

O USO DE PROBIÓTICO NO DIABETES *MELLITUS* TIPO 2

THE USE OF PROBIOTICS IN TYPE 2 DIABETES *MELLITUS*

EL USO DE PROBIÓTICOS EN LA DIABETES *MELLITUS* TIPO 2

Isabelle Caroline Pires de Sousa*, Isabella Linares Segura*, Giovanna Nivoloni da Fonseca*, Helena Guedes Cuono*, Vitório Luís Kemp**

Resumo

Introdução: Organismos vivos, os probióticos são capazes de conferir benefícios quando administrados em quantidades adequadas. **Objetivo:** Realizar uma revisão da literatura por meio de artigos publicados num período de sete anos sobre a ação dos probióticos no diabetes *mellitus* tipo 2. **Método:** Pesquisa realizada nas bases PubMed e LILACS, por meio dos descritores (Diabetes) AND (Prevention) AND (Probiotics OR Microbiota) e (Microbiota) AND (Diabetes) AND (Treatment) AND (Adjuvant). Foram selecionados 18 artigos em língua inglesa e espanhola publicados entre 2014 e 2021. **Resultados:** Em indivíduos portadores de diabetes *mellitus* tipo 2, foi observada uma alteração da microbiota, ressaltando diminuição de *Roseburia intestinalis*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* e bactérias do gênero *Bifidobacterium*. Detectando tal disbiose, probióticos foram reconhecidos por conferir benefícios à saúde e como opção de intervenção no diabetes *mellitus* tipo 2, pois são capazes de melhorar os sintomas provenientes dessa doença. Quando analisada a suplementação, os gêneros que apresentaram maior efeito benéfico foram *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, modulando os perfis glicêmico e lipídico, além de diminuir inflamação e dano oxidativo. A disbiose intestinal interfere na fisiopatologia do diabetes *mellitus* tipo 2, principalmente por meio dos ácidos graxos de cadeia curta ou pelo processo inflamatório da doença. A ingestão de probióticos pode modular positivamente a microbiota, resultando em aumento da produção de butirato, acetato e propionato. O aumento de ácidos graxos de cadeia curta está implicado na liberação do peptídeo glucagon-1, que impacta na saciedade, sensibilidade à insulina e melhora da função de barreira intestinal. **Conclusão:** O uso de probióticos em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 é promissor e, estudos ainda devem ser realizados a fim de caracterizá-los como terapia preventiva, além da sua importância como terapia adjuvante.

Palavras-chave: Diabetes *Mellitus* tipo 2. Probióticos. Microbiota. Disbiose. Tratamento.

Abstract

Introduction: Living organisms, probiotics are capable of conferring benefits when administered in adequate amounts. **Objective:** To carry out a literature review through articles published over a period of seven years on the action of probiotics in type 2 diabetes mellitus. **Methodology:** Research carried out in the PubMed and LILACS databases, using the descriptors (Diabetes) AND (Prevention) AND (Probiotics OR Microbiota) and (Microbiota) AND (Diabetes) AND (Treatment) AND (Adjuvant). 18 articles in English and Spanish published between 2014 and 2021 were selected. **Results:** In individuals with type 2 diabetes mellitus, a change in the microbiota was observed, highlighting a decrease in *Roseburia intestinalis*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* and bacteria of the genus *Bifidobacterium*. Detecting such dysbiosis, probiotics were recognized as providing health benefits and as an intervention option in type 2 diabetes mellitus, as they are capable of improving the symptoms arising from this disease. When supplementation was analyzed, the genera that showed the greatest beneficial effect were *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, modulating glycemic and lipid profiles in addition to reducing inflammation and oxidative damage. Intestinal dysbiosis interferes with the pathophysiology of type 2 diabetes *mellitus* mainly through short-chain fatty acids or the inflammatory process of the disease. Probiotic intake can positively modulate the microbiota, resulting in increased production of butyrate, acetate and propionate. The increase in short-chain fatty acids is implicated in the release of the glucagon-1 peptide, which impacts satiety, insulin sensitivity and improved intestinal barrier function. **Conclusion:** The use of probiotics in patients with type 2 diabetes *mellitus* is promising and studies must still be carried out in order to characterize them as preventive therapy, in addition to their importance as adjuvant therapy.

Keywords: Type 2 diabetes *Mellitus*. Probiotics. Microbiota. Dysbiosis. Treatment.

Resumen

Introducción: A los organismos vivos, los probióticos son capaces de conferir beneficios cuando se administran en cantidades adecuadas. **Objetivo:** Realizar una revisión de la literatura a través de artículos publicados en un período de siete años sobre la acción de los probióticos en la diabetes mellitus tipo 2. **Metodología:** Búsqueda realizada en las bases de datos PubMed y LILACS, utilizando los descriptores (Diabetes) AND (Prevention) AND (Probiotics OR Microbiota) y (Microbiota) Y (Diabetes) Y (Tratamiento) Y (Adyuvante). Se seleccionaron 18 artículos en inglés y español publicados entre 2014 y 2021. **Resultados:** En individuos con diabetes *mellitus* tipo 2 se observó un cambio en la microbiota, destacando una disminución de *Roseburia intestinalis*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* y bacterias del

* Acadêmicas do curso de Medicina da Universidade de Santo Amaro (UNISA), São Paulo-SP. Contato: caroline@estudante.unisa.br

**Mestrado em Medicina. Docente da disciplina de Gastroenterologia da Universidade de Santo Amaro (UNISA), São Paulo-SP.

género *Bifidobacterium*. Al detectarse dicha disbiosis, se reconoció que los probióticos aportan beneficios para la salud y como una opción de intervención en la diabetes *mellitus* tipo 2, ya que son capaces de mejorar los síntomas derivados de esta enfermedad. Cuando se analizó la suplementación, los géneros que mostraron mayor efecto beneficioso fueron *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, modulando los perfiles glucémicos y lipídicos además de reducir la inflamación y el daño oxidativo. La disbiosis intestinal interfiere en la fisiopatología de la diabetes *mellitus* tipo 2 principalmente a través de ácidos grasos de cadena corta o del proceso inflamatorio de la enfermedad. La ingesta de probióticos puede modular positivamente la microbiota, lo que resulta en una mayor producción de butirato, acetato y propionato. El aumento de los ácidos grasos de cadena corta está implicado en la liberación del péptido glucagón-1, que influye en la saciedad, la sensibilidad a la insulina y mejora la función de la barrera intestinal. Conclusión: El uso de probióticos en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 es prometedor y aún deben realizarse estudios para caracterizarlos como terapia preventiva, además de su importancia como terapia adyuvante.

Palabras clave: Diabetes *Mellitus* tipo 2. Probióticos. Microbiota. Disbiosis. Tratamiento.

INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é caracterizado por uma alta concentração de glicose no sangue¹, devido a incapacidade do organismo em responder à insulina, ou esse hormônio estar em quantidades ineficientes no corpo². Esta forma é responsável por mais de 90% do diabetes total³, uma das doenças mais prevalentes em todo o mundo⁴, que afeta cerca de 415 milhões de adultos. Contudo, a Federação Internacional de Diabetes estima que em 2040 mais de 600 milhões de pessoas serão acometidas por essa doença¹.

A microbiota intestinal corresponde a 100 trilhões de microrganismos, majoritariamente bactérias, residentes no intestino humano³ responsáveis por exercer funções fisiológicas essenciais, como metabolismo energético, sinalização metabólica, formação do sistema imunológico e regulação da integridade e mobilidade da barreira intestinal⁵. Sua composição pode variar dependendo da idade, sexo, etnia, componentes familiares, dieta, pH luminal e osmolaridade⁶ ou ainda, ser modulada por prebióticos, probióticos e antibióticos⁷.

A inflamação intestinal, o uso de antibióticos, o estresse, menopausa e toxinas podem causar um desequilíbrio da flora intestinal⁸. Essa disbiose tem sido cada vez mais apontada como um mecanismo importante na patogênese de distúrbios metabólicos, como DM tipo 2 e obesidade⁴. Por isso, estudos têm sido realizados para comprovar a eficácia da suplementação com probióticos na prevenção do DM2.

OBJETIVO

Realizar uma revisão integrativa da literatura por meio de artigos publicados num período de sete anos sobre o uso de probióticos no DM2.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão da literatura durante os meses de fevereiro e março de 2014 a 2021, com intuito de selecionar artigos que demonstrassem a interferência da microbiota e uso de probióticos no DM2.

A pesquisa foi realizada nas bases PubMed e LILACS, por meio dos descritores (Diabetes) AND (Prevention) AND (Probiotics OR Microbiota) e (Microbiota) AND (Diabetes) AND (Treatment) AND (Adjuvant). Após a leitura dos artigos obtidos, foram excluídos aqueles sobre diabetes tipo 1, ou publicações anteriores a 2014.

Por fim, foram selecionados para esta revisão 18 artigos em língua inglesa e espanhola, publicados entre 2014 e 2021.

RESULTADOS

A microbiota exerce funções fisiológicas essenciais, como metabolismo energético, sinalização metabólica, formação do sistema imunológico e regulação da integridade e mobilidade da barreira intestinal⁵. Ela é um importante meio de ligação entre a genética, o meio ambiente e o sistema imune⁶.

Majoritariamente formada por bactérias, dentre elas quatro filos são mais prevalentes na composição da microbiota intestinal, sendo eles *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* e *Proteobacteria*⁷.

Quando sua composição, estrutura ou função estão afetadas, podem estar associada à patogênese de doenças metabólicas como obesidade, doença renal crônica e a DM2⁹.

Foi observado por diversos estudos^{7,9-13} que indivíduos com esse tipo de diabetes possuem uma diminuição das bactérias produtoras de butirato,

principalmente do filo *Firmicutes* como *Roseburia intestinalis*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* algumas espécies de *Clostridium* e bactérias do gênero *Bifidobacterium*, filo *Actinobacteria*, como representado na Tabela 1.

Tabela 1 – Modificação da microbiota em pacientes com DM2

| Referência | Diminuído na DM2 | Aumentado na DM2 |
|------------|--|--|
| 7 | Bactérias produtoras de butirato: <i>Roseburia intestinalis</i> e <i>F. prausnitzii</i> | |
| 9 | Bactérias produtoras de butirato | <i>Lactobacillus</i> |
| 10 | Bactérias filo <i>Firmicutes</i> e classe <i>Clostridia</i> e produtoras de butirato (<i>Clostridiales sp.</i> , <i>Eubacterium rectale</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>). | |
| 11 | Bactérias do filo <i>Firmicutes</i> | |
| 12 | Bactérias produtoras de butirato: <i>Roseburia intestinalis</i> e <i>F. prausnitzii</i> | <i>Lactobacillus gasseri</i> (<i>L. gasseri</i>), <i>Streptococcus mutans</i> (<i>S. mutans</i>), certos <i>Clostridium</i> e <i>Proteobactérias</i> |
| 13 | Bactérias produtoras de butirato: pertencentes ao filo <i>Firmicutes</i> , classe <i>Clostridia</i> espécies de <i>Clostridium</i> , <i>Eubacterium rectale</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Roseburia intestinalis</i> e <i>Roseburia inulinivorans</i> | Betaproteobactérias |

Fonte: autoria própria.

Probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro¹³. Os grupos de bactérias probióticas relatadas nos estudos foram *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Akkermansia*, *Bacillus*, *Saccharomyces*, *Propionibacterium*, *Ruminococcus*, *Alistipes*, *Streptococcus*, *Eubacterium*, *Escherichia*, *Faecalibacterium*, *Dialister*. Probióticos desses gêneros são reconhecidos por conferir benefícios à saúde e como opções de intervenção no diabetes, já que alteram a

microbiota intestinal de forma segura e são capazes de melhorar os sintomas de pacientes com DM2. O consumo de probióticos é capaz de modular o perfil glicêmico, lipídico, melhorar a integridade intestinal, diminuir translocação de Lipopolissacarídeos (LPS), o estresse oxidativo e diminuição da resistência periférica à insulina⁸.

Uma compilação de estudos que analisaram os efeitos da administração de probióticos em pacientes com DM2 é apresentada na Tabela 2.

Tabela 2 – Efeitos dos probióticos na DM

| Referência | Cepas / Probióticos | Principais achados após o tratamento do grupo probiótico em comparação ao grupo placebo |
|------------|---|---|
| 1 | <i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Bifidobacterium animalis lactis</i> | ↓ Glicose em jejum; ↓ Concentração sérica de insulina; ↓ Resistência insulínica; Não houve redução significativa de HbA1c; |
| 3 | <i>Bacillus subtilis natto</i> DG101 | ↓ Insulina sanguínea; ↓ HbA1c; |
| 4 | <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM | ↓ HbA1c; ↓ Colesterol total; ↓ IL-1; |
| 4 | <i>Akkermansia muciniphila</i> viva | Melhora da sensibilidade à insulina; Efeito protetor sobre barreira intestinal; ↓ LPS; ↓ Colesterol total; |
| 4 | <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> | ↓ Insulina sanguínea; ↓ HbA1c; Melhora da sensibilidade à insulina; Benefício em biomarcadores de inflamação e estresse oxidante e antioxidante; |
| 4 | <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus lactis</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> | ↓ HbA1c; ↓ Triglicérides; Melhora da sensibilidade à insulina; |
| 8 | <i>Lactobacillus acidophilus</i> La5 e <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb-12 | ↑ Capacidade antioxidante total; ↑ Glutathione peroxidase; ↓ Glicose em jejum; ↓ HbA1c; |
| 8 | <i>Bifidobacterium animalis lactis</i> | ↓ Endotoxemia metabólica; ↓ Inflamação; ↓ Translocação de lipopolissacarídeos; |
| 8 | <i>Saccharomyces boulardii</i> | Controle glicêmico; Proteção cardiovascular; Melhora do perfil inflamatório; |
| 8 | <i>Lactobacillus casei</i> | ↓ Glicose sanguínea em jejum ↓ Concentração de insulina; ↓ TNF - alfa; ↓ IL-1 beta; ↓ IL-6; ↓ HbA1c; ↓ Resistência à insulina; |
| 8 | <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Lactococcus</i> , <i>Propionibacterium</i> e <i>Acetobacter</i> | ↓ Glicose sanguínea em jejum; ↓ Concentração de insulina; ↓ TNF - alfa; ↓ IL-1 beta; ↓ IL-6; ↓ HbA1c; ↓ Resistência à insulina; |
| 8 | <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM | ↑ Sensibilidade à insulina; ↑ Concentração de ácido desoxicólico; |
| 8 | <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> | ↓ Glicose sanguínea em jejum; ↑ HDL - c; |
| 14 | <i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Bifidobacterium animalis lactis</i> | Evitou o aumento de colesterol total e LDL; ↓ Resistina; ↓ HbA1c; ↓ Estresse oxidativo; No grupo controle: ↑ Colesterol total e LDL; Ambos os grupos ↓ TNF - alfa; |
| 15 | <i>Ruminococcus gnavus</i> , <i>Alistipes shahi</i> , <i>Streptococcus mitis</i> grupo, <i>Eubacterium halli</i> e <i>Escherichia coli</i> | ↑ Homeostase da glicose ↑ Sensibilidade à insulina; |
| 15 | <i>Ruminococcus</i> , <i>Faecalibacterium</i> e <i>Dialister</i> | ↑ Produção de SCFA; |

Fonte: autoria própria.

Entre as cepas utilizadas, as que apresentaram um maior efeito benéfico foram *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus reuteri DSM* e *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium animalis lactis*. Estudos que utilizaram cepas únicas de *Lactobacillus reuteri DSM* demonstraram diminuição no perfil glicêmico, lipídico e de marcadores pró-inflamatórias^{4,8}. Também estudos com cepas associadas de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus lactis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis* foi revelado melhora no perfil glicêmico, lipídico e melhora da sensibilidade à insulina¹. Quando foram associados *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* foi visto melhora do perfil glicêmico e benefício em biomarcadores de inflamação e estresse oxidativo⁴.

Enquanto nos estudos com cepas únicas de *Bifidobacterium animalis lactis* foi visto redução de endotoxemia metabólica, inflamação e translocação de LPS⁸, nos estudos com cepa única de *Bacillus subtilis natto DG101* se observou melhora do perfil glicêmico³.

Estudos que aplicaram probióticos com associação de cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, mostraram diminuição do nível de glicose sanguínea e do estresse oxidativo^{1,4,14}.

Pesquisas que envolveram cepas únicas de *Akkermansia muciniphila viva* e *Bacillus subtilis natto DG 101* revelaram melhora do perfil glicêmico^{3,4}.

As cepas menos comuns como *Ruminococcus gnavus*, *Alistipes shahii*, *Streptococcus mitis grupo*, *Eubacterium hallii*, *Escherichia coli*, *Faecalibacterium* e *Dialister* também tiveram efeitos significativos na melhora do perfil glicêmico, resistência à insulina e aumento da capacidade antioxidante¹⁵.

DISCUSSÃO

A disbiose intestinal pode interferir na fisiopatologia do DM2 por diversos mecanismos de ação, dentre eles, principalmente pelo processo inflamatório característico da doença ou por meio dos ácidos graxos de cadeia curta (SCFA)¹⁶.

A DM2 é caracterizada por um processo inflamatório crônico leve⁶. A resistência insulínica, com dificuldade de interação entre a insulina e seu receptor, é associada a esse estado pró-inflamatório com produção em excesso de IL-6, IL-1, TNF⁷.

Outro modo fator predisponente a inflamação é a ativação dos receptores *Toll Like* (TLR) por lipopolissacarídeos (LPS) presentes na parede celular de bactérias gram negativas. Esses receptores TLR possuem importância para o sistema imunológico inato, podendo reconhecer a presença e natureza de patógenos, além de estimular a imunidade adaptativa ao induzir secreção de citocinas inflamatórias¹⁷. A redução de bactérias do gênero *Bifidobacterium* no DM2, bem como uma dieta rica em gordura têm sido associadas a um aumento nas concentrações de LPS¹². Quando o LPS se liga aos receptores CD14/TLR4 presente nos macrófagos, produz um incremento na produção de moléculas pró inflamatórias⁷.

Foi observado também que a disbiose intestinal prejudica a integridade da parede do intestino⁹ gerando um aumento da permeabilidade da mesma¹⁸ o que permite a translocação de toxinas do lúmen intestinal para a circulação sistêmica causando obesidade, endotoxemia e consequentemente inflamação, estresse oxidativo e autoimunidade que podem levar a uma destruição das células beta ou resistência à insulina⁹.

Outro mecanismo de ação conhecido por influenciar na DM2, a partir da disbiose é a diminuição na produção de butirato, propionato e acetato, ácidos graxos de cadeia curta (SCFA), produzidos pelas bactérias intestinais ao digerir a fibra⁷. Estes associam-se a secreção de hormônios incretínicos, influenciando os níveis de glicose¹², a gliconeogênese intestinal, a sensibilidade à insulina em adipócitos e a secreção de insulina via ativação do nervo parassimpático¹⁰.

O butirato fornece energia para as células epiteliais do cólon e contribui para a redução da permeabilidade intestinal⁷, esse SCFA também é responsável por estimular a regeneração de células intestinais para reparo da mucosa, produção da glicoproteína da mucina intestinal e fortalecimento da defesa da camada mucosa⁹. Geralmente, os probióticos têm mostrado efeitos benéficos, e vários mecanismos foram propostos para a terapia do DM2¹⁷.

Os probióticos podem interagir com as células humanas, principalmente as epiteliais por meio de sinais físico-químicos ou imunológicos. Eles são capazes de alterar a expressão gênica dos colonócitos, fortalecer junções estreitas entre células epiteliais a fim de reduzir o efeito nocivo sobre a permeabilidade de alguns patógenos e modular o sistema imunológico e inflamatório¹³.

Um dos mecanismos apresentados pelos probióticos têm efeito sobre a insulina, ativando-a de forma mais rápida e efetiva, por meio do aumento da fosforilação da tirosina das proteínas do substrato do receptor desse hormônio¹.

Outro mecanismo mostrado foi o efeito antidiabético do probiótico *Bacillus subtilis*, que age na captação de glicose e não tem ação ao nível pancreático³.

Os esporos deste probiótico germinam no intestino humano e produzem uma molécula que atinge a corrente sanguínea e estimula o consumo de glicose e/ou o transporte de glicose dentro das células, um efeito que produz uma menor liberação de insulina das células β pancreáticas³.

Assim, a ingestão de probióticos pode modular positivamente a microbiota intestinal, resultando em aumento da produção de butirato, acetato e propionato - ácidos graxos de cadeia curta (SCFA). O aumento de SCFAs está implicado na liberação do peptídeo glucagon-1 (GLP-1), pois tem um impacto importante na saciedade, fome, sensibilidade à insulina e, também na melhora da função de barreira intestinal⁷.

A diminuição da permeabilidade da barreira intestinal pode reduzir a translocação de bactérias e lipopolissacarídeos (LPS) e, assim, reduzir os marcadores pró-inflamatórios interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF), o estresse oxidativo e aumentar os marcadores anti-inflamatórios interleucina-10 (IL-10), bem como aumentar a hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c)^{1,8,12}.

Na grande maioria dos estudos são utilizadas cepas probióticas do gênero *Lactobacillus*, as quais demonstraram efeitos benéficos no metabolismo da glicose. Contudo os dados podem parecer discordantes ao passo que algumas espécies de *Lactobacillus* encontram-se aumentadas em indivíduos com DM2.

Por esse motivo seria importante a distinção de espécies utilizadas ou encontradas nesses indivíduos, além de se investigar por demais microrganismos que possam ser benéficos para prevenção do diabetes.

Além disso, o aumento das espécies de *Lactobacillus* não representam um impacto direto no diabetes, assim como o efeito dos probióticos são provavelmente específicos da cepa¹⁸.

CONCLUSÃO

Ao analisar dados científicos sobre microbiota intestinal de indivíduos com ou sem DM2, foi possível observar mudanças na sua composição. Buscou-se descobrir também quais seriam estes microrganismos em estudos sobre o uso dos probióticos, bem como a forma de ação sobre esse fator associado à patogênese da doença.

Nesse sentido, foram observados efeitos benéficos em pacientes com DM2 que fizeram uso de probióticos, sendo que esses efeitos incluem melhora do perfil lipídico, glicêmico e integridade intestinal, diminuição do estresse oxidativo e inflamação, além do aumento da sensibilidade à insulina.

Conclui-se portanto, que o uso dos probióticos para esse tipo de pacientes é promissor, porém como adjuvante à terapia padrão, pois ainda faltam dados que elucidem melhor os mecanismos de ação exatos para que estes sejam reconhecidos como uma terapia preventiva para DM2.

REFERÊNCIAS

- Hu Y, Zhou F, Yuan Y, Xu Y. Efectos del suplemento de probióticos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: meta análisis de ensayos aleatorizados. Medicina Clínica [Internet]. 2017 [citado em 26 fev. 2021]; 148(8):362-70. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28237613/>
- Diabetes Federation (IDF). Diabetes atlas. 8th ed. Brussels, Belgium: IDF; 2017. [Internet]. [citado em 26 fev. 2021]. Disponível em: <http://www.diabetesatlas.org/>
- Cardinali N, Bauman C, Rodriguez Ayala F, Grau R. Two cases of type 2 diabetes mellitus successfully treated with probiotics. Clinical Case Reports [Internet]. 2020 [citado em 26 fev. 2021]; 8(12):3120-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33363892/>
- Salles BIM, Cioffi D, Ferreira SRG. Probiotics supplementation and insulin resistance: a systematic review. Diabetol Metabolic Syndrome [Internet]. 2020 Nov 11 [citado em 26 fev. 2021]; 12(1). Disponível em: <https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-020-00603-6>

5. Brunkwall L, Orho-Melander M. The gut microbiome as a target for prevention and treatment of hyperglycaemia in type 2 diabetes: from current human evidence to future possibilities. *Diabetologia*. 2017; 60(6):943-51.
6. Rad AH, Abbasalizadeh S, Vazifekah S, Abbasalizadeh F, Hassanalilou T, Bastani P, et al. The future of diabetes management by healthy probiotic microorganisms. *Curr Diabetes Rev*. 2017; 13(6):582-9. doi: 10.2174/1573399812666161014112515. PMID: 27758705.
7. Muñoz-Garach A, Diaz-Perdigones C, Tinahones FJ. Microbiota y diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol Nutrición* [Internet]. 2016 [cited 2021 Mar 7];63(10):560-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27633134/>
8. Salgaço MK, Oliveira LGS, Costa GN, Bianchi F, Sivieri K. Relationship between gut microbiota, probiotics, and type 2 diabetes mellitus. *Applied Microbiology and Biotechnology* [Internet]. 2019 [citado em 26 fev. 2021]; 103(23-24):9229-38. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31664483/>
9. Woldeamlak B, Yirdaw K, Biadgo B. Role of gut microbiota in type 2 diabetes mellitus and its complications: novel insights and potential intervention strategies. *Korean J Gastroenterol* [Internet]. 2019 [citado em 12 mar. 2021]; 74(6):314. Disponível em: <http://www.kjg.or.kr/journal/view.html?doi=10.4166/kjg.2019.74.6.314>
10. Sato J, Kanazawa A, Azuma K, Ikeda F, Goto H, Komiya K, et al. Probiotic reduces bacterial translocation in type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled study. *Sci Rep* [Internet]. 2017 [citado em 12 mar. 2021]; 7(1):1-10. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5608749/pdf/41598_2017_Article_12535.pdf
11. He C, Shan Y, Song W. Targeting gut microbiota as a possible therapy for diabetes. *Nutr Res* [Internet]. 2015 [citado em 12 mar. 2021]; 35(5):361-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25818484/>
12. Kim YA, Keogh JB, Clifton PM. Probiotics, prebiotics, synbiotics and insulin sensitivity. *Nutr Res Rev*. 2018; 31(1):35-51. Doi: 10.1017/S095442241700018X. Epub 2017 Oct 17. PMID: 29037268.
13. Scott KP, Antoine J-M, Midtvedt T, van Hemert S. Manipulating the gut microbiota to maintain health and treat disease. *Microb Ecol Health Dis* [Internet]. 2015 [citado em 12 mar. 2021]; 26:25877. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25651995/>
14. Tonucci LB, Olbrich dos Santos KM, Licursi de Oliveira L, Rocha Ribeiro SM, Duarte Martino HS. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr* [Internet]. 2017 [citado em 12 mar. 2021]; 36(1):85-92. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26732026/#:~:text=Conclusions%3A%20Probiotic%20consumption%20improved%20the,increase%20in%20the%20acetic%20acid>
15. Huang Q, Fang Q, Hu Z. A P4 medicine perspective of gut microbiota and prediabetes: Systems analysis and personalized intervention. *J Transl Int Med* [Internet]. 2020 [citado em 12 mar. 2021]; 8(3):119-30. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7534502/pdf/jtim-08-119.pdf>
16. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut*. 2014 Sep;63(9):1513-21. doi: 10.1136/gutjnl-2014-306928. Epub 2014 May 15. PMID: 24833634.
17. Gomes AC, Bueno AA, de Souza RG, Mota JF. Gut microbiota, probiotics and diabetes. *Nutr J*. 2014; 13:60. doi: 10.1186/1475-2891-13-60. PMID: 24939063; PMCID: PMC4078018.
18. Delzenne NM, Cani PD, Everard A, Neyrinck AM, Bindels LB. Gut microorganisms as promising targets for the management of type 2 diabetes. *Diabetol* [Internet]. 2015 [citado em 12 mar. 2021];58(10):2206-17. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26224102/>

Envio: 17/02//2024

Aceite: 21/04/2024