal tem sido demonstrada como promissora quando relacionados a fatores metabólicos (Adak & Khan, 2019). Um dos principais agentes colonizadores do trato intestinal é a bactéria *Akkermansia muciniphila*, degradadora de mucina (fonte de carbono, energia e nitrogênio), uma glicoproteína que protege a mucosa contra agentes infecciosos, estando presente no intestino grosso como um dos principais colonizadores, caracterizada como Gram-negativa, estritamente anaeróbia, sulfatase positiva e crescimento em pH estreito (5-6) (Devine & McKenzie, 1992; Derrien, et al., 2004).

As biofuncionalidades da *A. muciniphila* envolvem a modulação do sistema imune e a atenuação da colite ulcerativa, trazendo um novo olhar para microbiota intestinal do ponto de vista biotecnológico (Derrien, et al., 2011; Bian, et al., 2019). Desta forma, esta revisão de literatura propôs através de um modelo integrativo, concatenar os efeitos decorrentes da administração da bactéria intestinal *A. muciniphila* frente a doenças metabólicas acarretadas pelo consumo excessivo de gordura.

2. Metodologia

Este trabalho trata-se de uma revisão de literatura, a qual foi elaborada de modo integrativo (Pereira, Shitsuka, Parreira & Shitsuka, 2018; Souza, Silva & Carvalho, 2009). Para a busca de artigos foram utilizadas as plataformas digitais de pesquisa: PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>) e Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), utilizando os termos (em inglês): *Akkermansia muciniphila*, obesity, gut microbiota, bacteria. Os fundamentos conceituais foram subdivididos nesta revisão em três tópicos: 1) *Akkermansia muciniphila*: alterações bioquímicas e sua ligação com o tecido adiposo; 2) *Akkermansia muciniphila* e expressões gênicas; e, por fim, 3) *Akkermansia muciniphila* e alterações quantitativas decorrentes de compostos químicos. Ainda, não havendo exclusão de artigos quanto ao período, tipo (pesquisa, revisão, comunicação rápida) e análises qualitativas e/ou quantitativas, ficando seu uso a critério dos autores.

3. Resultados e Discussão

A partir do levantamento de dados, perante a prospecção realizada, foi posto para a análise um total de 30 artigos, selecionando-se apenas 14, representando 46,66% do volume total de artigos catalogados, dos quais estavam em concordância com o tema proposto. Assim sendo, descritos adiante. Sendo 50% dos artigos utilizados para compor o tópico *Akkermansia muciniphila*: alterações bioquímicas e correlações com o tecido adiposo, 35,71% para o tópico *Akkermansia muciniphila* e expressões gênicas e 50% foram aproveitados para o tópico *Akkermansia muciniphila*: alteração decorrentes de compostos químicos.

3.1. 1) *Akkermansia muciniphila*: alterações bioquímicas e correlações com o tecido adiposo

De acordo com a literatura científica, as mudanças bioquímicas decorrentes de alimentações influenciam significativamente nos reservatórios energéticos dos organismos, proporcionando melhorias e/ou disfunções metabólicas. A alimentação é um dos principais desencadeadores para as reações químicas no organismo. Ciente deste fato, a Tabela 1 apresenta os principais resultados de alterações bioquímicas referentes ao nível de glicose e triglicerídeos. Os estudos descritos correlacionaram as prováveis alterações bioquímicas em parâmetros decorrentes da influência da bactéria *A. muciniphila* sob as

reações do metabolismo, a partir de modelos experimentais usando camundongos e seres humanos, esclarecendo de modo elucidativo a microbiota humana e o papel de atuação do microrganismo no metabolismo.

Tabela 1. Alterações bioquímicas e suas correlações com o tecido adiposo ocasionadas por *Akkermansia muciniphila* a partir de modelos experimentais. LDL (lipoproteínas de baixa densidade) HOMAR-IR (Modelo de avaliação da homeostase); GOT (transaminase oxalacética); GPT (alanina aminotransferase); NI (Não identificado).

Experimentação					
Alterações bioquímicas	Amostra (nº Indivíduos)	Espécie/ Composto	Concentração do microrganismo	Duração (semanas)	Referências
Redução do ganho de massa gorda e do peso corporal; Redução do tecido adiposo subcutâneo, epididimal e visceral; Baixo índice de tecido adiposo total; Aumento de atividade locomotora; Aumento do conteúdo calórico fecal.	21 camundongos	<i>A. muciniphila</i> pasteurizada (ATTC BAA-835)	2×10^8 UFC/180 µl/ dia	1-5	Depommier et al. (2020)
Menor taxa de glicose e insulina em jejum; Diâmetro médio dos adipócitos; Melhora do colesterol total e LDL; Redução no acetato sérico.	49 participantes (humanos)	<i>A. muciniphila</i>	NI	0-6	Dao et al. (2016)
Diminuição da glicose em jejum; Aumento no níveis séricos de insulina; Redução nos níveis séricos de Triglicerídeos e Colesterol total; Atenuação de hiperlipidemia; Redução da dimensão dos adipócitos do tecido adiposo braco inguinal e tecido adiposo branco epididimal; Redução no diâmetro dos adipócitos inguinal.	60 camundongos	<i>Akkermansia muciniphila</i> (Amuc_GP01e Amuc_GP25)	5×10^9 UFC/mL/ dia	0-16	Deng et al. (2020)

<p>Redução do ganho de peso, ingestão calórica, peso da gordura mesentérica, gordura total, gordura subcutânea, gordura epididimal; Redução de eficiência energética; Redução do diâmetro médio dos adipócitos; Redução do colesterol total; Redução dos níveis séricos de glicose, insulina, HOMA-IR; Redução sérica de GOT, GPT.</p>	69 camundongos	<p><i>A. muciniphila</i> pasteurizada (EB-AMDK 10, EB-AMDK 19, and EB-AMDK 27)</p>	1 × 10 ⁸ UFC/ 6 vezes por semana	0-12	Yang et al. (2020)
<p>Redução de massa gorda; Aumento de massa magra; Tolerância à glicose; Redução no acúmulo de lipídios no fígado e músculos.</p>	20/40 Camundongos C57BL/6	<i>A. muciniphila</i> (ATCC BAA-835)	2 x 10 ⁸ UFC / 200µl/ dia	3-5	Zhao et al. (2017)
<p>Aumento nos níveis intestinais de endocanabinóides; Controle do armazenamento de massa de gordura; Controle da homeostase da glicose; Reverteu a resistência à insulina; Regulação da barreira intestinal; Redução da endotoxemia metabólica.</p>	NI camundongos C57BL/6	<i>A. muciniphila</i> Muc ^T (ATTC BAA-835)	2,10 ⁸ UFC / 0,2 mL/ dia	0-4	Everard et al. (2013)
<p>Diminuição do peso corporal e gordura retroperitoneal; Diminuição do peso dos rins.</p>	4 grupos (n = 8-12 / grupo) Camundongos C57BL / 6	<i>A. muciniphila</i> pasteurizada	2x10 ⁸ UFC / 150 µl/ dia	0-4	Lawenius et al. (2020)

Fonte: Autores.

De acordo com os autores reportados na Tabela 1, pode-se observar que ao analisar administração da *A. muciniphila* em seres humanos, como propósito de intervenção, Dao et al. (2016) obtiveram resultados significativos, verificando-se uma diminuição dos níveis de triglicerídeos em jejum {[1,2 (0,9 - 1,7) mmol/L para 1,0 (0,8 - 1,2)] mmol/L}, contribuindo para a redução de gordura, tendo em vista que os triglicerídeos são as principais responsáveis por doenças relacionadas à aterosclerose. Ainda segundo os autores, a bactéria promoveu a diminuição do tamanho médio dos adipócitos, menor mediana de gordura ginóide e menor mediana de gordura andróide, o que levou as inflamações no tecido adiposo a diminuir. Vale ressaltar que, a correlação dos níveis de *A. muciniphila*, mesmo com a intervenção dietética, o grupo com altos níveis de *A. muciniphila* apresentou maiores benefícios (Dao, et al., 2016).

Depommier et al. (2020), em trabalho referente a perda de gordura correlacionada com *A. muciniphila* através de experimentação realizado em câmaras metabólicas, *A. muciniphila* pasteurizada, promoveram em camundongos obesos a preferência pela utilização de lipídeos em contraste com magros, os quais preferiram o uso da glicose para realização de atividades locomotoras. Ainda segundo os autores, foram observados uma dificuldade de ganho de massa gorda em apenas duas semanas, evidenciando a capacidade deste microrganismo em evitar o ganho de peso corporal. Everard et al. (2013) reportaram a capacidade da *A. muciniphila* em contornar os níveis elevados de glicose em jejum em decorrência de dieta hipercalórica. Como observado pelos autores, uma das competências da bactéria está ligada à atenuação de inflamações ocorridas no tecido adiposo em virtude do aumento de gordura. Entre esses fatores benéficos, está o aumento nos níveis de endocanabinóides – estimula a secreção de peptídeos intestinais, tais como GLP-1 (Glucagon 1 tipo), sendo este estimulante da secreção de insulina, supressor de glucagon e, além disso, retarda o esvaziamento gástrico. Assim, esses neurotransmissores contribuem para a perda de gordura, em decorrência da redução no consumo de alimentos.

Ao analisar o potencial de três cepas bacterianas pasteurizada de *A. muciniphila* (EB-AMDK-10, EB-AMDK-19 e EB-AMDK-27) administrada em uma dosagem de 1×10^8 UFC/animal em camundongos, isoladas de amostras fecais humana, Yang et al. (2020) observaram a redução nos níveis de glicose mesmo com a administração de dietas hipercalóricas. Ainda sendo observação dos autores, as cepas foram capazes de contornar mudanças negativas no tecido adiposo, apresentando-as com efeitos significativos na diminuição de ganho de peso, diminuição de gordura mesentérica, gordura epididimal e tamanho médio dos adipócitos (Yang, et al., 2020).

A perda de peso utilizando a bactéria como probiótico é uma prática válida e que tem sido constatada através de experimentação (Everard, et al., 2013). Ao administrar duas cepas de *A. muciniphila* (Amuc_GP01 e Amuc_GP25) por gavagem em camundongos tratados com dieta hipercalórica, Deng et al. (2020) constataram a diminuição da glicose em jejum, diminuição sérica de triglicerídeos e colesterol total, além de suas influências no tecido adiposo branco inguinal e epididimal. Estes resultados vão de encontro com os descritos por Zhao et al. (2017) que utilizaram uma dosagem de 1×10^8 UFC/200 μ l da *A. muciniphila*, durante um período de cinco semanas e observaram uma diminuição do ganho de peso corporal, massa gorda e aumento da massa magra; teoria corroborada por Lawenius et al. (2020) ao utilizarem *A. muciniphila* pasteurizada e observarem a minimização da gorduras retroperitoneal em camundongos, sinalizando a potencialidade da bactéria como agente probiótico a partir de suas diferentes cepas, em atuar na redução de gordura nos diferentes tecidos corporais.

Indubitavelmente, as disposições das gorduras, o ganho de massa magra e a homeostase nos níveis séricos de glicose são exemplos das alterações bioquímicas causadas pela *A. muciniphila*, podendo contribuir para o bem-estar dos indivíduos, na resistência a ganho de peso como também na prevenção da diabetes.

3.2. 2) *Akkermansia muciniphila* e expressões gênicas

As relações indiretas desse microrganismo junto às expressões gênicas estão cada vez mais em evidência na literatura científica. A relação da bactéria com as diferentes expressões gênicas é descrita na tabela 2, observando-se a normalização e o aumento/diminuição em diferentes partes dos tecidos corporais.

Tabela 2. Principais expressões gênicas decorrentes da administração da bactéria *Akkermansia muciniphila*. SREBP1c (Proteína 1 de ligação ao elemento regulador de esterol); GLP-1 (Peptídeo semelhante a glucagon 1); GLUT2 (transportador de glicose tipo 2); PYY (Peptídeo YY); PPAR γ (Receptor ativado por proliferador de peroxissoma); G6Pase (Glicose 6-fosfatase); SGLT1 (Proteínas de transporte de glicose-sódio); GLUT5 (transportador de frutose); FABP1 (Proteína 1 de ligação de ácidos graxos); CD36 (glicoproteína plaquetária 4); LPL (Lipoproteína Lipase); FAS (Receptor Fas); IRS1 (Substrato de receptor de insulina 1); ACC/ACC1 (Acetil-CoA Carboxilase). (+) aumento de expressões gênicas, (-) diminuição de expressão gênicas, (+/-) regulação de expressão gênicas.

Bactéria/ Espécie	Dosagem	Expressões gênicas														Referências	
		SREBP 1c	GLP-1	GLUT2	PYY	PPAR γ	G6Pase	SGLT1	GLUT5	FABP1	CD36	LPL	FAS	IRS1	ACC		ACC1
ATTC BAA-835	2 × 10 ⁸ UFC/180 µl/ dia			-				-	-	+	+						Depommier et al. (2020)
EB-AMDK 10	1 × 10 ⁸ UFC/ 6 vezes por semana	-	+/-		+	-	-					+/-	-	+		-	Yang et al. (2020)
EB-AMDK 19	1 × 10 ⁸ UFC/ 6 vezes por semana	-		+	+	-	-				-	+/-	-	+		-	Yang et al. (2020)
EB-AMDK 27	1 × 10 ⁸ UFC/ 6 vezes por semana	-	+/-	+	+	-	-				-	+/-	-	+		-	Yang et al. (2020)
BAA-835	10 ⁸ a 10 ⁹ UFC / ml/ dia	-															Kim et al. (2020)
BAA-835	10 ⁸ UFC/dia	-										-					Sheng et al. (2018)
ATCC BAA-835	2 × 10 ⁸ UFC / 200µl/ dia	-													-		Zhao et al. (2017)

Fonte: Autores.

De acordo com os dados ilustrados na Tabela 2, é possível observar que quando da experimentação com camundongos, houve uma diminuição das expressões gênicas de LPL (Lipoproteína lipase) e SREBP 1c (Proteína 1 de ligação ao elemento regulador de esterol), envolvidas na adipogênese e derivadas de adipócitos em tecido adiposo branco e também na lipogênese (Sheng, et al., 2018; Zhao, et al., 2017). Também pode ser observado em Yang et al. (2020) a redução das expressões gênicas de SREBP 1c no tecido adiposo quando utilizaram três cepas de *A. muciniphila* pasteurizada em oposição à desordens metabólicas. Além disso, os autores também relataram uma diminuição e/ou regulação de expressões gênicas de GLUT2 (Transportador de glicose 2), GLP 1 (1 tipo de glucagon), como também de PYY (Peptídeo YY), sendo estes dois últimos essenciais na regulação da fome e da saciedade.

A utilização da bactéria estudada também reduziu significativamente a expressão de SREBP no fígado, sendo neste caso a administração média de 10^8 a 10^9 UFC/ dia. Esse efeito culminou na redução de síntese de triglicérides no órgão e, conseqüentemente, na minimização de danos hepáticos (Kim, et al., 2020). O emprego de *A. muciniphila* pasteurizada (ATTC BAA-835) durante 5 semanas com uma dosagem de 2×10^8 UFC/ administrada 180 μ l/dia em camundongos, proporcionou o aumento de CD36 (glicoproteína plaquetária 4) e FABP1 (Proteína 1 de ligação a ácidos graxos), ambos estando ligados diretamente com melhoras no perfil lipídico. Além disso, conforme demonstrado, houve expressões de GLUT2 (Depommier, et al., 2020). As expressões gênicas demonstradas nos trabalhos citados na tabela 2 reforçam a eficiência da *A. muciniphila* em amenizar sistemicamente as desordens metabólicas acarretadas pelo excesso de gordura, diminuindo as chances de desenvolver doenças crônicas ligadas às expressões gênicas.

3.3. 3) *Akkermansia muciniphila*: alteração decorrentes de compostos químicos

Os estudos explanados nesta revisão demonstram a capacidade de determinadas substâncias químicas, presentes em alimentos ou suplementadas de forma intencional em interferirem no crescimento da *A. muciniphila* e, assim, somados aos prováveis efeitos que ela apresenta, podendo melhorar ou não os principais parâmetros metabólicos. Everard et al. (2013) evidenciaram a importância da suplementação com prebióticos para aumentar os níveis da bactéria avaliada, sendo esse benefício já relacionado a microbiota intestinal. Em seus estudos, ao analisarem administração de oligofrutose em camundongos, os níveis da *A. muciniphila* foram regularizados, bem como a diminuição no ganho de massa gorda, sendo sugestionado pelos autores como uma das conseqüências do aumento dessa bactéria no intestino. Ainda, observam-se estudos relacionados aos polifenóis, compostos químicos encontrados principalmente em frutas e verduras, com o aumento da *A. muciniphila*. A utilização, por exemplo, de polifenóis de uva concord e Galato de epigallocatequina, outro tipo de polifenol, encontrado principalmente em ervas verdes, enriqueceram significativamente os níveis de *A. muciniphila* no intestino de camundongos (Roopchand, et al., 2015; Sheng, et al., 2018)

Capsaicina, presente na pimenta e no pimentão, também promoveu o crescimento desse microrganismo na microbiota intestinal, saindo da concentração de $0,03 \pm 0,04\%$ para $0,12 \pm 0,07\%$ (Shen et al., 2017). No trabalho de De La Cuesta-Zuluaga et al. (2017), a utilização de metformina, composto utilizado por pacientes com diabete tipo 1, aumentou consideravelmente os níveis de *A. muciniphila* no intestino e, em decorrência desses acontecimentos, a mediação na redução de glicose poderia ser concretizada por essa bactéria. Outro fármaco, a vancomicina, um antibiótico, elevou a concentração também de *A. muciniphila* (Hansen, et al., 2012). Em contraste, o consumo de alimentos ricos em gorduras levaram a uma diminuição da quantidade de *A. muciniphila* em camundongos, chegando a ser dez mil vezes menor que a do grupo controle, o qual apresentou uma diminuição de cem vezes (Schneeberger, et al., 2015). Com esses resultados, é possível inferir que existe uma influência direta da alimentação na composição da microbiota intestinal e, por conseqüência, em seus efeitos disbióticos e metabólicos.

4. Conclusão

A partir das prospecções realizadas em artigos científicos e em plataformas digitais, este trabalho abordou de modo circunstancial e pontual as principais informações inerentes à utilização da bactéria *Akkermansia muciniphila* como agente probiótico, junto às desordens metabólicas, especialmente as relacionadas a obesidade e a diabetes. A utilização da *A. muciniphila*, a partir das experimentações realizadas e descritas na literatura, demonstrou eficiência em contornar mudanças metabólicas provocadas pelo consumo excessivo e acúmulo de gordura. Diante desses efeitos, é notória a importância deste microrganismo para a microbiota humana. Assim, esperamos que com este trabalho de revisão, estudantes, pesquisadores e profissionais da área de microbiologia e biotecnologia possam utilizar os dados como suporte para auxiliar em futuras investidas no campo das enfermidades crônicas relacionadas com distúrbios bioquímicos, especialmente os crônicos, tornando-se uma ferramenta colaborativa para o entendimento nutracêutico da *A. muciniphila*. Além da possibilidade de realização de experimentos com esta bactéria em outros contextos metabólicos não avaliados nessa revisão.

Referências

- Ahlatw, S., Asha, & Sharma, K. K. (2021). Gut-organ axis: a microbial outreach and networking. *Letters in applied microbiology*, 72(6), 636–668. <https://doi.org/10.1111/lam.13333>.
- Adak, A., & Khan, M. R. (2019). An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 76(3), 473–493. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4>.
- Bian, X., Wu, W., Yang, L., Lv, L., Wang, Q., Li, Y., Ye, J., Fang, D., Wu, J., Jiang, X., Shi, D., & Li, L. (2019). Administration of *Akkermansia muciniphila* Ameliorates Dextran Sulfate Sodium-Induced Ulcerative Colitis in Mice. *Frontiers in microbiology*, 10, 2259. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02259>
- Chatterjee, S., Khunti, K., & Davies, M. J. (2017). Type 2 diabetes. *Lancet*, 389(10085), 2239–2251. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30058-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30058-2)
- Devine, P. L., & McKenzie, I. F. (1992). Mucins: structure, function, and associations with malignancy. *BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*, 14(9), 619–625. <https://doi.org/10.1002/bies.950140909>
- Derrien, M., Vaughan, E. E., Plugge, C. M., & de Vos, W. M. (2004). *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*, 54(5), 1469–1476. <https://doi.org/10.1099/ij.s.0.02873-0>
- Derrien, M., Van Baarlen, P., Hooiveld, G., Norin, E., Müller, M., & de Vos, W. M. (2011). Modulation of Mucosal Immune Response, Tolerance, and Proliferation in Mice Colonized by the Mucin-Degrader *Akkermansia muciniphila*. *Frontiers in microbiology*, 2, 166. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00166>
- Depommier, C., Van Hul, M., Everard, A., Delzenne, N. M., De Vos, W. M., & Cani, P. D. (2020). Pasteurized *Akkermansia muciniphila* increases whole-body energy expenditure and fecal energy excretion in diet-induced obese mice. *Gut microbes*, 11(5), 1231–1245. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1737307>
- Dao, M. C., Everard, A., Aron-Wisniewsky, J., Sokolovska, N., Prifti, E., Verger, E. O., Kayser, B. D., Levenez, F., Chilloux, J., Hoyles, L., MICRO-Obes Consortium, Dumas, M. E., Rizkalla, S. W., Doré, J., Cani, P. D., & Clément, K. (2016). *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*, 65(3), 426–436. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308778>
- Deng, L., Ou, Z., Huang, D., Li, C., Lu, Z., Liu, W., Wu, F., Nong, C., Gao, J., & Peng, Y. (2020). Diverse effects of different *Akkermansia muciniphila* genotypes on Brown adipose tissue inflammation and whitening in a high-fat-diet murine model. *Microbial pathogenesis*, 147. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104353>
- De la Cuesta-Zuluaga, J., Mueller, N. T., Corrales-Agudelo, V., Velásquez-Mejía, E. P., Carmona, J. A., Abad, J. M., & Escobar, J. S. (2017). Metformin Is Associated With Higher Relative Abundance of Mucin-Degrading *Akkermansia muciniphila* and Several Short-Chain Fatty Acid-Producing Microbiota in the Gut. *Diabetes care*, 40(1), 54–62. <https://doi.org/10.2337/dc16-1324>
- Everard, A., Belzer, C., Geurts, L., Ouwerkerk, J. P., Druart, C., Bindels, L. B., Guiot, Y., Derrien, M., Muccioli, G. G., Delzenne, N. M., de Vos, W. M., & Cani, P. D. (2013). Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(22), 9066–9071. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219451110>
- Ferreira, S. R. G & Pititto, B. A. (2021). Aspectos Epidemiológicos do Diabetes Mellitus e seu Impacto no Indivíduo e na Sociedade. <https://ebook.diabetes.org.br/component/k2/item/73-capitulo-1-aspectos-epidemiologicos-do-diabetes-mellitus-e-seu-impacto-no-individuo-e-na-sociedade>
- Fletcher, B., Gulanick, M., & Lamendola, C. (2002). Risk factors for type 2 diabetes mellitus. *The Journal of cardiovascular nursing*, 16(2), 17–23. <https://doi.org/10.1097/00005082-200201000-00003>
- Golay, A., & Ybarra, J. (2005). Link between obesity and type 2 diabetes. Best practice & research. *Clinical endocrinology & metabolism*, 19(4), 649–663. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2005.07.010>
- Guthrie, R. A., & Guthrie, D. W. (2004). Pathophysiology of diabetes mellitus. *Critical care nursing quarterly*, 27(2), 113–125. <https://doi.org/10.1097/00002727-200404000-00003>

- Gibson, G. R., & Roberfroid, M. B. (1995). Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *The Journal of nutrition*, 125(6), 1401–1412. <https://doi.org/10.1093/jn/125.6.1401>
- Hansen, C. H., Krych, L., Nielsen, D. S., Vogensen, F. K., Hansen, L. H., Sørensen, S. J., Buschard, K., & Hansen, A. K. (2012). Early life treatment with vancomycin propagates *Akkermansia muciniphila* and reduces diabetes incidence in the NOD mouse. *Diabetologia*, 55(8), 2285–2294. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2564-7>
- Kim, S., Lee, Y., Kim, Y., Seo, Y., Lee, H., Ha, J., Lee, J., Choi, Y., Oh, H., & Yoon, Y. (2020). *Akkermansia muciniphila* Prevents Fatty Liver Disease, Decreases Serum Triglycerides, and Maintains Gut Homeostasis. *Applied and environmental microbiology*, 86(7), e03004-19. <https://doi.org/10.1128/AEM.03004-19>
- Leles, M. B. L. (2018). Influência da Diabetes Mellitus nas doenças crônicas e agudas. *Pebmed*. <https://pebmed.com.br/influencia-da-diabetes-mellitus-nas-doencas-cronicas-e-agudas/>
- Lawenius, L., Scheffler, J. M., Gustafsson, K. L., Henning, P., Nilsson, K. H., Colldén, H., Islander, U., Plovier, H., Cani, P. D., de Vos, W. M., Ohlsson, C., & Sjögren, K. (2020). Pasteurized *Akkermansia muciniphila* protects from fat mass gain but not from bone loss. *American journal of physiology, Endocrinology and metabolism*, 318(4), E480–E491. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00425.2019>
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica. UFSM.
- Roopchand, D. E., Carmody, R. N., Kuhn, P., Moskal, K., Rojas-Silva, P., Turnbaugh, P. J., & Raskin, I. (2015). Dietary Polyphenols Promote Growth of the Gut Bacterium *Akkermansia muciniphila* and Attenuate High-Fat Diet-Induced Metabolic Syndrome. *Diabetes*, 64(8), 2847–2858. <https://doi.org/10.2337/db14-1916>
- Saboya, P. P., Bodanese, L. C., Zimmermann, P. R., Gustavo, A. D., Macagnan, F. E., Feoli, A. P., & Oliveira, M. D. (2017). Lifestyle Intervention on Metabolic Syndrome and its Impact on Quality of Life: A Randomized Controlled Trial. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 108(1), 60–69. <https://doi.org/10.5935/abc.20160186>
- Samson, S. L., & Garber, A. J. (2014). Metabolic syndrome. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 43(1), 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.009>
- Saklayen, M. G. (2018). The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Current hypertension reports*, 20(2), 12. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>
- Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. (2020). A Obesidade é uma doença crônica. <https://www.sbemsp.org.br/imprensa/releases/736-a-obesidade-e-uma-doenca>
- Souza, M. T., Silva, M. D., Carvalho, R. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer? *Einstein*, 8(1). <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>
- Shen, W., Shen, M., Zhao, X., Zhu, H., Yang, Y., Lu, S., Tan, Y., Li, G., Li, M., Wang, J., Hu, F., & Le, S. (2017). Anti-obesity Effect of Capsaicin in Mice Fed with High-Fat Diet Is Associated with an Increase in Population of the Gut Bacterium *Akkermansia muciniphila*. *Frontiers in microbiology*, 8, 272. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00272>
- Schneeberger, M., Everard, A., Gómez-Valadés, A. G., Matamoros, S., Ramírez, S., Delzenne, N. M., Gomis, R., Claret, M., & Cani, P. D. (2015). *Akkermansia muciniphila* inversely correlates with the onset of inflammation, altered adipose tissue metabolism and metabolic disorders during obesity in mice. *Scientific reports*, 5, 16643. <https://doi.org/10.1038/srep16643>
- Sheng, L., Jena, P. K., Liu, H. X., Hu, Y., Nagar, N., Bronner, D. N., Settles, M. L., Bäuml, A. J., & Wan, Y. Y. (2018). Obesity treatment by epigallocatechin-3-gallate-regulated bile acid signaling and its enriched *Akkermansia muciniphila*. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 32(12), fj201800370R. <https://doi.org/10.1096/fj.201800370R>
- World Health organization. (2021). Diabetes. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
- World Health Organization. (2020). Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Yang, M., Bose, S., Lim, S., Seo, J., Shin, J., Lee, D., Chung, W. H., Song, E. J., Nam, Y. D., & Kim, H. (2020). Beneficial Effects of Newly Isolated *Akkermansia muciniphila* Strains from the Human Gut on Obesity and Metabolic Dysregulation. *Microorganisms*, 8(9), 1413. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8091413>
- Zhao, S., Liu, W., Wang, J., Shi, J., Sun, Y., Wang, W., Ning, G., Liu, R., & Hong, J. (2017). *Akkermansia muciniphila* improves metabolic profiles by reducing inflammation in chow diet-fed mice. *Journal of molecular endocrinology*, 58(1), 1–14. <https://doi.org/10.1530/JME-16-0054>