

Diabetes e obesidade e sua relação com o desenvolvimento da microbiota intestinal do recém nascido

Débora Borges de Oliveira Silva¹; Eduardo Henrique Mendes Rezende¹; Guilherme do Vale Bessa¹; Kamylla Borges Santos¹; Miguel Carlos Azevedo Cruz¹; Aline de Araújo Freitas².

1. Discente do curso de medicina do Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA.
2. Docente do curso de medicina do Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA.

RESUMO: O desenvolvimento da microbiota tem ampla relação com a incidência de doenças autoimunes, diabetes e obesidade. Essa revisão objetiva discutir a relação entre o desenvolvimento da microbiota intestinal e doenças autoimunes, obesidade e diabetes. Comparativamente, neonatos que não possuem um correto desenvolvimento da microbiota terão maior chance de desenvolver doenças haja visto que quanto a obesidade, as evidências comprovaram que a microbiota intestinal materna afeta a microbiota intestinal inicial do bebê e essa pode desempenhar um papel causal no desenvolvimento da obesidade, por fatores como o peso pré-gestacional e o ganho de peso gestacional (GWG). Já quanto a diabetes, a imunomodulação da microbiota intestinal desde o início da vida influencia no desenvolvimento de autoanticorpos contra células beta pancreáticas. Assim, podemos evidenciar que há grande relevância entre o surgimento de doenças da vida infantil e adulta com o desenvolvimento da microbiota intestinal do recém-nascido.

Palavras-chave:
Sistema imune.
Microbiota intestinal.
Recém-nascido.
Obesidade.
Diabetes.

INTRODUÇÃO

O ser humano possui em seu organismo diversos locais em que se contêm colônias de microrganismos, chamadas de microbiotas. Uma das regiões que contém microbiota é o intestino, sendo que esses microrganismos são de extrema importância para o metabolismo e outras diversas reações moleculares de um corpo saudável. (ERSÖZ; GÜLERMAN, 2019). O número de casos de obesidade tem aumentado significativamente nos últimos anos, e é caracterizada como uma síndrome multifatorial em que fatores como a genética, metabolismo e ambiente influenciam para o seu desenvolvimento (CATANEO; CARVALHO; GALINDO, 2005). Diabetes tipo 1 é a doença crônica que mais prevalece na infância (ÁLVAREZ, 2019) caracterizada por ser um distúrbio com fator genético marcante, principalmente pela passagem do complexo HLA (DANEMAN, 2006). Estudos tem revelado que os primeiros 1000 dias de vida do recém-nascido (RN) são de extrema importância para o desenvolvimento da saúde e de doenças. Um desenvolvimento saudável se relaciona com diversos fatores como tipo de parto, uso de antibióticos, idade gestacional e até mesmo o ambiente que o RN vive (BUTEL; WALIGORA-DUPRIET; WYDAU-DEMATTEIS, 2018). O RN apresenta contato com a microbiota perineal materna ao nascer por parto normal, esse contágio influencia positivamente no desenvolvimento do sistema imune do RN e contribui para proteção de algumas doenças tais como alergias, obesidade e doenças autoimunes. Crianças que apresentam disbiose intestinal por algum motivo como redução do contato com bactérias ao nascer, comum em cesarianas, parto prematuro ou uso de antibióticos perinatal, aumentará os riscos de ocorrência das doenças citadas anteriormente (WALKER, 2017). Essa revisão objetiva discutir a relação do desenvolvimento da microbiota intestinal, doenças autoimunes, obesidade e diabetes.

METODOLOGIA

Para realizar essa revisão integrativa foram utilizados os bancos de dados *PubMed Central* (PMC) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) com os seguintes descritores: “immune system”, “microbiota”, “obesity”, “diabetes”, “newborn” e “immunostimulatory”. Foram encontrados cerca de 72 artigos publicados de 2014 até 2019, sendo excluídos aqueles que não apresentavam relação com o tema abordado e com QUALIS inferior a B2, restando cerca de 20 artigos utilizados para responder a seguinte pergunta norteadora “Existe relação entre o desenvolvimento da microbiota intestinal e a incidência de doenças como obesidade e diabetes?”

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Microbiota intestinal ligada à obesidade

Acredita-se que o intestino de um feto durante o período intrauterino seja privado de qualquer comunidade bacteriana, ou seja, é quase estéril; no entanto, alguns micróbios antes do

nascimento e durante o parto transitam da mãe para o intestino do feto e constituem a microbiota rudimentar. A composição intestinal de uma criança varia muito nos primeiros anos de vida devido a fatores como alterações na fisiologia intestinal, introdução de alimentos sólidos, uso de drogas terapêuticas, genótipo do hospedeiro e proximidade com a microbiota adulta (DAHIYA et al., 2017).

Apesar disso, estudos mostram que, *Bacteroides* e *Lactobacillus spp.* são os microrganismos mais comuns relacionados ao excesso de peso em crianças. Já em adultos geneticamente obesos, há mais espécies de *Firmicutes* e menos de *Bacteroides* em comparação com pessoas magras sendo que, bactérias do gênero *Firmicutes* ajudam a extrair mais calorias da dieta ingerida, levando à obesidade. Então, o controle desses fatores precoces é capaz de prevenir o excesso de peso e a obesidade (YANG; NI, 2018). Logo podemos concluir que existe uma ampla relação entre a fisiopatologia da obesidade com a microbiota intestinal composta por *Firmicutes* ou *Bacteroides* (DA FONSECA; PINHEIRO, 2018).

Evidências recentes comprovam que a microbiota intestinal materna afeta a microbiota intestinal inicial do bebê e essa pode desempenhar um papel causal no desenvolvimento da obesidade. Um dos fatores relacionados a esse possível desenvolvimento é o peso pré-gestacional e o ganho de peso gestacional (GPG), os quais podem afetar a microbiota intestinal das mães no momento do parto e de seus bebês no início da vida (STANISLAWSKI et al., 2017).

Tanto o sobrepeso / obesidade materna (Ow / Ob) como o ganho de peso gestacional excessivo têm consequências prejudiciais à saúde a curto e a longo prazo para a criança, como aumento do risco de macrossomia fetal, obesidade, síndrome metabólica e até mortalidade por todas as causas. Além disso, OW / OB pré-gravidez materna e GPG excessivo foram associados a diferenças taxonômicas na microbiota intestinal materna (STANISLAWSKI et al., 2017).

Ademais, essas diferenças observadas na microbiota materna podem potencialmente influenciar a prole por vários meios, incluindo a transferência vertical durante e após o nascimento, que molda o processo de colonização intestinal do bebê, bem como pelos efeitos *in utero*. Há fortes evidências de que muitos táxons intestinais infantis são transferidos da mãe, como citado anteriormente, particularmente para certos táxons, incluindo *Bifidobacterium* (STANISLAWSKI et al., 2018)

Outro estudo, destaca as associações entre a composição da microbiota intestinal infantil além do momento do parto. Esse estudo identifica associações em seis momentos durante os primeiros 2 anos de vida e o desenvolvimento de obesidade infantil mais tarde. Descobriu-se que a microbiota intestinal durante os primeiros 2 anos de vida, principalmente aos 2 anos de idade, esteve fortemente associada ao IMC na infância. Algumas relações entre microbiota intestinal e IMC infantil observadas neste estudo apoiam resultados de pesquisas anteriores relacionadas à obesidade. Por exemplo, a abundância de *Faecalibacterium prausnitzii* aos 2 anos previu um IMC menor na infância, como visto em adultos. *Streptococos* nos primeiros meses de vida têm sido associados a maior adiposidade e IMC, o que é consistente com os resultados (STANISLAWSKI et al., 2018).

No geral, esses estudos sugerem que a microbiota intestinal pode ter potencial para ajudar na identificação de crianças que apresentam risco para o desenvolvimento de obesidade, ao expor nos resultados uma forte associação entre a microbiota intestinal aos dois anos e o IMC aos 12 anos e mostrar que as características da microbiota intestinal preditivas de IMC posterior precedem ganho excessivo de peso (STANISLAWSKI et al., 2018).

Outrossim, foi a relação da amamentação como ação protetora contra a obesidade. A amamentação está entre os fatores mais influentes que moldam o microbioma intestinal, porque o leite materno contém oligossacarídeos prebióticos e microorganismos probióticos, incluindo bifidobactérias. Outro mecanismo potencial envolve a modificação da microbiota intestinal em desenvolvimento, que contribui para a aquisição de nutrientes, a regulação de energia e o armazenamento de gordura (FORBES et al., 2018).

Já com a obesidade desenvolvida na vida adulta, outros estudos relevantes demonstraram que o ganho de peso e a disfunção metabólica na idade adulta são mediados pelo status de ácidos graxos maternos que reestrutura persistentemente a microbiota dos filhos e a homeostase metabólica associada à obesidade. Esse perfil de ácidos graxos maternos pareceu ter um efeito duradouro na composição e função da microbiota da prole que persistiu na idade adulta após a alimentação com dieta rica em gordura ao longo da vida (ROBERTSON et al., 2018).

Estudo com camundongos também mostraram que a exposição precoce a antibióticos também é um fator que altera a microbiota intestinal sendo umas das causas de disbiose da microbiota intestinal o que leva à progressão de várias doenças em seres humanos como obesidade, diabetes, certas formas de câncer e até mesmo ansiedade e depressão (DAHIYA et al., 2017).

A microbiota intestinal também atua na regulação de genes responsáveis por modular o armazenamento e o gasto de energia. Um dos mecanismos associados a esse efeito pode estar relacionado à inibição do fator de adipócitos induzido por jejum (fasting-induced adipose factor, FIAF) pela microbiota intestinal. O FIAF é um inibidor da lipase lipoproteica (LPL) produzido pelo tecido adiposo, intestino e fígado. A LPL é uma enzima que quebra triglicerídeos e estimula o seu armazenamento nos adipócitos. A colonização intestinal de microorganismo pode induzir ao aumento da atividade da LPL através de supressão de FIAF. Desse modo, a inibição da expressão de FIAF pela presença de microbiota específica parece permitir o aumento da atividade da LPL e o acúmulo de triglicérides no tecido adiposo. (OLIVEIRA; HAMMES, 2016.)

Além disso, fatores que causam disbiose alteram os componentes da microbiota intestinal e metabólitos lipídicos, que estão associados à retransmissão e transferência de sinais do intestino para tecidos sistêmicos. Essas moléculas estão provavelmente envolvidas no surgimento e persistência de

distúrbios metabólicos. A exemplo disso, tem-se os Lipopolissacarídeo (LPS), componentes importantes das membranas externas de bactérias Gram-negativas, que podem provocar respostas pró-inflamatórias generalizadas em hospedeiros infectados. O aumento de LPS plasmático devido à disbiose da microbiota e comprometimento da barreira epitelial do intestino, definida como endotoxemia metabólica, pode servir como mecanismo para o início da obesidade e hiperinsulinemia através de uma via mediada por inflamação. Além disso, a captação e tráfico de LPS derivado do intestino é um mecanismo coerente de hipertrofia dos adipócitos (LIU et al., 2019).

O peptidoglicano (PGN) também é um dos componentes das paredes celulares bacterianas e pode penetrar locais internos e induzir respostas imunes e inflamatórias. Formas específicas de PGN podem aumentar a citotoxicidade de adipócitos por lipólise celular autônoma estimulante, que impulsiona a hiperlipidemia e inflamação sistêmica. Além dos adipócitos, outros tipos de células, como hepatócitos, podem ser ativados por miméticos do PGN bacteriano causando uma considerável resistência à insulina. Outro componente microbiano, os ácidos graxos livres (AGLs), são liberados dos adipócitos durante lipólise de glicérides e podem ser utilizados por vários tecidos. No entanto, o desequilíbrio entre as populações microbianas está relacionado com aumento considerável da expressão de genes-chave associados à síntese de AGL, o que aumenta o risco para obesidade (LIU et al., 2019).

No que se restringe à Imunidade inata, os efeitos da microbiota intestinal na infecção / inflamação do hospedeiro dependem principalmente de receptores de reconhecimento de padrões (RRPs), os receptores Toll-like (TLRs) e NOD-like (NLRs). Além de seu papel clássico na detecção de patógenos e indução de respostas imunes inatas, os PRRs emergem como participantes na programação do metabolismo do hospedeiro. Por exemplo, o TLR4, um receptor de membrana bem caracterizado, pode ser ativado por toxinas derivadas de microrganismos, como LPS e PGNs, bem como sinais metabólicos endógenos, como AGL. Esses ligantes do TLR são elevados em indivíduos obesos cuja sinalização é ativada a nível celular, utilizando o fator de diferenciação mieloide 88 (MyD88) e / ou o interferon- β indutor de adaptador contendo domínio do receptor Toll-interleucina 1 (TRIF) como proteínas adaptadoras, levando à ativação do fator nuclear κ B (NF- κ B) para produzir substâncias pró-inflamatórias, as quimiocinas. Esses mediadores podem induzir danos celulares e recrutar outras células imunológicas para os órgãos-alvo (MIURA; ISHIOKA; IJIMA, 2017).

O TLR também desempenha um papel importante no aumento do consumo de lipídios, acúmulo de gordura corporal e disbiose intestinal com inflamação metabólica e resistência à insulina. Em resumo, a microbiota intestinal e o sistema imunológico inato podem funcionar como um holobionte complexo; o sistema imunológico inato pode moldar a microbiota, e a microbiota intestinal tem função de ativação do sistema imune. Com isso, alterações microbianas e de suas estruturas,

elevação dos níveis de ligantes TLR e expressão de TLRs, prejudicam a resposta imune do hospedeiro, aumentando os índices de obesidade e distúrbios metabólicos (LIU et al., 2019).

Microbiota intestinal ligada a diabetes

A Diabetes Tipo 1 (DT1) é uma doença multifatorial que pode ser causada por causas genéticas, ambientais e epigenéticas. As células T CD4⁺ (Th1) e CD8⁺ contribuem para a destruição das células beta das ilhotas em pacientes com DT1. O papel das células T Th17 também é considerado por alguns como crucialmente envolvido na patogênese da DT1 (GÜLDEN; WONG; WEN, 2015). A alimentação também tem grande importância na etiologia da diabetes tipo 1. O consumo de leite de vaca e alimentos processados estão relacionados a um maior risco de desenvolver DT1 por terem quantidades elevadas de produtos de glicação avançada. Por outro lado, o leite materno tem efeito protetor (FIALA, 2018).

O estudo de Gulden e colaboradores traz a ideia de que o aumento na incidência de alergias e doenças autoimunes nos países ocidentais está ligada à diminuição ou retardo da exposição a micróbios ou parasitas na infância. Com relação a isso, é afirmado que pacientes com diabetes do tipo 1 (T1D) exibem um microbioma intestinal menos diversificado e menos estável quando comparado a um grupo controle com pessoas saudáveis. Foi observado ainda, uma diminuição da abundância de bactérias produtoras de butirato (ácido graxo que possui importante papel na manutenção da homeostase intestinal) em crianças com diabetes (GÜLDEN; WONG; WEN, 2015).

A microbiota intestinal transforma polifenóis vegetais em compostos fenólicos ativos que reduzem a taxa de doenças metabólicas como a diabetes, logo um RN com uma microbiota adequada terá menor chance de desenvolver também diabetes (FAVA; TUOHY, 2019). Ainda há estudos que falam sobre o contato precoce do feto com a microbiota da placenta. Tais estudos tem apresentado resultados positivos quanto a redução de doenças imunes haja visto o precoce desenvolvimento do sistema imune (BUTEL; WALIGORA-DUPRIET; WYDAU-DEMATTEIS, 2018).

Ainda com base nesse estudo, o desenho da barreira epitelial intestinal, como um mecanismo imune inato, impede que antígenos alimentares, bactérias patogênicas e comensais deixem o lúmen intestinal e induzam uma resposta imune sistêmica. Gulden *et al*, sugere que alterações ultraestruturais da mucosa e aumento da permeabilidade intestinal preceda o início clínico da diabetes tipo 1. Esse aumento da permeabilidade favorece o escape de antígenos do intestino e promova respostas autoimunes com células TCD4 e TCD8 que destroem as células beta das ilhotas pancreáticas (GÜLDEN; WONG; WEN, 2015).

De maneira concordante, o estudo feito por Zhao observou que houve aumento da abundância do gênero Bacterioides e redução da abundância de bactérias produtoras de butirato. Afirma-se também que na pesquisa feita com 11 crianças que apresentavam redução da diversidade de bactérias, 4 evoluíram para casos de diabetes do tipo 1. Essas mudanças na microbiota surgiram após o aparecimento de anticorpos preditivos de DT1, sugerindo que as bactérias intestinais podem estar

envolvidas na progressão da autoimunidade e conseqüente destruição das células beta e evolução para a doença clínica, e não no início do processo da doença (ZHAO et al., 2017).

A colonização interrompida devido a disbiose materna, por parto cesariana, uso de antibióticos perinatais ou parto prematuro podem afetar de maneira grave o desenvolvimento intestinal da defesa do hospedeiro e predispor a inflamação, levando a uma suscetibilidade a doenças. Como exemplo, na cesariana o feto é removido do útero sem ingerir microbiota vaginal/colônia materna, que ocorre a partir da passagem pelo canal de parto. Em vez disso, o bebê é exposto a microbiota da pele materna ou do meio hospitalar e se desenvolve uma colonização intestinal menos diversa. Há, com isso, uma associação direta entre os bebês nascidos de cesariana e o aumento da incidência de DT1 (WALKER, 2017).

Adicionalmente, de acordo com estudos recentes os complexos de histocompatibilidade principal (MHC e HLA) protegem de maneira potente contra doenças autoimunes incluindo DT1. Essa proteção opera via modulação da microbiota intestinal associada a modificação do sistema imunológico local. A pesquisa coloca ainda a hipótese de que, como se sabe que os anticorpos IgA modelam a microbiota intestinal, poderia haver um efeito no repertório nascente de IgA por meio da apresentação de antígenos microbianos adicionais. Além disso, a expressão dos complexos de histocompatibilidade nas APC (células apresentadoras de antígenos) leva a interações mais cognitivas da APC, que desencadeia a secreção de peptídeo antimicrobiano (AMP) por células epiteliais intestinais que pode influenciar na localização e composição da microbiota intestinal (SILVERMAN et al., 2017).

A microbiota intestinal regula a barreira mucosa e reduz a permeabilidade intestinal e é influenciada pelo modo de parto, uso de antibióticos, medidas de higiene, alimentação precoce e ambiente precoce. A microbiota saudável melhora a maturação geral do sistema imune da criança e exclui patógenos adversários que poderiam causar alguma comorbidade (UUSITALO et al., 2016).

O microbioma intestinal alterado pode gerar alterações tanto pela menor diversidade quanto pela baixa resiliência e está ligado as funções da imunidade anti-pancreática, resistência à insulina e obesidade e pode estar associado ao aumento da prevalência de diabetes tipo 1 e tipo 2 (PAUN; DANSKA, 2016).

A evolução do envolvimento da microbiota intestinal sobre o diabetes está relacionada a uma colonização inadequada do intestino que é ineficiente em modular o sistema imune, o que torna o bebê vulnerável a doenças autoimunes, como o DT1. Posteriormente essa criança terá uma diminuição da diversidade da microbiota e um aumento da espécie de bacterioides, o que contribui para ampliar a quantidade de autoanticorpos (KNIP; HONKANEN, 2017).

Nessa revisão integrativa encontramos fatores intimamente ligados a microbiota no desenvolvimento de doenças específicas como asma, obesidade, distúrbios do desenvolvimento neurológico e diabetes tipo 1. Estudos complementares reafirmaram que um maior número de

Streptococcus aos 6 meses de idade apresentaram adiposidade aumentada aos 18 meses de idade. Acrescido a isso, estudos realizados em camundongos associaram o contato com antibióticos no início da vida a uma disbiose da microbiota favorecendo a obesidade, como citado anteriormente (STIEMSMA; MICHELS, 2018).

Assim, estudos evidenciaram que uma dieta rica em gordura tanto da grávida quanto do feto no início da vida prejudica a integridade da barreira intestinal e há um desequilíbrio da microbiota causando problemas metabólicos. Além disso, indivíduos obesos apresentam maior efetividade na conversão alimentar e apresentam maior energia utilizável na forma de AGCCs (Ácidos Graxos de Cadeias Curtas) o que favorece a adiposidade, resistência à insulina, diabetes e também implica na fermentação colônica a qual pode estar envolvida na etiologia da obesidade infantil (LEE et al., 2017).

Foi-se identificado, também, que a diabetes tipo 1 é afetada por alterações da composição da microbiota como por exemplo diminuição de *Firmicutes* foi o padrão mais comumente encontrado, além de que pacientes saudáveis apresentavam *Bacteroides*, *Clostridium cluster XIVa*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, e a abundância relativa de *Prevotella*, em proporções diferentes de portadores da doença. Tal disbiose gera um ambiente pró-inflamatório que estimula a autoimunidade às células beta pancreáticas (BIBBÒ, 2017).

Dessa maneira, foram encontrados outros fatores que atuam nessa modificação da microbiota como modo de parto e é influenciado durante a primeira infância pela amamentação, pela introdução de alimentos sólidos e pela administração de antibióticos. Assim, foi observado que há uma constante interação entre o microbioma e a imunidade de mucosa e sistêmica o que pode gerar perturbações imunológicas e endócrinas (PAUN; YAU; DANSKA, 2017).

CONCLUSÃO

Portanto, conclui-se que a microbiota intestinal está intimamente relacionada ao desenvolvimento de doenças como diabetes e a obesidade devido aos componentes dessa microbiota influenciarem em componentes do corpo humano que influenciam positivamente ou negativamente ao surgimento dessas doenças. No que diz respeito a obesidade, as evidências comprovaram que a microbiota intestinal materna afeta a microbiota intestinal inicial do bebê e essa pode desempenhar um papel causal no desenvolvimento da obesidade, por fatores como o peso pré-gestacional e o ganho de peso gestacional (GPG). Sobre o diabetes, a imunomodulação da microbiota intestinal desde o início da vida apresenta influencia prevenindo a produção de autoanticorpos contra células beta pancreáticas. Logo, se faz necessário que mais estudos sejam realizados a fim de se obter uma melhor compreensão dessas doenças como consequência de um mal desenvolvimento da microbiota do RN.

REFERÊNCIAS

- ÁLVAREZ, M. Casaño et al. Study of direct costs of type 1 diabetes mellitus in Andalusian patients aged 2-16 years. **Endocrinologia, diabetes y nutrición**, v. 66, n. 8, p. 480-486, 2019.
- BIBBÒ, Stefano et al. Is there a role for gut microbiota in type 1 diabetes pathogenesis?. **Annals of medicine**, v. 49, n. 1, p. 11-22, 2017.
- BUTEL, M.-J.; WALIGORA-DUPRIET, A.-J.; WYDAU-DEMATTEIS, S. The developing gut microbiota and its consequences for health. **Journal of developmental origins of health and disease**, v. 9, n. 6, p. 590-597, 2018.
- CATANEO, Caroline; CARVALHO, Ana Maria Pimenta; GALINDO, Elizângela Moreira Careta. Obesidade e aspectos psicológicos: maturidade emocional, auto-conceito, locus de controle e ansiedade. **Psicologia: Reflexão e crítica**, v. 18, n. 1, p. 39-46, 2005.
- FONSECA, P. C.; PINHEIRO, M. S. Influência da microbiota intestinal no desenvolvimento da obesidade. **Ciências Biológicas e de Saúde Unit**, v. 5, n. 2, p. 193-212, 2018.
- DAHIYA, D. K. et al. Gut microbiota modulation and its relationship with obesity using prebiotic fibers and probiotics: a review. **Frontiers in microbiology**, v. 8, p. 563, 2017.
- DANEMAN, D. Type 1 diabetes. **The Lancet**, v. 367, n. 9513, p. 847-858, 2006.
- ERSÖZ, A.B. ; GÜLERMAN, F. The Role of Gut Microbiota in Autism Spectrum Disorder. **Türk Psikiyatri Derg**, v. 30, n.3, p. 210-219, 2019.
- FAVA, F.; RIZZETTO, L.; TUOHY, K. M. Gut microbiota and health: connecting actors across the metabolic system. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 78, n. 2, p. 177-188, 2019.
- FIALA, M. Dietary factors in the development of type 1 diabetes. 2018.
- FORBES, J. D. et al. Associação da exposição à fórmula no hospital e práticas subsequentes de alimentação infantil com microbiota intestinal e risco de excesso de peso no primeiro ano de vida. **JAMA pediatrics**, v. 172, n. 7, p. e181161-e181161, 2018.
- GÜLDEN, E; WONG, S. F.; WEN, L. The gut microbiota and type 1 diabetes. **Clinical Immunology**, v. 159, n. 2, p. 143-153, 2015.
- KNIP, M.; HONKANEN, J. Modulation of type 1 diabetes risk by the intestinal microbiome. **Current diabetes reports**, v. 17, n. 11, p. 105, 2017.
- LEE, Y. Y. et al. Gut microbiota in early life and its influence on health and disease: A position paper by the Malaysian Working Group on Gastrointestinal Health. **Journal of paediatrics and child health**, v. 53, n. 12, p. 1152-1158, 2017.
- LIU, Y. et al. Gut microbiota and obesity-associated osteoarthritis. **Osteoarthritis and cartilage**, 2019.
- MIURA, K.; ISHIOKA, M.; IJIMA, K. The roles of the gut microbiota and toll-like receptors in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. **Journal of obesity & metabolic syndrome**, v. 26, n. 2, p. 86, 2017.

- OLIVEIRA, A. M.; HAMMES, Thais Ortiz. Microbiota e barreira intestinal: implicações para obesidade. **Clinical and biomedical research. Porto Alegre. Vol. 36, n. 4, p. 222-229**, 2016.
- PAUN, A.; DANSKA, J. S. Modulation of type 1 and type 2 diabetes risk by the intestinal microbiome. **Pediatric diabetes**, v. 17, n. 7, p. 469-477, 2016.
- PAUN, A.; YAU, C.; DANSKA, J. S. The influence of the microbiome on type 1 diabetes. **The Journal of Immunology**, v. 198, n. 2, p. 590-595, 2017.
- ROBERTSON, R. C. et al. Maternal omega-3 fatty acids regulate offspring obesity through persistent modulation of gut microbiota. **Microbiome**, v. 6, n. 1, p. 95, 2018.
- SILVERMAN, M. et al. Protective major histocompatibility complex allele prevents type 1 diabetes by shaping the intestinal microbiota early in ontogeny. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 114, n. 36, p. 9671-9676, 2017.
- STANISLAWSKI, M. A. et al. Gut microbiota in the first 2 years of life and the association with body mass index at age 12 in a Norwegian birth cohort. **MBio**, v. 9, n. 5, p. e01751-18, 2018.
- STANISLAWSKI, M.A. et al. Pre-pregnancy weight, gestational weight gain, and the gut microbiota of mothers and their infants. **Microbiome**, v. 5, n. 1, p. 113, 2017.
- STIEMSMA, L.T.; MICHELS, K. B. The role of the microbiome in the developmental origins of health and disease. **Pediatrics**, v. 141, n. 4, p. e20172437, 2018.
- UUSITALO, U. et al. Association of early exposure of probiotics and islet autoimmunity in the TEDDY study. **JAMA pediatrics**, v. 170, n. 1, p. 20-28, 2016.
- WALKER, A.W. Bacterial colonization of the newborn gut, immune development, and prevention of disease. In: Intestinal microbiome: functional aspects in health and disease. **Karger Publishers**, 2017. p. 23-34.
- WALKER, A. W. The importance of appropriate initial bacterial colonization of the intestine in newborn, child, and adult health. **Pediatric research**, v. 82, n. 3, p. 387, 2017.
- YANG, Y.; NI, Y. Gut microbiota and pediatric obesity/non-alcoholic fatty liver disease. **Journal of the Formosan Medical Association**, 2018.
- ZHAO, G. et al. Intestinal virome changes precede autoimmunity in type I diabetes-susceptible children. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 114, n. 30, p. E6166-E6175, 2017.