
Efeitos da suplementação de probióticos em portadores de diabetes

Sueli Essado Pereira, Bruna Marques Cintra.

<https://doi.org/10.4322/mp.978-65-84548-09-1.c6>

Resumo

Atualmente, o diabetes é considerado um transtorno de grande impacto na saúde da população mundial, com prevalência preocupante, chegando a atingir cerca de meio bilhão de pessoas no mundo. A microbiota intestinal desempenha um papel significativo na patogenia do diabetes e nas alterações metabólicas inflamatórias relacionadas a esse distúrbio. O objetivo foi levantar estudos sobre o diabetes que analisaram os efeitos dos probióticos na melhora do quadro, tanto como prevenção (pré-diabetes) quanto na terapia do distúrbio já instalado. Se realizou uma revisão sistemática narrativa de ensaios clínicos randomizados, realizados entre 2010 a 2021, sendo utilizadas palavras-chaves isoladas e combinadas entre si: probióticos, diabetes mellitus, disbiose, microbiota, terapia nutricional, suplemento nutricional, resistência à insulina e estresse oxidativo, nas bases de dados PubMed, Scielo, Medline e Lilacs, mediante os portais de busca BVS, Capes e Google Acadêmico. As principais cepas utilizadas foram dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Os principais efeitos da suplementação de probióticos foram redução da glicemia de jejum, da hemoglobina glicada, da resistência à insulina e a melhora do perfil lipídico com redução do colesterol total e de LDL-C e aumento do HDL-C, o que corrobora com diversos outros estudos. A suplementação de probióticos parece melhorar o controle glicêmico e metabólico de pacientes diabéticos. Os resultados foram mais efetivos quando se aplicou um mix de probióticos de cepas dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, mesmo a quantidade não sendo padronizada, para os quais novos estudos se fazem necessário.

Palavras-chave: probióticos; diabetes mellitus; microbiota; suplemento nutricional; resistência à insulina.

1. Introdução

O Diabetes Mellitus (DM) é um distúrbio metabólico definido por hiperglicemia resultante da deficiência na produção da insulina, bem como da ineficiência desta de exercer seus efeitos de forma eficaz, resultando em

resistência à insulina, levando a complicações a longo prazo. O aumento dos níveis de glicose sanguínea permanente está associado a complicações crônicas macro e microvasculares, redução da qualidade de vida e elevação da taxa de morbimortalidade (WHO, 2021; RODACKI et al., 2022).

Atualmente, o diabetes é considerado um transtorno de grande impacto na saúde da população mundial, com prevalência preocupante, chegando a atingir mais de meio bilhão de pessoas no mundo em 2021 (WHO, 2021; IDF, 2020-2021). Aproximadamente 80% deste número estão concentrados em países tradicionais, de forma que os estudos apontam um número crescente nos próximos anos (COBAS et al., 2022). No Brasil, mais de 12 milhões de brasileiros apresentam diabetes, que corresponde a mais de 7,7% da população (BRASIL, 2018). O diabetes mellitus acomete mais o público adulto observando-se uma incidência maior em mulheres do que em homens, apesar de todas as faixas serem afetadas pela doença (WHO, 2021).

O diabetes mellitus tipo II (DM2) é caracterizado por ser uma doença crônica e complexa, que ocorre quando o organismo não consegue utilizar a insulina produzida de forma eficaz (MALANDRINO; SMITH, 2011). Além disso, o DM2 é de causa poligênica, multifatorial, associado fatores ambientais e relacionado à péssimos hábitos alimentares e ao sedentarismo (RODACKI et al., 2022). Trata-se de uma patologia com elevadas taxas de morbimortalidade que envolve mais de 20% dos adultos entre 65 e 76 anos (OLIVEIRA, 2012). Por outro lado, a condição no qual os valores glicêmicos estão acima dos valores de referência, porém ainda abaixo dos valores diagnósticos de diabetes, denomina-se pré-diabetes (COBAS et al., 2022; RODACKI et al., 2022).

Dentre as principais estratégias para o tratamento de DM2 incluem modificações no estilo de vida de uma forma geral, aconselhamento nutricional, incentivo à prática de atividade física, monitorização glicêmica, uso de medicamentos e de insulina em determinados casos (EVERT et al., 2014). Estudos recentes, além dos consensos publicados pela American Diabetes Association (ADA) e Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), têm demonstrado que mudanças nos hábitos alimentares em pacientes portadores de DM2 auxiliam nos picos de hiperglicemia, sendo de suma importância no tratamento do diabetes (MOURA et al., 2018; ADA, 2022a; PITITTO et al., 2022).

Ao observar o estado fisiopatológico, o DM induz à disfunção vascular por meio de vários mecanismos, como hiperlipidemia, hiperinsulinemia, hiperglicemia e resistência à insulina. Essas patologias metabólicas geram inflamação endovascular, promovendo efeitos adversos dos mediadores do diabetes nos componentes vasculares. Esses fatores têm relação com a microbiota e a inflamação endotelial induzida pela doença (LIU *et al.*, 2018; ADA, 2022b).

Neste contexto, a microbiota intestinal desempenha um papel significativo na patogenia do diabetes e nas alterações metabólicas inflamatórias relacionadas a esse distúrbio. Evidências sustentam que a microbiota intestinal alterada leva ao aumento da permeabilidade intestinal e da resposta imune da mucosa, o que contribui para o desenvolvimento do quadro de DM. Esse aumento da permeabilidade da microbiota intestinal juntamente com a susceptibilidade aos antígenos microbianos está relacionado com a ocorrência de endotoxemia metabólica e a resistência à insulina (GOMES *et al.*, 2014; MARTINS; BAPTISTA; CARRILHO, *et al.* 2018; NOVELLE, 2021).

A definição de probióticos foi universalmente instituída pela FAO/OMS em 2001, e adotada por diversos autores, sendo considerados “microrganismos vivos, que quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro, contribuindo para o equilíbrio da microbiota, fornecendo um ambiente intestinal favorável” (MOROTI *et al.*, 2012; BINNS, 2014; GUARNER *et al.*, 2017; AGAMENNONE *et al.*, 2018).

Atualmente os estudos vêm dando ênfase ao consumo de probióticos como fator de controle do DM, associados a efeitos na microbiota intestinal dos indivíduos com a doença levando ao controle da glicemia, facilitando assim o metabolismo de carboidratos, diminuindo os efeitos contrários da hiperglicemia crônica e aumentando a sensibilidade à insulina das células-alvo. Está associado à ação anti-inflamatória, antioxidantes, imunomodulatórias e a alteração da expressão de alguns genes presentes no diabetes (MIRAGHAJANI *et al.*, 2017; MIRANDA *et al.*, 2021). Nesse sentido, a modulação da microbiota intestinal por probióticos contribui no manejo de várias condições clínicas, tais como no quadro de diabetes. Os estudos apontam que os probióticos auxiliam na manutenção de uma microbiota intestinal saudável e são atribuídos como adjuvantes eficazes

em terapias de resistência à insulina (MOROTI et al., 2012; BARROS; COSTA; SIVIER, 2021).

Considerando esse contexto e a necessidade de consolidar estratégias terapêuticas que beneficiem o paciente diabético, o objetivo desta pesquisa foi levantar estudos sobre o diabetes que analisaram os efeitos dos probióticos na melhora do quadro, tanto como prevenção (pré-diabetes) quanto na terapia do distúrbio já instalado, por meio de uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados.

2. Métodos

Esse estudo propôs uma revisão sistemática narrativa que levantou as atuais evidências relacionadas ao diabetes e a suplementação de probióticos, de acordo com os objetivos propostos. Para a pesquisa foram levantados os estudos publicados a partir de 2012 até 2022, sendo que para análise de artigos originais foram incluídas as pesquisas realizadas entre 2015 até 2019, pela elegibilidade dos critérios de inclusão.

Os critérios de inclusão foram: as pesquisas realizadas em humanos, pesquisas sem conflitos de interesse e os artigos originais publicados a partir de 2015. Foram incluídos apenas ensaios clínicos que avaliaram o efeito da suplementação de probióticos em pacientes diabéticos com DM2 e/ou pré-diabetes permanecendo 10 estudos a serem analisados nesta revisão sistemática entre 2015 a 2019, uma vez que estudos mais recentes foram em sua maioria de revisão, ou ensaios *in vitro*.

Quanto aos critérios de exclusão, foram excluídos do quadro de análise os artigos em duplicata, assim como aqueles de revisão, os estudos feitos em animais e aqueles que foram publicados antes do período proposto, além de artigos que não apresentavam textos completos ou que declararam conflitos de interesse ou fins comerciais.

Foram utilizadas palavras-chaves isoladas e combinadas entre si: probióticos, diabetes mellitus, disbiose, microbiota, terapia nutricional, suplemento nutricional, resistência à insulina e estresse oxidativo. O levantamento dos periódicos foi realizado nas seguintes bases de dados: U.S. National Library of Medicine (PubMed), Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) e

Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), mediante os portais de busca: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Capes, utilizando ainda Google Acadêmico.

A figura 1 apresenta o fluxograma em relação a síntese da busca para melhor visualização. Os artigos de revisão encontrados foram utilizados para discussão das análises, além das diretrizes lançadas recentemente.

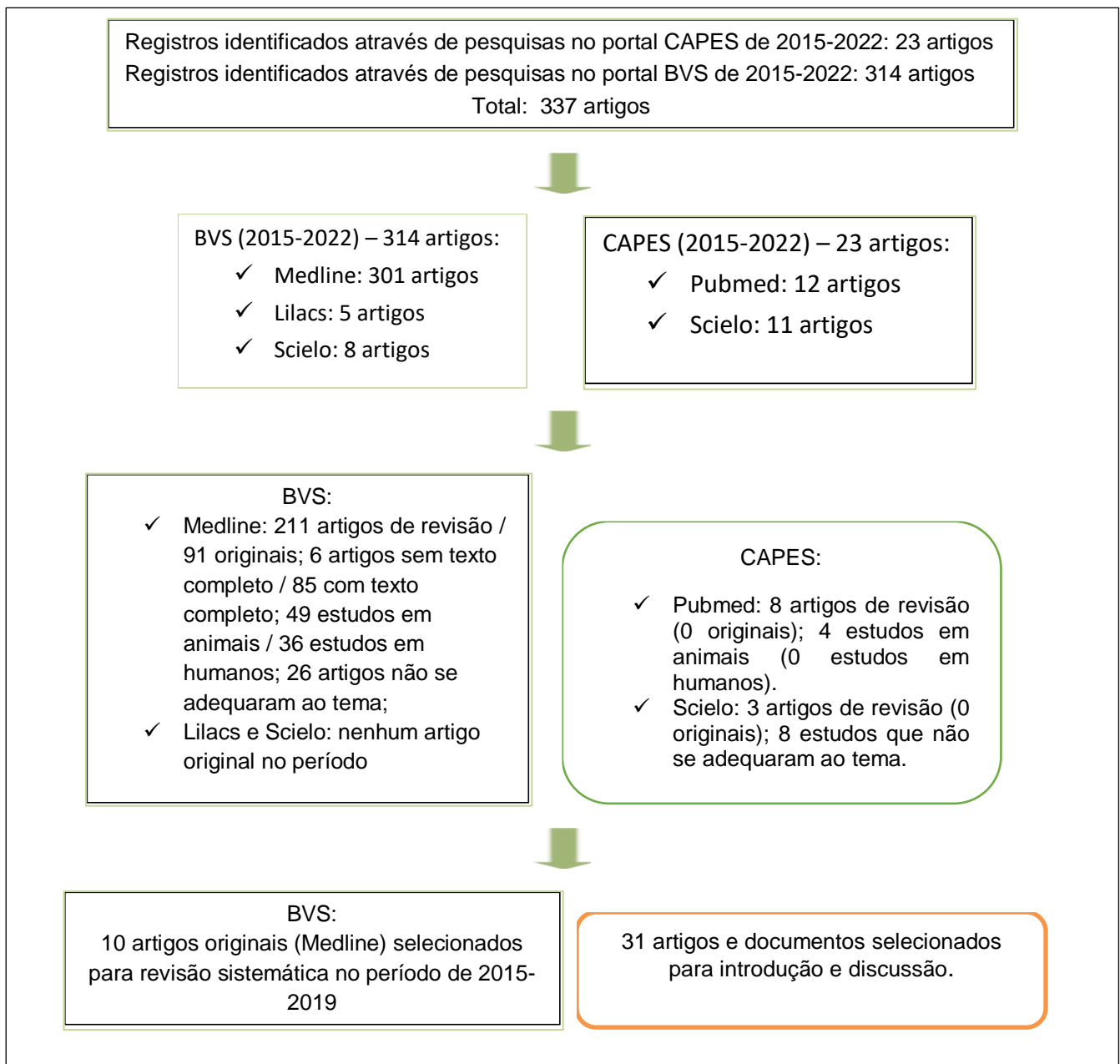


Figura 1. Fluxograma da seleção de artigos para a revisão sistemática, englobando artigos publicados entre 2015-2022.

3. Resultados e Discussão

De acordo com esta revisão, foram encontrados nessa busca 10 artigos de ensaios clínicos randomizados para análise, entre 2015 e 2018, que verificaram os efeitos da suplementação de probióticos em indivíduos com diabetes. A amostra dos estudos variou de 21 a 136 participantes e era composta de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 ou pré-diabetes. O tempo de intervenção dos estudos variou de 4 a 24 semanas, predominando os estudos com intervenção de 12 semanas (Quadro 1 e 2).

Quadro 1. Análise descritiva dos artigos originais (pesquisa em humanos) cujos estudos avaliaram os efeitos probiótico no diabetes (2015-2019).

Autor/ano, título e tipo de pesquisa	Público-alvo, N/sexo e local	Principais procedimentos e conclusões
<p>SIMON <i>et al.</i>, 2015</p> <p>- Título: “Intake of Lactobacillus reuteri Improves Incretin and Insulin Secretion in Glucose-Tolerant Humans: A Proof of Concept”.</p> <p>- Tipo de estudo: estudo duplo-cego, 1:1, randomizado, prospectivo, piloto longitudinal; por 8 semanas.</p>	<p>- N: 39 no início e 21 ao final do estudo.</p> <p>- Idade e sexo: adultos tolerantes à glicose (11 magros com idade de 49-67 anos e 10 obesos com idade de 51-67 anos. Magro (IMC 19-25 kg/m²) e obeso (30-45 kg/m²)</p> <p>- Local: Alemanha.</p>	<p>- Procedimentos: 5 magros receberam placebo e 6 magros receberam probiótico; 5 indivíduos com obesidade receberam placebo e os outros 5 indivíduos com obesidade receberam o mesmo probiótico. Os participantes ingeriram 10¹⁰ UFC de <i>L. reuteri</i> SD5865 ou placebo durante 8 semanas.</p> <p>- Conclusões: 1- Efeito na modulação a secreção de insulina, peptídeo C e peptídeos intestinais derivados de pró-glucagon. A sensibilidade à insulina, massa corporal e conteúdo de gordura ectópica, inflamação sistêmica, estresse oxidativo permaneceram inalterados. Logo, aumentou a secreção de insulina, porém não afetou diretamente a sensibilidade à insulina ou a distribuição de gordura corporal. 2- Concluíram que administração de uma cepa específica pode servir como uma nova abordagem terapêutica para melhorar a liberação de insulina dependente de glicose.</p>
<p>FEIZOLLAHZADEH <i>et al.</i>, 2016</p> <p>-Título: “Effect of Probiotic Soy Milk on Serum Levels of Adiponectin, Inflammatory Mediators, Lipid Profile, and Fasting Blood Glucose Among Patients with Type II Diabetes Mellitus”.</p> <p>- Tipo de estudo: ensaio clínico duplo-cego randomizado, paralelo e controlado; por 8 semanas.</p>	<p>- N: 48 no início e 40 no final do estudo.</p> <p>- Idade e sexo: pacientes com DM2 com idades entre 35–68 anos.</p> <p>- Local: Isfahan, Irã.</p>	<p>- Procedimentos: Os participantes foram divididos no grupo que consumiu leite de soja contendo probiótico (n= 20, 10 homens e 10 mulheres) e o grupo controle (n= 20, 10 homens e 10 mulheres) que tomaram leite de soja sem probiótico. Durante 8 semanas os participantes tomaram 200 ml de leite de soja/dia e o grupo probiótico o leite foi suplementado com 10⁷ UFC de <i>L. plantarum</i> A7.</p> <p>- Conclusões: 1- Não teve efeito sobre a adiponectina sérica, mediadores inflamatórios e FBS, porém houve redução do LDL e aumento o HDL. 2- Os autores afirmam que o estudo teve suas limitações como a curta duração de tratamento, a ausência de grupo controle que não tomou leite de soja e a falta de dosagem de probióticos antes e após o tratamento nas fezes.</p>
<p>MOBINI <i>et al.</i>, 2017</p> <p>- Título: “Metabolic effects of Lactobacillus reuteri DSM 17938 in Patients with Type</p>	<p>- N: 46</p> <p>- Idade e sexo: homens e mulheres adultos com DM2</p>	<p>- Procedimentos: 35 homens e 11 mulheres com DM2 foram recrutados para o estudo durante 12 semanas, com três grupos paralelos que receberam placebo, ou 10⁸ ou 10¹⁰ UFC de <i>L. reuteri</i> DSM 17938.</p> <p>Conclusões: 1- Não afetou a HbA1c em pacientes com DM2 em terapia com insulina, mas melhorou a sensibilidade à</p>

<p>2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial".</p> <p>- Tipo de pesquisa: ensaio clínico randomizado e controlado por placebo; por 12 semanas</p>	<p>com 50-75 anos de idade.</p> <p>- Local: Gotemburgo, Suécia.</p>	<p>insulina em um subconjunto de pacientes. 2- Não afetou a esteatose hepática e a adiposidade. Os pacientes que receberam a maior dose de <i>L. reuteri</i> mostraram aumento no ISI e DCA em comparação com a linha de base, mas essas diferenças não foram significativas entre os grupos.</p>
<p>TONUCCI <i>et al.</i>, 2017</p> <p>- Título: "Clinical Application of Probiotics in Type 2 Diabetes Mellitus: a Randomized, DoubleBlind, Placebo-Controlled Study".</p> <p>- Tipo de estudo: ensaio duplo-cego, randomizado e controlado por placebo; por 6 semanas.</p>	<p>- N: 50 no início e 45 ao final do estudo.</p> <p>- Idade e sexo: adultos de idade 35-60 anos, IMC inferior a 35 kg/m² e diabetes tipo 2 diagnosticado há pelo menos um ano.</p> <p>- Local: Ceará, Brasil.</p>	<p>- Procedimentos: 50 indivíduos participaram e foram divididos no grupo probiótico que consumiu leite fermentado contendo <i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5 e <i>Bifidobacterium animalis subsp lactis</i> BB-12 (10⁹ UFC/dia) e o grupo controle que consumiu leite fermentado convencional.</p> <p>- Conclusões: 1- Houve melhora no controle glicêmico em pacientes com DM2 e sugere-se que a ingestão de probióticos está associado a redução dos níveis de frutamina, HbA1c e que os probióticos podem evitar o aumento de CT e LDL-C e uma redução de citocinas anti-inflamatórias. 3- Necessário se faz realizar um ensaio em prazo mais longo, a fim de confirmar resultados alcançados.</p>
<p>FIROUZI <i>et al.</i>, 2017²¹</p> <p>- Título: "Effect of multi-strain probiotics (multi-strain microbial cell preparation) on glycemic control and other diabetes-related outcomes in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial".</p> <p>- Tipo de estudo: ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de grupo paralelo e controlado; por 12 semanas.</p>	<p>- N: 136</p> <p>- Sexo e idade: adultos com diabetes tipo 2 de 30-70 anos.</p> <p>- Local: Kuala Lumpur, Malásia.</p>	<p>- Procedimentos: 136 indivíduos participaram do estudo por 12 semanas, sendo dividido em 2 grupos, o grupo que recebeu probiótico (n=68) e o grupo placebo (n=68). Foi fornecido uma dose de 3 x 10¹⁰ de seis preparações de células microbianas viáveis: três cepas do gênero <i>Lactobacillus</i>, Firmicutes phyla (<i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>Lactobacillus casei</i>, <i>Lactobacillus lactis</i>) e três cepas do gênero Filos <i>Bifidobacterium</i> e <i>Actinobacteria</i> (<i>Bifidobacterium bifidum</i>, <i>Bifidobacterium longum</i> e <i>Bifidobacterium infantis</i>). A dose diária de cada cepa foi de 10¹⁰ UFC.</p> <p>Conclusões: 1- Os probióticos melhoraram a HbA1c e insulina de jejum em pessoas com DM2. 2- Os autores sugerem um tempo maior de intervenção para analisar melhor os resultados.</p>
<p>SABICO <i>et al.</i>, 2017</p> <p>- Título: "Effects of a multi-strain probiotic supplement for 12 weeks in circulating endotoxin levels and cardiometabolic profiles of medication naïve T2DM patients: a randomized clinical trial".</p> <p>- Tipo de pesquisa: estudo duplo cego randomizado e controlado por placebo; por 12 semanas.</p>	<p>- N: 78</p> <p>- Idade e sexo: (adultos) pacientes sauditas com DM2 com idades entre 30 e 60 anos.</p> <p>- Local: Riade, Arábia Saudita.</p>	<p>- Procedimentos: 39 participantes receberam placebo e o restante (N: 39) receberam probiótico (2,5 x 10⁹UFC) (<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>Bifidobacterium lactis</i> W52, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37, <i>Lactobacillus brevis</i> W63, <i>Lactobacillus casei</i> W56, <i>Lactobacillus salivarius</i> W24, <i>Lactococcus lactis</i> W19 e <i>Lactococcus lactis</i> W58 (Ecológico@Barreira)).</p> <p>- Conclusões: 1- A suplementação de multi-cepas em indivíduos com DM2 (sem uso de medicação) resultou em nenhuma mudança significativa nos níveis de endotoxina circulante, porém, houve melhora do HOMA-IR e uma redução modesta da adiposidade abdominal. 2- Uma coorte maior e um tempo maior de tratamento é necessário para investigar se a suplementação de probióticos pode ser protetora contra complicações no DM.</p>
<p>SOLEIMANI <i>et al.</i>, 2017</p> <p>- Título: "Probiotic supplementation in diabetic hemodialysis patients has beneficial metabolic effects".</p> <p>- Tipo de estudo: estudo prospectivo, randomizado,</p>	<p>- N: 60 no início do estudo e 55 ao final do estudo.</p> <p>- Idade e sexo: adultos diabéticos em hemodiálise com</p>	<p>- Procedimentos: 55 indivíduos (probiótico [n=28] e placebo [n=27]) participaram até o final do estudo, sendo dividido no grupo probiótico com <i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>Lactobacillus casei</i> e <i>Bifidobacterium bifidum</i> (10⁹ UFC/g cada) ou placebo.</p> <p>- Conclusões: A suplementação com probióticos em diabéticos em hemodiálise tiveram efeitos benéficos nos parâmetros da homeostase da glicose e alguns biomarcadores de inflamação e estresse oxidativo (FPG, insulina, HOMA-IR, HOMA-B,</p>

<p>duplo-cego, com placebo ensaio clínico controlado; por 12 semanas.</p>	<p>idade entre 18 e 80 anos.</p> <p>- Local: Kashan, Irã.</p>	<p>QUICKI, HbA1c, hs-CRP, os níveis de MDA, SGA, TIBC e TAC).</p>
<p>KASSAIAN <i>et al.</i>, 2018</p> <p>- Título: “The effects of probiotics and synbiotic supplementation on glucose and insulin metabolism in adults with prediabetes: a double-blind randomized clinical trial”.</p> <p>- Tipo de estudo: ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo de grupo paralelo; por 24 semanas.</p>	<p>- N: 120 no início e 85 ao final do estudo.</p> <p>- Sexo e idade: adultos pré-diabéticos; homens e mulheres de 35–75 anos.</p> <p>- Local: Isfahan, Irã.</p>	<p>- Procedimentos: 85 indivíduos participaram até no final da intervenção, sendo 27 indivíduos em uso de probiótico, 30 em uso de simbióticos e 28 com placebo. Os participantes receberam 6 g/dia de dos probióticos contendo (<i>Lactobacillus acidophilus</i> liofilizado, <i>Bifidobacterium lactis</i>, <i>Bifidobacterium bifidum</i> e <i>Bifidobacterium longum</i> (1 × 10⁹ cada)) com maltodextrina, ou simbiótico (probióticos e prebiótico) à base de inulina ou placebo com maltodextrina.</p> <p>- Conclusões: 1- Houve uma melhora glicêmica feita pelo uso de probióticos, principalmente dos simbióticos, em indivíduos pré-diabéticos e que, portanto, a sua ingestão atua no controle glicêmico em indivíduos com diabetes. 2- Necessário mais estudos para definir recomendações ideais para o tratamento de pacientes com tal patologia.</p>
<p>MAfi <i>et al.</i>, 2018</p> <p>- Título: “Metabolic and genetic response to probiotics supplementation in patients with diabetic nephropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial”.</p> <p>- Tipo de estudo: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo; por 12 semanas.</p>	<p>- N: 60 no início e 54 ao final do estudo.</p> <p>- Sexo e idade: adultos com ND (diabético renal, doença com proteinúria, com ou sem a elevação de níveis de creatinina sérica) de 45 a 85 anos.</p> <p>- Local: Kashan, Irã.</p>	<p>- Procedimentos: Participaram 60 indivíduos divididos em dois grupos para tomar probióticos (n=30) ou placebo (n=30) por 12 semanas. O grupo de probióticos recebeu 8 × 10⁹ UFC dia contendo <i>Lactobacillus acidophilus</i> cepa ZT-L1, <i>Bifidobacterium bifidum</i> cepa ZT-B1, <i>Lactobacillus reuteri</i> ZT-Lre e <i>Lactobacillus fermentum</i> ZT-L3 (cada 2 × 10⁹).</p> <p>- Conclusões: 1- A suplementação de probióticos para pacientes com ND teve efeitos no controle glicêmico, marcadores de risco cardiometabólico e sobre a expressão gênica sugerindo que a suplementação de probióticos pode conferir um potencial terapêutico vantajoso para pacientes com ND. 2- Mais pesquisas são necessárias em outros participantes e por mais tempo para determinar os efeitos benéficos dos probióticos.</p>
<p>RAZMPOOSH <i>et al.</i>, 2019</p> <p>- Título: “The effect of probiotic supplementation on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes: A randomized placebo controlled trial”.</p> <p>- Tipo de pesquisa: estudo randomizado duplo-cego controlado; por 6 semanas.</p>	<p>- N: 68 no início e 60 ao final do estudo.</p> <p>- Sexo e idade: adultos (homens e mulheres) elegíveis de idade entre 30 a 75 anos.</p> <p>- Local: Teerã.</p>	<p>- Resultados: 32 homens e 36 mulheres com DM2 participaram e foram divididos no grupo probiótico (multiespécies) (n = 34, com 14 homens e 18 mulheres) com <i>Lactobacillus acidophilus</i> [2 × 10⁹ UFC], <i>Lactobacillus casei</i> (7 × 10⁹ UFC), <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (1,5 × 10⁹ UFC), <i>Lactobacillus bulgaricus</i> (2 × 10⁸ UFC), <i>Bifidobacterium breve</i> (3 × 10¹⁰ UFC), <i>Bifidobacterium longum</i> (7 × 10⁹ UFC), <i>Streptococcus thermophilus</i> (1,5 × 10⁹ UFC) ou placebo (n = 34, com 16 homens e 16 mulheres).</p> <p>- Conclusões: houve redução no nível de FPG e de HDL-C mediante o uso de probióticos. Outros parâmetros foram analisados, mas não houve alterações, portanto, mais estudos são necessários para confirmar os resultados apresentados.</p>

Legenda 1: UFC - unidades formadoras de colônia; DM2 – diabetes mellitus tipo 2; FBS – Glicose no sangue em jejum; HDL-C - lipoproteína de alta densidade; LDL-C – lipoproteína de baixa densidade; IMC – índice de massa corporal; HbA1c - hemoglobina glicada; DCA -níveis séricos do ácido biliar secundário (ácido desoxicólico); HOMA-IR - modelo de homeostase de avaliação da resistência à insulina estimada; HOMA-B - modelo de avaliação de homeostase-função estimada da célula b; QUICKI, índice quantitativo de verificação de sensibilidade à insulina; TNF-α - fator de necrose tumoral alfa; CT – colesterol total; ISI – sensibilidade à insulina; FPG - glicose em jejum no plasma; ND – nefropatia diabética; hs-CRP - proteína C reativa de alta sensibilidade; MDA – malonaldeído; SGA - avaliação subjetiva global; TAC - capacidade antioxidante total; TIBC - capacidade total de ligação do ferro.

Quadro 2. Sumário dos resultados levantados na revisão sistemática sobre estudo do diabetes e uso de probióticos como terapia nutricional (2015-2019).

Critérios	Resultados analisados	Referências
<p>População estudada:</p> <p>Total= 620 adultos de ambos os sexos.</p>	<p>(Ano: n/faixa etária)</p> <p>2015: 21/49-67 anos</p> <p>2016: 40/35-68 anos</p> <p>2017: 46/50-75 anos</p> <p>2017: 45/35-60 anos</p> <p>2017: 136/30-70 anos</p> <p>2017: 78/30-60 anos</p> <p>2017: 55/18-80 anos</p> <p>2018: 85/35-75 anos</p> <p>2018: 54/45-85 anos</p> <p>2018: 60/30-75 anos</p>	<p>SIMON <i>et al.</i>, 2015. (Alemanha)</p> <p>FEIZOLLAHZADEH <i>et al.</i>, 2016. (Isfahan, Irã)</p> <p>MOBINI <i>et al.</i>, 2017. (Gotemburgo, Suécia)</p> <p>TONUCCI <i>et al.</i>, 2017. (Ceará, Brasil)</p> <p>FIROUZI <i>et al.</i>, 2017. (Kuala Lumpur, Malásia)</p> <p>SABICO <i>et al.</i>, 2017. (Riade, Arábia Saudita)</p> <p>SOLEIMANI <i>et al.</i>, 2017. (Kashan, Irã)</p> <p>KASSAIAN <i>et al.</i>, 2018. (Isfahan, Irã)</p> <p>MAFI <i>et al.</i>, 2018. (Kashan, Irã)</p> <p>RAZMPOOSH <i>et al.</i>, 2019. (Teerã)</p>
<p>Análise do estado nutricional (IMC)</p>	<p>(Ano: resultado)</p> <p>2015: O grupo com obesidade teve IMC mais alto em relação aos magros ao longo do estudo.</p> <p>No restante dos estudos foi detectado nenhuma diferença significativa no IMC em ambos os grupos.</p>	<p>SIMON <i>et al.</i>, 2015. (Alemanha).</p> <p>FEIZOLLAHZADEH <i>et al.</i>, 2016. (Isfahan, Irã); MOBINI <i>et al.</i>, 2017. (Gotemburgo, Suécia); TONUCCI <i>et al.</i>, 2017. (Ceará, Brasil); FIROUZI <i>et al.</i>, 2017. (Kuala Lumpur, Malásia) SABICO <i>et al.</i>, 2017. (Riade, Arábia Saudita); SOLEIMANI <i>et al.</i>, 2017. (Kashan, Irã); KASSAIAN <i>et al.</i>, 2018. (Isfahan, Irã); MAFI <i>et al.</i>, 2018. (Kashan, Irã); RAZMPOOSH <i>et al.</i>, 2019 (Teerã).</p>
<p>Efeitos encontrados com uso de probióticos</p>	<p>(Ano: tipo de cepa/quantidade/efeitos)</p> <p>2015: <i>L. reuteri</i> SD5865 / 10^{10} UFC/dia / Modulação da secreção de insulina, peptídeo C e peptídeos intestinais derivados de pro-glucagon. A sensibilidade à insulina, estresse oxidativo, massa corporal, conteúdo de gordura ectópica, inflamação sistêmica permaneceram inalterados.</p> <p>2016: <i>L. plantarum</i> A7 / 29×10^7 UFC/dia no leite / Alteração do perfil lipídico com redução do LDL e aumento do HDL. Sem efeito sobre adiponectina sérica, mediadores inflamatórios e glicemia de jejum.</p> <p>2016: <i>L. reuteri</i> DSM17938 / 10^8 ou 10^{10} UFC/dia / Melhora na sensibilidade à insulina e dos níveis séricos de DCA. Sem</p>	<p>SIMON <i>et al.</i>, 2015. (Alemanha)</p> <p>FEIZOLLAHZADEH <i>et al.</i>, 2016. (Isfahan, Irã)</p>

	<p>efeito sobre a HbA1c, sem efeito sobre a esteatose hepática, adiposidade e a composição da microbiota.</p> <p>2017: <i>Lactobacillus acidophilus La-5</i> e <i>Bifidobacterium animalis subsp lactis BB-12</i> / 10^9 UFC/dia / Melhora no controle glicêmico, redução dos níveis de frutossamina e HbA1c, redução do LDL, colesterol total e citocinas antiinflamatórias. A glicose plasmática em jejum, concentrações de insulina, resistência à insulina não teve efeito significativo.</p> <p>2017: <i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>Lactobacillus casei</i>, <i>Lactobacillus lactis</i>, <i>Bifidobacterium bifidum</i>, <i>Bifidobacterium longum</i> e <i>Bifidobacterium infantis</i> / 10^{10} UFC/dia de cada cepa / Melhora na HbA1c, a insulina de jejum e o HOMA-IR. Sem efeito nos parâmetros antropométricos (IMC), proteína c reativa, perfil lipídico, pressão arterial e controle glicêmico.</p> <p>2017: <i>Bifidobacterium bifidum W23</i>, <i>Bifidobacterium lactis W52</i>, <i>Lactobacillus acidophilus W37</i>, <i>Lactobacillus brevis W63</i>, <i>Lactobacillus casei W56</i>, <i>Lactobacillus salivarius W24</i>, <i>Lactococcus lactis W19</i> e <i>Lactococcus lactis W5</i> / 2 vezes ao dia - $2,5 \times 10^9$ UFC/g / Melhora no HOMA-IR e redução da adiposidade abdominal. Sem efeito significativo sobre os níveis de endotoxina circulante.</p> <p>2017: <i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>Lactobacillus casei</i> e <i>Bifidobacterium bifidum</i> / 2×10^9 UFC/g de cada / Melhora na homeostase da glicose e biomarcadores de inflamação e estresse oxidativo (glicose plasmática em jejum, insulina, HOMA-IR, HOMA-B, QUICKI, HbA1c, hs-CRP, os níveis de MDA, SGA, TIBC e TAC).</p> <p>2018: <i>Lactobacillus acidophilus</i> liofilizado, <i>Bifidobacterium lactis</i>, <i>Bifidobacterium bifidum</i> e <i>Bifidobacterium longum</i> / 1×10^9 UFC para cada / Melhora do controle glicêmico com redução da glicose plasmática em jejum, dos níveis de insulina de jejum, HOMA-IR, HbA1c e melhora na sensibilidade insulínica. Sem efeito significativo sobre HOMA-B.</p> <p>2018: <i>Lactobacillus acidophilus</i> cepa ZT-L1, <i>Bifidobacterium bifidum</i> cepa ZT-B1, <i>Lactobacillus cepa reuteri</i> ZT-Lre e cepa <i>Lactobacillus fermentum</i> ZT-L3 / 8×10^9 UFC dia (cada 2×10^9) / Melhora do controle glicêmico e alguns marcadores</p>	<p>MOBINI <i>et al.</i>, 2017. (Gotemburgo, Suécia)</p> <p>TONUCCI <i>et al.</i>, 2017. (Ceará, Brasil)</p> <p>FIROUZI <i>et al.</i>, 2017. (Malásia)</p> <p>SABICO <i>et al.</i>, 2017. (Arábia Saudita)</p> <p>SOLEIMANI <i>et al.</i>, 2017. (Kashan, Irã)</p>
--	--	---

	<p>de risco cardiometabólico. Não afetou a expressão gênica.</p> <p>2019: <i>Lactobacillus acidophilus</i> - 2×10^9 UFC, <i>Lactobacillus casei</i> - 7×10^9 UFC, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> - $1,5 \times 10^9$ UFC, <i>Lactobacillus bulgaricus</i> - 2×10^8 UFC, <i>Bifidobacterium breve</i> - 3×10^{10} UFC, <i>Bifidobacterium longum</i> - 7×10^9 UFC, <i>Streptococcus thermophilus</i> - $1,5 \times 10^9$ UFC / Redução da glicose plasmática em jejum e no HDL. Sem alteração significativa nos níveis de insulina, triglicérides, colesterol total, resistência insulínica, peso, circunferência da cintura e IMC.</p>	<p>KASSAIAN <i>et al.</i>, 2018. (Isfahan, Irã)</p> <p>MAFI <i>et al.</i>, 2018. (Kashan, Irã)</p> <p>RAZMPOOSH <i>et al.</i>, 2019. (Teerã)</p>
--	---	--

Legenda 2: UFC - unidades formadoras de colônia; HDL-C - lipoproteína de alta densidade; LDL-C – lipoproteína de baixa densidade; IMC – índice de massa corporal; HbA1c - hemoglobina glicada; DCA - níveis séricos do ácido biliar secundário (ácido desoxicólico); HOMA-IR - modelo de homeostase de avaliação da resistência à insulina estimada; HOMA-B - modelo de avaliação de homeostase-função estimada da célula b; QUICKI, índice quantitativo de verificação de sensibilidade à insulina; hs-CRP - proteína C reativa de alta sensibilidade; MDA – malonaldeído; SGA - avaliação subjetiva global; TAC - capacidade antioxidante total; TIBC - capacidade total de ligação do ferro.

Nessa pesquisa, foram analisados um conjunto de estudos específicos relacionados ao uso de probióticos como terapia no DM, com intervenção do grupo de probióticos comparado ao grupo placebo, totalizando 620 indivíduos adultos de ambos os sexos nos estudos (SIMON *et al.*, 2015; FEIZOLLAHZADEH *et al.*, 2016; MOBINI *et al.*, 2017; TONUCCI *et al.*, 2017; FIROUZE *et al.*, 2017; SABICO *et al.*, 2017; SOLEIMANI *et al.*, 2017; KASSAIAN *et al.*, 2018; MAFI *et al.*, 2018; RAZMPOOSH *et al.*, 2019).

O estado nutricional dos indivíduos diabéticos depende entre outros fatores das práticas alimentares e estilo de vida saudável. Os maus hábitos

alimentares e o sedentarismo estão associados a diversos prejuízos à saúde, entre eles, a obesidade, que tem sido apontada como um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento do diabetes tipo 2. Nesses indivíduos é importante a análise do estado nutricional, o qual geralmente é avaliado pelo índice de massa corporal (IMC), que relaciona o peso e altura. Os indivíduos que apresentam $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ têm risco aumentado a desenvolver DM2, portanto, com o aumento do IMC, o risco de se desenvolver diabetes fica mais pronunciado na medida em que o tecido adiposo atua aumentando a demanda por insulina em pacientes com obesidade, criando resistência à insulina, o que ocasiona aumento na glicemia e consequente hiperinsulinemia (SBD, 2019; WHO, 2021).

Portanto, a maioria dos diabéticos tipo 2 tem algum grau de obesidade e aqueles que não apresentam obesidade pelos critérios normais de IMC, geralmente apresentam uma concentração da gordura corporal na região abdominal. Essa patologia se caracteriza por uma evolução mais silenciosa, podendo não ser diagnosticada durante muitos anos, o que explica o estágio avançado das complicações existentes (ADA, 2022a). Nessa pesquisa, pôde-se observar no quadro 2 que todos os estudos incluídos nessa revisão fizeram intervenção com probióticos, a fim de alcançar melhora no perfil corporal e melhora nos parâmetros bioquímicos dos indivíduos analisados. Dentre os estudos, apenas um deles, realizado na Alemanha, com 21 participantes, apresentou mudanças em que o grupo com obesidade teve IMC mais alto em relação ao grupo magro (eutrofia), associado ao uso de probióticos (SIMON *et al.*, 2015). Todos os outros não apresentaram diferenças significativas nesse quesito, associando o uso de probióticos e a melhora do estado nutricional. Corroborando com nossos dados, outras revisões levantaram resultados similares (BEZERRA *et al.*, 2016; TAO *et al.*, 2020), as quais detectaram nenhuma alteração significativa no IMC ao suplementar os participantes com probióticos.

Existem inúmeras formas de tratamento para portadores de diabetes, como algumas terapias nutricionais, como o uso de probióticos, que contribuem positivamente para essa patologia. Os objetivos dessas terapias englobam a melhora no quadro do índice glicêmico, melhora na função das células beta pancreáticas, assim como na produção de insulina. Além disso, reduz a

resistência à insulina, promove a regulação do metabolismo das gorduras, do estresse oxidativo, dos processos inflamatórios, e conseqüente melhora no peso corporal e nas complicações micro e macrovasculares existentes (MIRMIRAN; BAHADORAN; AZIZI, 2014). Portanto, as terapias nutricionais existentes têm como base a melhora do estado nutricional do indivíduo, bem como a melhora da saúde e a qualidade de vida, além de contribuir na prevenção e tratamento das complicações a curto e longo prazo e as comorbidades associadas ao diabetes (WHO, 2021).

Com isso, é fundamental a implantação de estratégias terapêuticas que beneficiem o diabético para melhora do controle glicêmico, do perfil lipídico além do estresse oxidativo presente nessa doença. Nesse sentido, são muitos os efeitos benéficos em relação uso de probióticos na prevenção e no tratamento do DM, associado a modulação da microbiota intestinal, da resposta imune e de outros mecanismos (RAZMPOOSH et al., 2016; RAZMPOOSH et al., 2019). Nessa revisão por sua vez, verificou-se muitos benefícios acerca do uso de probióticos no diabetes, de forma isolada ou combinada. Dentre os estudos apresentados nessa revisão destaca-se o estudo de Tonucci e colaboradores (2017), Soleimani e colaboradores (2017) e Kassaian e colegas (2018). No estudo de Soleimani e colaboradores (2017) o uso de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* e *Bifidobacterium bifidum* resultou na melhora da homeostase da glicose e alguns biomarcadores de inflamação e do estresse oxidativo, com destaque em relação a glicose plasmática em jejum, insulina, HOMA-IR, HOMA-B, QUICKI, HbA1c e Proteína C Reativa.

No estudo de Kassaian e colegas (2018) houve intervenção com três grupos (placebo, probiótico e simbiótico) e concluíram que houve uma significativa melhora glicêmica feita pelo uso de probióticos, principalmente com o uso dos simbióticos (probiótico associado ao prebiótico), em indivíduos pré-diabéticos e que, portanto, a sua suplementação atua como co-adjuvante no controle glicêmico em indivíduos com diabetes. Esse estudo em questão, revelou resultados benéficos em alguns dos parâmetros analisados, tais como, a melhora do controle glicêmico com redução da glicose plasmática em jejum, melhora nos níveis de insulina de jejum, HOMA-IR, HbA1c e melhora na

sensibilidade insulínica, com uso das cepas: *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium bifidum* e *Bifidobacterium longum*.

O estudo de Tonucci e equipe (2017), realizado no Brasil, também demonstrou efeitos efetivos acerca do uso de probióticos associados ao DM, com o uso de *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium animalis subsp lactis*. Após a ingestão de leite fermentado acrescido de probióticos, concluíram que o consumo dessas cepas gerou melhora no controle glicêmico e além disso, em relação ao perfil lipídico, mostrou que o consumo de leite fermentado acrescido de probióticos evitou o aumento do colesterol total e do LDL-C, enquanto que os indivíduos que consumiram apenas o leite fermentado tradicional observou-se um aumento significativo no colesterol total e LDL-c. Portanto, de modo geral, o estudo revelou melhoras no controle glicêmico, redução dos níveis de frutossamina e HbA1c, redução do LDL, colesterol total e citocinas antiinflamatórias. As pesquisas de Razmpoosh e colaboradores (2019) mostraram efeitos positivos em alguns dos parâmetros analisados, com uma redução do HDL e da glicose plasmática em jejum, após uma intervenção de 6 semanas com uso de probióticos. Um estudo feito na Malásia (FIROUZE *et al.*, 2017), apresentou uma melhora na HbA1c, na insulina de jejum e no HOMA-IR.

Os outros estudos inseridos no quadro 2 (SIMON *et al.*, 2015; FEIZOLLAHZADEH *et al.*, 2016; MOBINI *et al.*, 2017; SABICO *et al.*, 2017; MAFI *et al.*, 2018) também apresentaram efeitos vantajosos em alguns dos parâmetros analisados, porém esses estudos tiveram um menor destaque em relação aos outros. O ensaio realizado na Alemanha (SIMON *et al.*, 2015), apresentou uma modulação da secreção de insulina, peptídeo C e peptídeos intestinais derivados de pro-glucagon. Uma pesquisa no Irã, de Feizollahzadeh e colaboradores (2016), resultou em uma alteração do perfil lipídico com redução do LDL e aumento do HDL. Outro estudo na Suécia, de Mobini e colaboradores (2017), revelou uma melhora na sensibilidade à insulina e dos níveis séricos do ácido biliar secundário (ácido desoxicólico). Na Arábia Saudita, a pesquisa de Sabico *et al.* (2017) apontou melhora no HOMA-IR e redução da adiposidade abdominal e também no Irã, ensaio de Mafi e colegas (2018), indicou uma melhora do controle glicêmico, alguns marcadores de risco cardiometabólico e sobre a expressão gênica relacionada ao estado metabólico.

Sabe-se que os principais efeitos benéficos da suplementação de probióticos em diabéticos são a diminuição da glicemia de jejum e HbA1c (OSTADRAHIMI et al., 2015) além da melhora da resistência a inulina (TAO et al., 2020). As cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são bastante estudadas e já tem constatado que a suplementação auxilia na redução da resistência à insulina e na melhora do perfil lipídico, diminuindo os níveis séricos de colesterol total e de LDL-C e aumentando o de HDL-C (BEZERRA et al., 2016). Nesse sentido, percebe-se que a glicemia de jejum, HbA1c, insulina e o perfil lipídico são os parâmetros mais relevantes e significativos relacionados ao uso de probióticos no controle do diabetes.

Além de diversos benefícios encontrados, alguns estudos evidenciaram parcialmente, efeitos não efetivos em alguns parâmetros com a suplementação de probióticos no quadro DM. O ensaio de Mobini e colaboradores (2017) levantou que a suplementação de probióticos, não influenciou sobre a HbA1c, sobre a esteatose hepática e sobre adiposidade abdominal. No estudo de Simon e colaboradores (2015), a sensibilidade à insulina e os parâmetros que influenciam a sensibilidade insulínica (estresse oxidativo, massa corporal, conteúdo de gordura ectópica, inflamação sistêmica) permaneceram inalterados.

Na pesquisa de Sabico e colaboradores (2017), poucos parâmetros foram analisados, não apresentando nenhum efeito significativo sobre os níveis de endotoxina circulante. De acordo com a intervenção de Mafi e colaboradores (2018), a expressão gênica não foi afetada, além disso, dentre os parâmetros mais significativos, houve somente a melhora do controle glicêmico.

Outros estudos como de Feizollahzadeh e colaboradores (2016), constatou que não houve efeito positivo sobre a adiponectina sérica, mediadores inflamatórios e a glicemia de jejum. Corroborando com esta revisão, uma meta-análise verificou que o uso de probióticos em diabéticos tipo 2 não mostrou uma melhora significativa sobre a glicemia de jejum além de não apresentar melhora relevante nos níveis séricos de insulina (KASINSKA; DRZEWOSKI, 2015).

Analisando estes estudos e os efeitos esperados em cada aplicação de cepa, sabe-se na literatura que as espécies de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são bastante utilizadas como probióticos, ao passo em que desempenham um papel importante na melhoria da hiperglicemia com reduções na glicemia de

jejum e na pós-prandial, na hemoglobina glicada, nas concentrações séricas de insulina e na resistência à insulina (RAZMPOOSH et al., 2016; GUARNER et al., 2017).

As cepas utilizadas em intervenção levantadas nesta presente revisão, foram dos gêneros *L. reuteri* (SIMON et al., 2015; MOBINI et al., 2017; MAFI et al., 2018), *L. plantarum* (FEIZOLLAHZADEH et al., 2016), *Lactobacillus acidophilus* (TONUCCI et al., 2017; FIROUZE et al., 2017; SABICO et al., 2017; SOLEIMANI et al., 2017; KASSAIAN et al., 2018; MAFI et al., 2018; RAZMPOOSH et al., 2019), *Lactobacillus lactis* (FIROUZE et al., 2017), *Lactobacillus casei* (FIROUZE et al., 2017; SABICO et al., 2017; SOLEIMANI et al., 2017; RAZMPOOSH et al., 2019), *Lactobacillus brevis* (SABICO et al., 2017; RAZMPOOSH et al., 2019), *Lactobacillus salivarius* (SABICO et al., 2017), *Lactobacillus rhamnosus* (RAZMPOOSH et al., 2019), *Lactobacillus bulgaricus* (RAZMPOOSH et al., 2019), *Lactobacillus fermentum* (MAFI et al., 2018), *Bifidobacterium bifidum* (SABICO et al., 2017; SOLEIMANI et al., 2017; KASSAIAN et al., 2018; MAFI et al., 2018), *Bifidobacterium longum* (FIROUZE et al., 2017; KASSAIAN et al., 2018; RAZMPOOSH et al., 2019), *Bifidobacterium infantis* (FIROUZE et al., 2017), *Bifidobacterium lactis* (SABICO et al., 2017; KASSAIAN et al., 2018), e *Streptococcus thermophilus* (RAZMPOOSH et al., 2019), predominando as cepas *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* e *Lactobacillus casei*.

Dentre os estudos dessa revisão sistemática, as principais cepas que promoveram uma amplitude maior de benefícios no organismo dos portadores de diabetes ou pré-diabetes foram: *Lactobacillus acidophilus* La-5 associado ao *Bifidobacterium animalis subsp lactis* BB-12 (TONUCCI et al., 2017); assim como *Lactobacillus acidophilus* com *Lactobacillus casei* e *Bifidobacterium bifidum* (SOLEIMANI et al., 2017), além das cepas *Lactobacillus acidophilus* liofilizado, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium bifidum* e *Bifidobacterium longum* (KASSAIAN et al., 2018).

Na intervenção realizada por Firouze e colaboradores (2017), foi testada a hipótese de que a suplementação com multi-cepas (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus lactis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum* e *Bifidobacterium infantis*) ocasionaria a melhora do controle glicêmico. A pesquisa revelou que o efeito dos probióticos no DM parece

ser mais relevante quando a suplementação é realizada com multi-cepas, isto é, com um mix de cepas. No entanto, ressalta que mais estudos são requeridos para definir quais as melhores cepas e as combinações indicadas no DM, qual a melhor dose, que tempo é necessário para suplementação e as interferências que podem existir.

Ainda assim, a utilização de probióticos é considerado um instrumento nutricional importante e promissor dentre inúmeras opções para o tratamento do diabetes. Dessa forma, pode-se observar que os estudos que utilizaram um mix de probióticos como terapia do DM foram mais efetivos do que aqueles que analisaram cepas isoladas (Quadro 2). Corroborando com essa afirmação, em outros estudos e revisões, ficaram constatados que a maioria dos ensaios clínicos relatados ao longo dos anos utilizaram uma mistura de vários probióticos, principalmente *Lactobacillus* spp. em combinação com outras cepas, gerando benefícios específicos mediante o seu uso. Além disso, verificou-se que há uma complexidade para analisar a eficácia desses agentes, pelas características específicas da cepa e os resultados de um probiótico (ou combinação) não poder ser extrapolado para outro. Dessa forma, os resultados dos ensaios clínicos podem depender da concentração e das medidas utilizadas para garantir a “biodisponibilidade” da cepa (BEZERRA *et al.*, 2016; GOMES *et al.*, 2014; GUARNER *et al.*, 2017; MARKOWIAK; SLIZEWSKA, 2017; MARTINS; BAPTISTA; CARRILHO, *et al.* 2018).

4. Conclusão

A presente revisão sistemática narrativa de ensaios clínicos oferece um otimismo, porém comedido, em relação à suplementação de probióticos no diabetes. As cepas dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* foram as que demonstraram efeitos mais significativos, além de predominarem nos estudos dessa revisão, assim como de outros estudos feitos ao longo dos anos. Os gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* podem ser atribuídos a efeitos benéficos no tratamento do DM, bem como na prevenção e/ou no tratamento de complicações associadas. A suplementação de probióticos em indivíduos com essa patologia auxilia na redução significativa da glicemia de jejum, HbA1c, melhora da resistência à insulina, e na melhora do perfil lipídico, reduzindo os

níveis séricos de colesterol total e de LDL-C e aumentando o de HDL-C. Por outro lado, houve resultados mais efetivos quando se aplicou um mix de probióticos, mesmo a quantidade não sendo padronizada.

No entanto, existe a necessidade de mais pesquisas, principalmente com período de duração maior, a fim de levantar com maior evidência os resultados descritos pelos estudos, controlando de forma mais eficiente as variáveis, como por exemplo a quantidade de probióticos a serem prescritos.

5. Referências

ADA. American Diabetes Association. Introduction: *Standards of medical care in diabetes- 2022*. **Diabetes Care**. v. 45; n 1 (S), p. S1-S2. January, 2022a. Disponível em: <https://professional.diabetes.org/content-page/practice-guidelines-resources>. Acesso: 25/05/2022. Doi: <https://doi.org/10.2337/dc22-SINT>.

ADA. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. **Diabetes Care**, v. 45; n. (Suppl. 1):S144–S174. January, 2022b. Disponível em: <https://professional.diabetes.org/content-page/practice-guidelines-resources>. Acesso: 25/05/2022. Doi: <https://doi.org/10.2337/dc22-S010>.

AGAMENNONE, Valéria; et al. A practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea in The Netherlands. **BMC Gastroenterology**, Holland, v. 18, n. 1, p. 2-12, 2018. DOI: [10.1186/s12876-018-0831-x](https://doi.org/10.1186/s12876-018-0831-x).

BARROS, Yasmin C. de Lima; COSTA, Giselle Nobre; SIVIER, Katia. Probióticos no Controle da Pré-Diabetes e Diabetes Tipo 2. **Ensaio e Ciência**, v.25, n.2, p.153-159, 2021. DOI: <https://doi.org/10.17921/1415-6938.2021v25n2p153-159>.

BEZERRA, N. Alana, et al. Efeito da suplementação de probióticos no diabetes mellitus: uma revisão sistemática. **Revista HUPE**, Rio de Janeiro, vol.15(2), p.129-139. 2016. DOI: <https://doi.org/10.12957/rhupe.2016.28238>.

BINNS, Nino. Probióticos, Prebióticos e a Microbiota Intestinal. Monografias Concisas. **ILSI Europe**, v. 8, n. 8. Brasil, 2014. Disponível em: <https://ilsibrasil.org/publication/probioticos-prebioticos-e-a-microbiota-intestinal/> Acesso em 15-09-2020.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Vigitel. Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. Brasília, DF, 2018.

COBAS, Roberta *et al.* Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022). DOI: [10.29327/557753.2022-2](https://doi.org/10.29327/557753.2022-2), ISBN: 978-65-5941-622-6.

EVERT, Alison B. et al. Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adults with Diabetes. **Diabetes Care**. v. 37, Supplement 1, January, 2014. DOI: 10.2337/dc14-S120

FEIZOLLAHZADEH, Sadegh, et al. Effect of Probiotic Soy Milk on Serum Levels of Adiponectin, Inflammatory Mediators, Lipid Profile, and Fasting Blood Glucose Among Patients with Type II Diabetes Mellitus. **Probiotics & Antimicro. Prot.** Vol. 9(1):41-47, 2016. DOI: 10.1007/s12602-016-9233-y.

FIROUZI, Somayyeh, et al. Effect of multi-strain probiotics (multi-strain microbial cell preparation) on glycemic control and other diabetes-related outcomes in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. **Eur J Nutr**, Jun, vol. 56 (4):1535–1550. p.1536-1550. 2017. DOI: 10.1007/s00394-016-1199-8.

GOMES, Aline Corado et al. Gut microbiota, probiotics and diabetes. **Nutr. J.** vol.13:60, 2014. DOI: 10.1186/1475-2891-13-60.

GUARNER, Francisco et al. Documento de consenso de especialistas: Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia. A declaração de consenso da Associação Científica Internacional para Probióticos e Prebióticos sobre o escopo e o uso apropriado do termo probiótico. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, Fevereiro/ 2017, 35p. Disponível em: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-portuguese-2017.pdf> Acesso em 20-09-2020.

International Diabetes Federation (IDF). IDF Guide for diabetes epidemiology studies. 2020-2021. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/idf-guide-for-epidemiology-studies/> Acesso em 02/06/2022.

KASINSKA, Marta A.; DRZEWOSKI, Józef. Effectiveness of probiotics in type 2 diabetes: a meta-analysis. **Pol Arch Med Wewn.** Vol.125 (11), p. 803-13. 2015. DOI: 10.20452/pamw.3156.

KASSAIAN, Nazila, et al. The effects of probiotics and synbiotic supplementation on glucose and insulin metabolism in adults with prediabetes: a double-blind randomized clinical trial. **Acta Diabetologica**, Oct, vol. 55 (10), p. 1019–1028. 2018. DOI: 10.1007/s00592-018-1175-2.

LIU, Wen Chung *et al.* Lactobacillus plantarum reverse diabetes-induced Fmo3 and ICAM expression in mice through enteric dysbiosis-related c-Jun NH2-terminal kinase pathways. **Plos One**, São Francisco, v. 13, n. 5, p. e0196511, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196511>.

MAFI, Alireza, et al. Metabolic and genetic response to probiotics supplementation in patients with diabetic nephropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. This journal is. **The Royal Society of Chemistry, Food & Function**, Sep vol. 19 (9): 4763-4770. 2018. DOI: 10.1039/c8fo00888d.

MALANDRINO, Noemi; SMITH, Robert J. Personalized diabetes medicine. **Clin Chem** 2011; 57: 231 – 240. DOI: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.156901>.

MARKOWIAK, Paulina; SLIZEWSKA, Katarzyna. Effects of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics on Human Health. **Nutrients**, Suíça, v. 9, n. 9, p. 1-30, 2017. DOI:10.3390/nu9091021.

MARTINS, Diana Cruz; BAPTISTA, Carla; CARRILHO, Francisco. Microbiota Intestinal e Diabetes *Mellitus*: Associações Intrínsecas. **Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.** Aug., vol. 13(2), p. 1-6. 2018; Disponível em: https://www.spedmjournal.com/files/section/e24_s364_microbiota_intestinal_e_diabetes_mellitus_associa_es_intr_nsecas_file.pdf. Acesso em 20/09/2020. DOI: 10.1016/j.rpedm.2016.10.0XXX.

MIRAGHAJANI, Maryam, et al. Potential mechanisms linking probiotics to diabetes: a narrative review of the literature. **Revista Médica de São Paulo**, São Paulo, v. 135, n. 2, p. 169-78, 2017. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2016.0311271216>.

MIRANDA, Brena Lopes *et al.* Efeito dos probióticos na prevenção e tratamento de câncer e Diabetes mellitus. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 5, e41910514932, 2021. (CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i5.14932>.

MIRMIRAN, Parvin; BAHADORAN, Zahra; AZIZI, Fereidoun. Functional foods-based diet as a novel dietary approach for management of type 2 diabetes and its complications: A review. **World J Diabetes**, Jun, vol. 15(3), p. 267-81; 2014. DOI: 10.4239/wjd.v5.i3.267.

MOBINI, Reza, et al. Metabolic effects of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. Diabetes, obesity and metabolism. **A journal of pharmacology and therapeutics**. April, v.19 ed.4, p. 579-589, 2017. DOI: 10.1111/dom.12861.

MOROTI, Camila *et al.* Effect of the consumption of a new symbiotic shake on glycemia and cholesterol levels in elderly people with type 2 diabetes mellitus. **Lipids Health Dis.**; vol. 22, p. 11:29. 2012. DOI: 10.1186/1476-511X-11-29.

MOURA, Cristiane Pauline *et al.* Educação Nutricional no Tratamento do Diabetes na Atenção Primária à Saúde: Vencendo Barreiras. Nutrition education in diabetes treatment in Primary Health Care: overcoming barriers. **Rev. APS.** 2018 abr/jun; 21(2): 226 - 234. DOI: <https://doi.org/10.34019/1809-8363.2018.v21.15607>.

NOVELLE, M.G. Decoding the Role of Gut-Microbiome in the Food Addiction Paradigm. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, V. 18, P. 1-19, 6825. 2021, <https://doi.org/10.3390/ijerph18136825>.

OLIVEIRA, Patrícia Pereira et al. Análise comparativa do risco de quedas entre pacientes com e sem diabetes mellitus tipo 2. **Rev. Assoc Med Bras** 2012; 58(2):234-239. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/pBpzBjYkYBswbS8j9LHD5s/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em 20/08/2020.

OSTADRAHIMI, Alireza, et al. Effect of probiotic fermented milk (kefir) on glycemic control and lipid profile in type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. **Iran J Public Health**. FEV, vol. 44(2), p. 228-37. 2015. PMID: PMC4401881.

PITITTO, Bianca de Almeida *et al.* Metas no tratamento do diabetes. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022). DOI: 10.29327/557753.2022-3, ISBN: 978-65-5941-622-6.

RAZMPOOSH, Etham, et al. Probiotics as beneficial agents in the management of diabetes mellitus: a systematic review. **Diabetes Metab Res Rev**, Feb, vol. 32(2), p. 143-68. 2016. DOI: 10.1002/dmrr.2665.

RAZMPOOSH, Elham, et al. The effect of probiotic supplementation on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes: A randomized placebo controlled trial. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, Jan-Feb vol, 13(1), p. 175-182, 2019. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.08.008.

RODACKI, Melanie *et al.* Classificação do diabetes. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022). DOI: 10.29327/557753.2022-1, ISBN: 978-65-5941-622-6.

SABICO, Shaun, et al. Effects of a multi-strain probiotic supplement for 12 weeks in circulating endotoxin levels and cardiometabolic profiles of medication naïve T2DM patients: a randomized clinical trial. **J Transl Med**, vol. 15:249. 2017. doi: 10.1186/s12967-017-1354-x.

SIMON, Marie-Christine, et al. Intake of *Lactobacillus reuteri* Improves Incretin and Insulin Secretion in Glucose-Tolerant Humans: A Proof of Concept. **Diabetes Care**, v. 38, 38:1827–1834, 2015. DOI: 10.2337/dc14-2690.

Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2019-2020. São Paulo: Clannad editora científica. 489p. <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZESCOMPLETA-2019-2020.pdf>. Acesso: 02/03/2020.

SOLEIMANI, Alireza, et al. Probiotic supplementation in diabetic hemodialysis patients has beneficial metabolic effects. **Kidney International**, v. 91, ed 2, p. 274-276. 2017. DOI: 10.1016/j.kint.2016.09.040.

TAO, Yun-Wen, et al. Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: a meta-analysis. **J Transl Med.**, Feb, vol.18 (1), p.:1-11, 2020. DOI: 10.1186/s12967-020-02213-2.

TONUCCI, Livia Bordalo, et al. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double- blind, placebo-controlled study. **Clin Nutr.** Feb, vol. 36(1), p. 85-92. 2017. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.11.011.

World Health Organization (WHO). Global report on diabetes. Ginebra; 10/11/2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Acesso em 02/06/2022.

Autores

Sueli Essado Pereira, Bruna Marques Cintra

1. Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO), 2002-2021, GO, Brasil.

* Autor para correspondência: suganutrir@gmail.com