

Prebióticos, probióticos e simbióticos reduz hemoglobina glicada, glicemia de jejum e HOMA-IR no Diabetes *Mellitus* tipo 2: revisão sistemática

Mariana da Mota Bastos Borges¹

Marianne de Oliveira Falco Salha²

Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Escola de Ciência Sociais e da Saúde. Departamento de Nutrição. Avenida, Universitária 1.440, Setor Universitário. CEP: 74605-010 - Goiânia, Goiás.

¹ Acadêmica do curso de Nutrição da Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás. Correspondência: CEP: 74550135, Goiânia – GO. E-mail: marianamborges@hotmail.com

² Nutricionista doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Goiás – Faculdade de Medicina/Universidade Federal de Goiás. Especialista em Nutrição Parenteral e Enteral – Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (BRASPEN). Docente do curso de nutrição da Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás. E-mail: mariannefalco@hotmail.com

RESUMO

Introdução: Utilização de prebióticos, probióticos e simbióticos como possibilidade de intervenção terapêutica para auxiliar no tratamento da hiperglicemia e assim colaborar no manejo clínico do Diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Objetivo: Esta revisão sistemática busca investigar a ação de prebióticos, probióticos e simbióticos na redução da glicemia de jejum, hemoglobina glicada e HOMA-IR em indivíduos com DM2.

Materiais e métodos: A busca de informações foi realizada na base de dados eletrônica indexada: *Pubmed* e *Scielo* e para tanto foi utilizado a estratégia de busca PICO e aplicado a escala de Jadad para avaliação da qualidade metodológica dos artigos. Os filtros utilizados foram: estudos publicados nos últimos 10 anos, em humanos e adultos maiores que 19 anos.

Resultados: Foram selecionados dezessete artigos. Todos, com exceção de quatro estudos, apresentaram reduções significativas nos parâmetros analisados. Apresentou redução significativa da hemoglobina glicada em cinco com artigos com uso de prebióticos, um com probióticos e dois com simbióticos. Quanto a glicemia de jejum, três artigos com uso de prebióticos, dois com probióticos e cinco com simbióticos. A HOMA-IR, foram três artigos com prebióticos e cinco com simbióticos.

Conclusão: Inulina isolada ou em combinação com outros probióticos e de *Lactobacillus acidophilus* isolado ou em combinação com outras cepas, são efetivos na redução de hemoglobina glicada e glicemia de jejum.

Palavras-chave: prebiótico, probiótico, simbiótico, resistência insulínica, diabetes mellitus

ABSTRACT

Management of prebiotics, probiotics and symbiotics reduces glycated hemoglobin, fasting glycemia and HOMA-IR in type 2 Diabetes Mellitus (DM2): systematic review

Introduction: The use of prebiotics, probiotics and symbiotics as a possibility of therapeutic intervention to assist the treatment of hyperglycemia and thus collaborate in the clinical management of type 2 Diabetes mellitus (DM2).

Objective: This systematic review seeks to investigate the action of prebiotics, probiotics and symbiotics in reducing fasting glycemia, glycated hemoglobin and HOMA-IR in individuals with DM2.

Materials and methods: The search for information was carried out in the indexed electronic database: Pubmed and Scielo and for that purpose the search, the strategy PICO was used and the Jadad scale was applied to assess the methodological quality of the articles. The filters used were: studies published in the last 10 years, in humans and adults older than 19 years.

Results: Seventeen articles were selected. All, with the exception of four studies, showed significant reductions in the parameters analyzed. It showed a significant reduction in glycated hemoglobin in five articles using prebiotics, one using probiotics and two using symbiotics. As for fasting blood glucose, three articles using prebiotics, two using probiotics and five using symbiotics. HOMA-IR, were three articles using prebiotics and five using symbiotics.

Conclusion: Inulin alone or in combination with other probiotics and *Lactobacillus acidophillus* alone or in combination with other strains, are effective in reducing glycated hemoglobin and fasting blood glucose.

Keywords: prebiotic, probiotic, symbiotic, insulin resistance, diabetes mellitus

INTRODUÇÃO

Diabetes *mellitus* (DM) é uma doença crônica não transmissível (DCNT), de proporções epidêmicas, que vem aumentando seus índices, devido a fatores como a rápida urbanização, transição epidemiológica, transição nutricional, sedentarismo, excesso de peso, crescimento e envelhecimento populacional (SBD, 2020). Um estudo feito em 2019 pela Federação Internacional de Diabetes - *International Diabetes Federation (IDF)* estimou que possuem em média 351,7 milhões de pessoas com DM entre 20 a 64 anos e esse número, de acordo com as estatísticas irá aumentar para 417,1 milhões em 2030 e 486,1 milhões em 2045 (IDF, 2019).

O DM é decorrente da hiperglicemia persistente, uma consequência da deficiência insulínica, sua ação prejudicada ou ambos (SBD, 2020). O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é de maior prevalência e atinge cerca de 90 a 95% dos casos de DM. É uma ocorrência advinda de histórico familiar, idade, obesidade, estilo de vida, diagnóstico de pré-diabetes, diabetes *mellitus* gestacional (DMG), bem como fatores relacionados a síndrome metabólica como hipertensão arterial e dislipidemia (SBD, 2020).

Está claramente estabelecido que existe uma alteração na microbiota de indivíduos diabéticos (Larsen e colaboradores, 2010). Os prebióticos, probióticos e simbióticos são capazes de estimular o crescimento e atividade de bactérias benéficas como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Os prebióticos são substâncias fermentáveis que estimulam mudanças específicas na composição e/ou em sua atividade da microbiota intestinal, trazendo benefícios ao indivíduo. Tais substâncias são usadas a fim de modular a microbiota intestinal trazendo benefícios potenciais para a homeostase da glicose, por meio de artifícios como equilíbrio de hormônios, regulação

da síntese de lipídeos, melhora na resistência insulínica e da função imunológica (Roberfroid e colaboradores, 2010).

A saúde da microbiota intestinal é um fator relevante para o desenvolvimento do DM2, além dos fatores genéticos e ambientais (Han e colaboradores, 2014). Algumas bactérias existentes na microbiota se diferem das Gram-negativas e Gram-positivas. Quando as Gram-negativas estão em maioria, obtém o papel de estimular a inflamação, de modo a cumprir um papel significativo no desenvolvimento de DM2, e para obter o equilíbrio da microbiota, os probióticos, que são bactérias Gram-positivas, auxiliam na diminuição dessa inflamação (Alcook e colaboradores, 2001).

Ultimamente, as modulações da microbiota intestinal com uso dos probióticos estão ganhando muito interesse no controle da patologia (Sato e colaboradores, 2017), pois controlam a disbiose intestinal, repara a função da barreira, a sensibilidade insulínica e reduz inflamações sistêmicas crônicas (Aw; Fukuda, 2018). Entre os probióticos, os *Lactobacillus*, tem sido o mais explorado, destacando-se a espécie *Lactobacillus acidophilus*. O *Lactobacillus acidophilus* seja na forma isolada ou em associação com multicepas demonstra resultados significativos no manejo de alterações glicêmicas em indivíduos com DM2 (Razmpoosh e colaboradores, 2015; Kassian e colaboradores, 2018a).

Há também evidências de administração de multicepas de probióticos na redução significativa da glicemia de jejum, hemoglobina glicada e HOMA-IR, e apontamento que resultam em maior efetividade no controle destes parâmetros em indivíduos com DM2 (Kim; Keogh; Clifton, 2017).

Em relação ao prebiótico, uma recente revisão sistemática de literatura concluiu que sua administração traz efeito benéfico seja nos marcadores inflamatórios ou metabólicos de indivíduos com DM2. Os principais resultados são sobre redução da

glicemia de jejum e os prebióticos que demonstraram maior efetividade foram o amido resistente, dextrina resistente e inulina enriquecida com oligofrutose (Colantonio, Werner, Brown, 2020).

Os simbióticos, resultam na junção dos prebióticos e probióticos, sendo um complementar ao outro no auxílio do tratamento da microbiota intestinal, na redução das inflamações sistêmicas, e regulação da glicose sanguínea (Kassian e colaboradores, 2018b). Revisão sistemática de literatura, observou indivíduos obesos com alterações glicêmicas que receberam intervenção com simbiótico e apresentaram redução significativa de glicemia de jejum (Beserra e colaboradores, 2014).

Verifica-se que diversos estudos relatam acerca dos benefícios dos prebióticos, probióticos e simbióticos, com controle de hemoglobina glicada, glicemia de jejum e HOMA-IR. Desta maneira estas intervenções podem dar suporte e colaborar ao tratamento nutricional convencional do DM2, que envolve modificação de estilo de vida (Han e colaboradores, 2014; Colantonio, Werner, Brown, 2020; Tajadadi-Ebrahimi e colaboradores, 2014).

Perante a relevância do tema, este estudo tem por objetivo avaliar a efetividade da administração de prebiótico, probiótico ou simbiótico sobre a hemoglobina glicada, glicemia de jejum e HOMA-IR em indivíduos com DM2.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão sistemática de literatura, desenvolvida após definir o problema clínico, sua relevância e utilidade na prática clínica de profissionais. Para tanto, foram preestabelecidos e delimitados: tema de interesse, critérios de inclusão, estratégias de busca e seleção, avaliação da qualidade,

formulário para obtenção dos dados colhidos, análise e apresentação dos resultados e interpretação dos resultados dos estudos.

A busca de informações foi realizada na base de dado eletrônica indexada: *United States National Library of Medicine National Institutes of Health (Pubmed)* e *SciELO* e utilizou-se a estratégia de busca PICO (Schardt e colaboradores, 2007) (Quadro 1).

Quadro 1 – Estratégia de busca

Parâmetros	Estratégia de busca
População	<i>"Glucose Intolerance"[mh] OR "Glucose Intolerances"[tiab] OR "Impaired Glucose Tolerance"[tiab] OR "Impaired Glucose Tolerances"[tiab] OR "Diabetes Mellitus"[mh]</i>
Intervenção	<i>Prebiotics[mh] OR Prebiotic*[tiab] OR Prebiotics[mh] OR Prebiotic*[tiab] OR Inulin[mh] OR fructooligosaccharide[mh] OR Oligosaccharides[tiab] OR Synbiotics[mh] OR Synbiotic*[tiab]</i>
Desfecho	<i>"Insulin Resistance"[mh] OR "Resistance, Insulin"[tiab] OR "Insulin Sensitivity"[tiab] OR "Sensitivity, Insulin"[tiab] OR "Glucose Metabolism Disorders"[mh] OR "Disorder, Glucose Metabolism"[tiab] OR "Disorder, Glucose Metabolism"[tiab] OR "Disorders, Glucose Metabolism"[tiab] OR "Metabolism Disorder, Glucose"[tiab] OR "Metabolism Disorders, Glucose"[tiab] OR "Glucose Metabolic Disorders"[tiab] OR "Disorder, Glucose Metabolic"[tiab] OR "Disorders, Glucose Metabolic"[tiab] OR "Metabolic Disorder, Glucose"[tiab] OR "Metabolic Disorders, Glucose"[tiab] OR "Glucose Metabolism Disorder"[tiab] OR "Glucose Metabolic Disorder"[tiab]</i>
Comparação	<i>#1 AND #2 AND #3</i>

Metodologia	ensaio clínico controlado randomizado, cego ou aberto
Pesquisa no banco de dados	Agosto e setembro de 2020. Entre 2010 a 2020

Os filtros utilizados foram: 10 anos, humanos e adultos maiores que 19 anos.

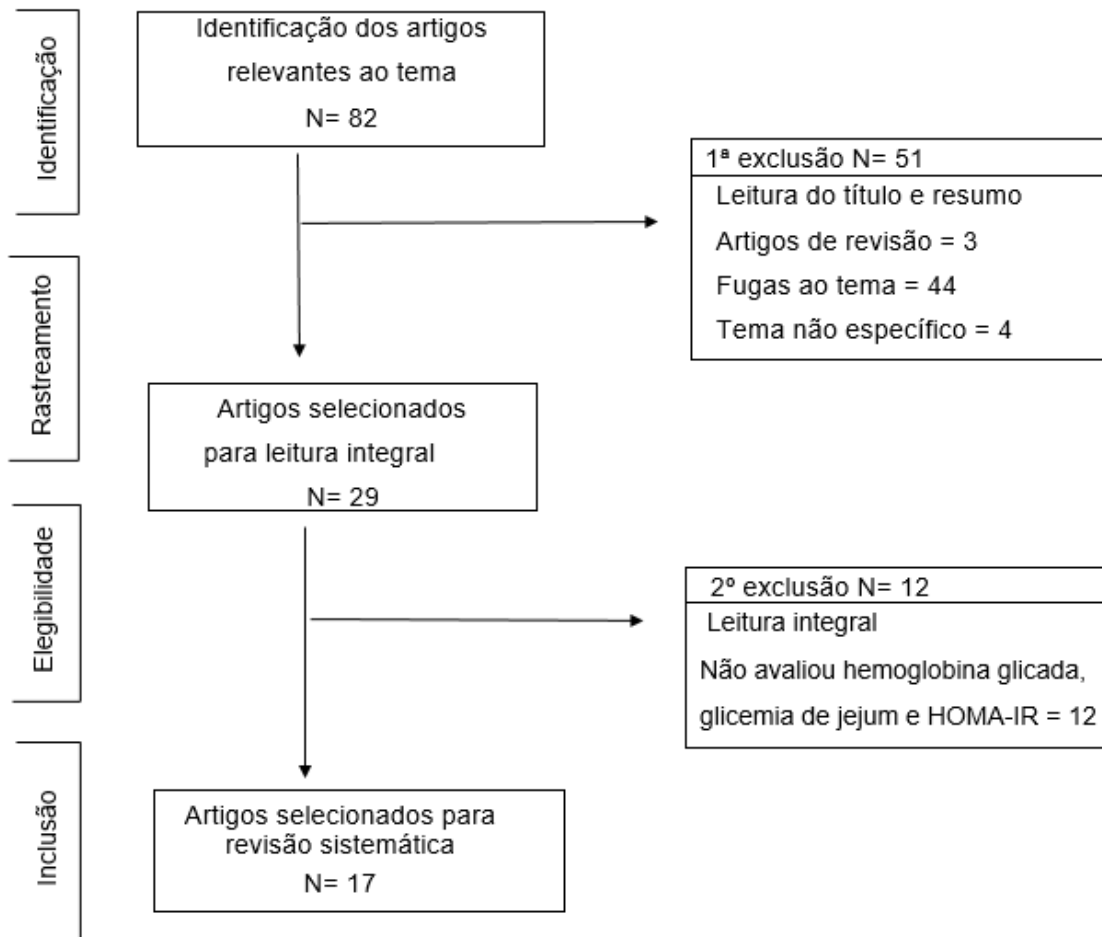
Os critérios de exclusão foram artigos que fugiam ao escopo proposto, revisão da literatura, artigos ou cartas de opiniões, suplementação de probiótico associado a outra suplementação.

A suplementação de interesse foi prebiótico, probiótico e simbiótico como tratamento nutricional para a melhoria das alterações glicêmicas em indivíduos com DM2 ou resistência insulínica.

Foram analisados e avaliados os seguintes aspectos: autor, ano, país, tipo de população, tamanho amostral, tempo de acompanhamento, determinação do tempo de intervenção entre os grupos ao início e fim do estudo, tipo de intervenção, resultados apresentados em relação aos desfechos nos grupos intervenção.

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi por meio de uma escala ordinal de cinco pontos, sugerida por Jadad colaboradores (1996). Os artigos com pontuação inferior a 3 pontos foram determinados de baixa qualidade e excluídos.

Figura 1 – Fluxograma de inclusão e exclusão



RESULTADOS

Foram analisados 82 artigos. Dos 82 artigos foram excluídos 29 artigos pela leitura do título e resumo. Dos 29 artigos foi realizado a exclusão a partir da leitura integral do artigo. Após aplicar os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 17 artigos para a realização da revisão. O fluxo de seleção está descrito na figura 1.

Dos 17 artigos encontrados um foi realizado na China (Cai e colaboradores, 2018), 10 no Irã (Dehghan e colaboradores, 2013; Aliasgharzadeh e colaboradores, 2014; Dehghan e colaboradores, 2014; Asemi e colaboradores, 2014; Eslamparast e colaboradores, 2014; Tajadadi-Ebrahimi e colaboradores, 2014; Gargari e colaboradores, 2015; Asemi e colaboradores, 2015; Dehghan e colaboradores, 2016;

Rabiei e colaboradores, 2018), um na Irlanda (Canfora e colaboradores, 2017), um no Brasil (Moroti e colaboradores, 2012), um na Espanha (Madempudi e colaboradores, 2019), dois na Itália (Kassian e colaboradores, 2018a; Kassian e colaboradores, 2018b) e um na China (Cai e colaboradores, 2018).

O tempo de seguimento dos estudos variou entre 4 semanas (Moroti e colaboradores, 2012), 6 semanas (Asemi e colaboradores, 2015; Asemi e colaboradores, 2014), 8 semanas (Dehghan e colaboradores, 2016; Gargari e colaboradores, 2015; Dehghan e colaboradores, 2013; Dehghan e colaboradores, 2014; Tajadadi-Ebrahimi e colaboradores, 2014), 12 semanas (Cai e colaboradores, 2018; Canfora e colaboradores, 2017; Aliasgharzadeh e colaboradores, 2014; Madempudi e colaboradores, 2019; Rabiei e colaboradores, 2018), 24 semanas (Kassian e colaboradores, 2018a; Kassian e colaboradores, 2018b) e 28 semanas (Eslamparast e colaboradores, 2014).

Entre os artigos selecionados, de acordo com a classificação de Jadad e colaboradores (1996), nenhum foi excluído (com pontuação menor que 3), doze artigos obtiveram pontuação 5 (Dehghan e colaboradores, 2016; Canfora e colaboradores, 2017; Gargari e colaboradores, 2015; Aliasgharzadeh e colaboradores, 2014; Kassian e colaboradores, 2018; Kassian e colaboradores, 2018; Rabiei e colaboradores, 2018; Eslamparast e colaboradores, 2014; Moroti e colaboradores, 2012; Madempudi e colaboradores, 2019). Com pontuação 4, foram cinco artigos (Cai e colaboradores, 2018; Dehghan e colaboradores, 2013; Dehghan e colaboradores, 2014; Asemi e colaboradores, 2014; Asemi e colaboradores, 2015) e um artigo com pontuação três (Tajadadi-Ebrahimi e colaboradores, 2014).

Prebióticos

Em relação a intervenção a análise de resultados foi dividida em prebiótico, probiótico e simbiótico. Os prebióticos utilizados foram inulina (Cai e colaboradores, 2018; Dehghan e colaboradores, 2016; Dehghan e colaboradores, 2013, Dehghan e colaboradores, 2014), dextrina resistente (Cai e colaboradores, 2018; Aliasgharzadeh e colaboradores, 2014), oligofrutose (Dehghan e colaboradores, 2016; Dehghan e colaboradores, 2014), galactooligosacarídeos (Canfora e colaboradores, 2017) e amido resistente (Gargari e colaboradores, 2015).

A inulina seja isolada ou em combinação a outro prebiótico foi a intervenção que mais demonstrou resultados significativos sobre a hemoglobina glicada (Cai e colaboradores, 2018; Dehghan e colaboradores, 2016; Dehghan e colaboradores, 2013 Dehghan e colaboradores, 2014), glicemia de jejum (Dehghan e colaboradores, 2016; Dehghan e colaboradores, 2013; Dehghan e colaboradores, 2014) e HOMA-IR (Cai e colaboradores, 2018; Dehghan e colaboradores, 2013).

Dos 6 estudos que avaliaram hemoglobina glicada, cinco apresentaram redução significativa (Cai e colaboradores, 2018; Dehghan e colaboradores, 2016; Gargari e colaboradores, 2015; Dehghan e colaboradores, 2013; Dehghan e colaboradores, 2014). Em relação a glicemia de jejum, dos quatro estudos que a avaliaram três apresentaram redução significativa (Dehghan e colaboradores, 2016; Dehghan e colaboradores, 2013; Dehghan e colaboradores, 2014). Já a HOMA-IR apresentou redução significativa em apenas dois dos quatro estudos avaliados (Cai e colaboradores, 2018; Dehghan e colaboradores, 2013).

Quadro 2 - Descrição da intervenção, população-alvo, tempo de acompanhamento, metodologia e desfechos analisados - prebióticos. 2014-2018.

Autor/ Ano Local do estudo	População (idade/sexo/ número de participantes)	Tempo de seguimento	Tipo de intervenção		Resultados			Escala Jadad
			Grupo intervenção	Grupo controle	Hemo- globina glicada	Glice- mia de jejum	Homa- IR	
Cai e colaboradores, 2018 - China	106 participantes, 45 a 70 anos, (homens e mulheres)	12 semanas (3 meses)	Leite em pó, 10-30g/dia inulina, 8- 34g/g dextrina resistente	45g leite em pó	S	NA	S	4
Dehghan e colaboradores, 2016 - Irã	49 participantes, 30 a 65 anos, (homens e mulheres)	2 meses (8 semanas)	10g de inulina enriquecida com oligofrutose	10g maltodex trina	S	S	NA	5
Canfora e colaboradores, 2017 - Irlanda	44 participantes, 45 a 70 anos, (homens e mulheres)	12 semanas (3 meses)	15g galactooligos acarídeos	15g maltodex trina	NA	NA	NS	5
Gargari e colaboradores, 2015 - Irã	60 participantes. 30 a 65 anos (mulheres)	8 semanas (2 meses)	10g amido resistente	10g maltodex trina	S	NA	NA	5
Aliasgharz adeh e colaboradores, 2014 - Irã	75 participantes, 30 a 65 anos (mulheres)	3 meses (12 semanas)	10g dextrina resistente	10g maltodex trina	NS	NS	S	5
Dehghan e colaboradores, 2013 - Irã	65 participantes, 20 a 65 anos (mulheres)	8 semanas (2 meses)	10g inulina	10g maltodex trina	S	S	S	4
Dehghan e colaboradores, 2014 - Irã	70 participantes, 20 a 65 anos (mulheres)	8 semanas (2 meses)	10g de oligofrutose enriquecido com inulina	10g maltodex trina	S	S	NA	4

Legenda: S (significativo), NS (não significativo), NA (não avaliado).

Probióticos

A intervenção com probióticos foi a que apresentou menor número de estudos encontrados (Kassian e colaboradores, 2018a; Kassian e colaboradores, 2018b; Tajadadi-Ebrahimi e colaboradores, 2014).

Dois dos artigos, são do mesmo grupo de autores e administraram as mesmas cepas probióticas como intervenção, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*,

Bifidobacterium bifidum e *Bifidobacterium longum*, 6g/dia (1×10^9 UFC) (Kassian e colaboradores, 2018a; Kassian e colaboradores, 2018b). O outro estudo utilizou o *Lactobacillus sporogenes* 1g/dia acrescido em pão (1×10^8 UFC) (Tajadadi-Ebrahimi e colaboradores, 2014).

A glicemia em jejum foi avaliada em todos os artigos, porém apresentou redução significativa apenas em dois deles (Kassian e colaboradores, 2018; Tajadadi-Ebrahimi e colaboradores, 2014). Quanto a hemoglobina glicada, houve redução significativa em apenas um estudo (Tajadadi-Ebrahimi e colaboradores, 2014), dos dois avaliados. A HOMA-IR, foi avaliada em apenas um estudo (Kassian e colaboradores, 2018), porém não apresentou alterações significativas.

As cepas utilizadas em conjunto ou isolada apresentaram redução significativa principalmente na glicemia em jejum (Kassian e colaboradores, 2018; Tajadadi-Ebrahimi e colaboradores, 2014). No entanto, quanto a hemoglobina glicada houve redução significativa apenas no estudo que administrou uma cepa (Tajadadi-Ebrahimi e colaboradores, 2014).

Quadro 3 - Descrição da intervenção, população-alvo, tempo de acompanhamento, metodologia e desfechos analisados - probióticos. 2014-2018.

Autor/ Ano Local do estudo	População (idade/sexo/ número de participantes)	Tempo de seguimento	Tipo de intervenção		Resultados			Escala Jadad
			Grupo intervenção	Grupo controle	Hemo- globina glicada	Glice- mia de jejum	Homa- IR	
Kassian e colaborad ores, 2018a - Itália	120 participantes, 35 a 75 anos (homens e mulheres)	24 semanas (6 meses)	6g <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacteri um lactis</i> , <i>Bifidobacteri um bifidum</i> , <i>Bifidobacteri um longum</i> (1×10^9 UFC)	6g maltodex- trina	NS	S	NS	5
Kassian e colaborad ores, 2018b - Itália	120 participantes, 35 a 70 anos (homens e mulheres)	24 semanas (6 meses)	6g <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacteri um g bifidum</i> , <i>Bifidobacteri</i>	6g maltodex- trina	NA	NS	NA	5

			<i>um lactis</i> , <i>Bifidobacter longum</i> (1x5 10 ⁹ UFC)					
Tajadadi-Ebrahimi e colaboradores, 2014 - Irã	81 participantes, 35 a 70 anos (homens e mulheres)	8 semanas (2 meses)	Pão probiótico acrescido de <i>Lactobacillus sporogenes</i> (1 x 10 ⁸ UFC por 1 g)	120g pão	S	S	NA	3

Legenda: S (significativo), NS (não significativo), NA (não avaliado).

Simbióticos

Os prebióticos utilizados para compor os simbióticos foram inulina (Kassian e colaboradores, 2018a; Kassian e colaboradores, 2018b; Tajadadi-Ebrahimi e colaboradores, 2014), fructoligossacarídeo (FOS) (Rabiei e colaboradores, 2018; Eslamparast e colaboradores, 2014; Madempudi e colaboradores, 2019) e oligofrutose (Moroti e colaboradores, 2012).

Dos 9 artigos analisados com uso de simbióticos, quanto as cepas, houve uma variação de 1x10⁷, 1x10⁸, 1x10⁹ e 2x10⁸ UFC por dia e as intervenções utilizadas foram, em sua maioria, os *Lactobacillus*, em diversas combinações, seguido pelos *Bifidobacterium*. Entre os *Lactobacillus*, as sub cepas mais utilizadas foram o *Lactobacillus acidophilus* (Kassian e colaboradores, 2018a; Kassian e colaboradores, 2018b; Rabiei e colaboradores, 2018; Madempudi e colaboradores, 2019; Eslamparast e colaboradores, 2014; Moroti e colaboradores, 2012), seguido do *Lactobacillus casei* (Rabiei e colaboradores, 2018; Madempudi e colaboradores, 2019; Eslamparast e colaboradores, 2014). Em relação aos *Bifidobacterium*, foram *Bifidobacterium longum* (Kassian e colaboradores, 2018a; Kassian e colaboradores, 2018b; Rabiei e colaboradores, 2018; Eslamparast e colaboradores, 2014) e *Bifidobacterium lactis* (Kassian e colaboradores, 2018a; Kassian e colaboradores, 2018b).

Ao analisar os resultados após intervenção com simbióticos, a glicemia em jejum foi o resultado que mais apresentou redução significativa dentre os estudos que avaliaram (Kassian e colaboradores, 2018a; Asemi e colaboradores, 2015; Tajadadi-Ebrahimi e colaboradores, 2014; Eslamparast e colaboradores, 2014; Moroti e colaboradores, 2012). Outro desfecho que manifestou redução significativa foi a HOMA-IR, em quatro artigos (Rabiei e colaboradores, 2018; Asemi e colaboradores, 2015; Tajadadi-Ebrahimi e colaboradores, 2014; Eslamparast e colaboradores, 2014). A hemoglobina glicada foi avaliada por dois estudos e em ambos apresentou redução significativa (Kassian e colaboradores, 2018a; Madempudi e colaboradores, 2019).

Quadro 4 - Descrição da intervenção, população-alvo, tempo de acompanhamento, metodologia e desfechos analisados - simbiótico. 2014-2018.

Autor/ Ano Local do estudo	População (idade/sexo/ número de participantes)	Tempo de seguimento	Tipo de intervenção		Resultados			Escala Jadad
			Grupo intervenção	Grupo controle	Hemo- globina glicada	Glice- mia de jejum	Homa- IR	
Kassian e colaboradores, 2018a - Itália	120 participantes, 35 a 75 anos (homens e mulheres)	24 semanas (6 meses)	6g <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , and <i>Bifidobacterium longum</i> (1x10 ⁹ UFC) e inulina	6g maltodextrina	S	S	NS	5
Kassian e colaboradores, 2018b - Itália	120 participantes, 35 a 70 anos (homens e mulheres)	24 semanas (6 meses)	6g <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium g bifidum</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , and <i>Bifidobacter longum</i> (1x5 10 ⁹ UFC for cada e inulina	6g maltodextrina	NA	NS	NA	5
Rabiei e colaboradores, 2018 - Irã	46 participantes, 25 a 70 anos (homens e mulheres)	12 semanas (3 meses)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus bulgaricus</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , estearato de magnésio cápsula vegetal (hidroxipropilmetilcelulos e) contagens viáveis totais (TVC): 2 x 10 ⁸ UFC, para todas as bactérias. 125mg FOS	250mg maltodextrina	NA	NA	S	5

Asemi e colaboradores, 2014 - Irã	62 participantes, 35 a 70 anos (homens e mulheres)	6 semanas (1 mês e 2 semanas)	<i>Lactobacillus sporogenes</i> (1 10 ⁷ UFC), 0.04 g inulin (HPX) with 0.38 g isomalt, 0.36 g sorbitol e 0,05g stevia	Mesma substância sem os probióticos e inulina	NA	NA	NS	4
Asemi e colaboradores, 2015 - Irã	102 participantes, 35 a 70 anos (homens e mulheres)	6 semanas (1 mês e 2 semanas)	<i>Lactobacillus sporogenes</i> (1x10 ⁷ UFC), 0,1 g de inulina e 0,05 g de beta-caroteno	0.38 g isomalto e 0.36 g de sorbitol	NA	S	S	4
Tajadadi-Ebrahimi e colaboradores, 2014 - Irã	81 participantes, 35 a 70 anos, (homens e mulheres)	8 semanas (2 meses)	Pão simbiótico <i>Lactobacillus sporogenes</i> (1 x 10 ⁸ UFC) e 0,07 g de inulina por 1 g 120g de pão/dia	Pão 120g/dia	NA	S	S	3
Eslamparast e colaboradores, 2014 - Irã	102 participantes, a partir de 18 anos (homens e mulheres)	28 semanas (7 meses)	(Protexina) continha 2x10 ⁸ UFC de sete cepas de bactérias amigáveis (<i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> e <i>Lactobacillus bulgaricus</i>), prebióticos (250 mg de fruto-oligossacarídeo) e uma cultura probiótica (estearato de magnésio (fonte: mineral e vegetal) e cápsula vegetal (hidroxipropilmetilcelulose))	250 mg Maltodextrina	NA	S	S	5
Moroti e colaboradores, 2012 - Brasil	20 participantes, de 50 a 60 anos (homens e mulheres)	1 mês (4 semanas)	200 mL de 10 ⁸ UFC/mL <i>Lactobacillus acidophilus</i> , 10 ⁸ UFC/mL <i>Bifidobacterium bifidum</i> and 2 g oligofructose	Shake acrescido de <i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Bifidobacterium bifidum</i>	NA	S	NA	5

Madempudi e colaboradores, 2019 - Espanha	79 participantes, 18 a 65 anos (homens e mulheres)	12 semanas (3 meses)	UB0316 (L. salivarius UBLS22, L. casei UBLC42, L. plantarum UBLP40, L. acidophilus UBLA34, B. breve UBBr01, B. coagulans Unique IS2, 5 billion CFU cada e 100mg frutoligossacarideo)	Maltodextrina Quantidade não especificada	S	NS	NS	5
---	--	----------------------	--	--	---	----	----	---

Legenda: S (significativo), NS (não significativo), NA (não avaliado).

DISCUSSÃO

Após a consolidação dos resultados foi observado que alguns estudos que encontraram redução significativa de hemoglobina glicada, glicemia de jejum e HOMA-IR, após a suplementação de prebiótico, probióticos e simbióticos. Estes compostos se destacam por sua ação imunomoduladora e na microbiota intestinal. Esta ação vai de encontro com importantes mecanismos indutores das alterações glicêmicas, que são o processo inflamatório sistêmico e a disbiose (Gurung e colaboradores, 2020). Desta forma, os achados desta revisão são importantes na otimização do manejo nutricional das alterações glicêmicas em pacientes com DM2 e/ou resistência insulínica, visto sua ação no sistema imune e microbiota intestinal.

Prebióticos

Após analisar os resultados, a inulina foi o prebiótico mais utilizado, e que apresentou maior efetividade na redução da hemoglobina glicada e glicemia de jejum. Dos 7 artigos que avaliaram intervenção com prebiótico, quatro utilizaram inulina (Cai e colaboradores, 2018; Dehghan e colaboradores, 2016; Dehghan e colaboradores, 2013; Dehghan e colaboradores, 2014). A redução significativa hemoglobina glicada e da glicemia de jejum ocorreu, seja ao administrar apenas inulina ou quando combinada a outro prebiótico (Dehghan e colaboradores, 2016; Dehghan e colaboradores, 2013; Dehghan e colaboradores, 2014), detalhamento dos prebióticos tabela 1. Em relação a HOMA-IR foi observado uma redução significativa, quando administrado inulina isoladamente ou quando administrado associado a dextrina resistente (Cai e colaboradores, 2018; Dehghan e colaboradores, 2013).

Há vários estudos sobre a ação de inulina e seus parâmetros glicêmicos. Essa revisão sistemática de literatura que avaliou suplementação de inulina em indivíduos

com DM2, também observou redução significativa de glicemia de jejum, hemoglobina glicada e HOMA-IR (Rao e colaboradores, 2018).

A inulina é um frutano de cadeia longa, contendo entre nove a sessenta e quatro monossacarídeos ligados entre si e são fermentados e metabolizados na parte descendente do cólon. A inulina quando administrada entre 10-20g/dia pode normalizar a tolerância a glicose, pois não são metabolizadas ou absorvidas pelo trato gastrintestinal, dessa forma atuam também na fermentação de bactérias benéficas no cólon, podendo aumentar ou acelerar o crescimento das mesmas (Kim; Keogh; Clifton, 2017).

Outra ação interessante da inulina, é acerca do seu poder de preservação da mucosa e da permeabilidade da barreira intestinal. Esta ação reduz consideravelmente a expressão de zonulina, proteína que modula a permeabilidade das junções entre as células epiteliais do intestino (Russo e colaboradores, 2012). Há também outros achados, estudos mostram que a inulina pode regular positivamente a expressão gênica e a secreção de peptídeos intestinais, como a grelina, um dos hormônios responsáveis pela sensação de saciedade (Tarini e colaboradores, 2010), neurotensina e somatostatina, que estão relacionados ao retardo do esvaziamento gástrico (Russo e colaboradores, 2012). Além desses benefícios, estudos realizados em mulheres, observaram resultados benéficos com poder anti-inflamatório e antioxidante (Gargari e colaboradores, 2013; Dehghan e colaboradores, 2014).

Dois estudos administraram inulina associada a oligofrutose e encontraram resultados significativos na redução de hemoglobina glicada e na glicemia de jejum (Dehghan e colaboradores, 2016; Dehghan e colaboradores, 2013). Estudos mostram que inulina enriquecida com oligofrutose, pode trazer uma ação além do colón inteiro devido aos seus locais específicos de efetividade (Roberfroid e colaboradores, 2007).

A oligofrutose é um frutano de cadeia curta que é rapidamente fermentado e totalmente metabolizado na área ascendente do cólon e inulina atinge a área descendente do cólon. Logo, quando associados atingem uma proporção maior dessa região, proporcionando maiores benefícios (Kim; Keogh; Clifton, 2017).

A dextrina resistente foi avaliada em dois artigos, um deles, em conjunto à inulina e em outro, isolado. Nestes estudos, foi encontrado redução significativa na HOMA-IR (Cai e colaboradores, 2018; Aliasgharzadeh e colaboradores, 2014), e redução significativa da hemoglobina glicada (Cai e colaboradores, 2018). A dextrina resistente é digerida no intestino delgado em média 15%, em contrapartida, 75% é fermentado no cólon e em média 10% é excretado nas fezes. Estudos mostram que a dextrina pode impulsionar a melhoras metabólicas através da modulação seletiva da microflora intestinal (Aliasgharzadeh e colaboradores, 2014).

Sabe-se que o DM2 está associado a disfunção da microbiota intestinal (Kim; Keogh; Clifton, 2017). Desta forma a ação da dextrina, ao trazer benefícios da microbiota intestinal, traz melhorias no controle dos parâmetros glicêmicos, que implica redução de morbimortalidade nesta população (Aliasgharzadeh e colaboradores, 2014). De acordo com os mesmos autores, a dextrina resistente por ser um prebiótico, também possui ação na redução do estresse oxidativo por aumentar a permeabilidade intestinal e os níveis de endotoxina no sangue, possuindo assim, ação anti-inflamatória.

Após o exposto é possível observar que tanto a inulina quanto a dextrina resistente, são capazes de influenciar de forma benéfica a microbiota intestinal. De forma mais específica, a regulação bacteriana se dá pela sua característica fermentável que pode promover a produção de SCFAs (ácidos graxos de cadeia curta) benéficos, e podem reduzir o pH fecal (Holscher e colaboradores, 2015).

Outra intervenção analisada foi o amido resistente, no qual apontou redução significativa na hemoglobina glicada (Gargari e colaboradores, 2015). Estudos mostram que o amido resistente auxilia na diminuição do índice glicêmico. Isto porque sua absorção é lenta no intestino delgado de modo a proporcionar uma menor curva de reação glicêmica (Pereira, 2017). Outro aspecto é que o amido resistente, tem o poder de fermentação no intestino grosso, ocorrido principalmente pelas bifidobactérias. No decorrer da fermentação, processa-se a produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), sobretudo o butirato, no qual é um grande contribuinte para preservar a microbiota do colón. A inclusão de substâncias fermentáveis, auxiliam na prevenção de doenças inflamatórias no intestino e a perdurar as necessidades metabólicas da mucosa (Pereira, 2017).

Um estudo realizado em ratos, mostra que, o butirato contribui na redução da permeabilidade intestinal, pois aumenta a produção de GLP-2, hormônio que auxilia na diminuição do nível de endotoxina sérica, substância que induz a inflamação e consequentemente a insulina resistente (Cani e colaboradores, 2009).

Probióticos

Dentre os artigos que analisaram a intervenção de probiótico, todos utilizaram cepas de *Lactobacillus* e/ou *Bifidobacterium*, cepas mais estudadas e conhecidas por serem produtoras de ácido láctico (bactérias gram positivas fermentáveis), que auxiliam na homeostase da microbiota e consequentemente na regulação glicêmica (Motta, Gomes, 2015). Dois estudos administraram *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium bifidum* e *Bifidobacterium longum*, e apenas um deles apresentou redução significativa na glicemia de jejum (Kassian e colaboradores, 2018a). Quanto ao estudo que utilizou o *Lactobacillus sporogenes*, houve redução

significativa na hemoglobina glicada e na glicemia de jejum (Tajadadi-Ebrahimi e colaboradores, 2014).

Os probióticos, independente das cepas, apresentam diversos mecanismos que indicam seu efeito hipoglicêmico, principalmente quando administrados multicepas (Ruan e colaboradores, 2015). Uma das ações ocorre no intestino, por meio do estímulo da produção de polipeptídeos para insulina e GLP-1 (peptídeo-l semelhante ao glucagon). Este processo possibilita maior captação de glicose pelo músculo e estimula o fígado a absorver glicose sanguínea (Al-Salami e colaboradores, 2008).

Outros efeitos obtidos são os imonumoduladores e anti-inflamatórios, bem como a modulação da microbiota intestinal (Ejtahed e colaboradores, 2012). Outra hipótese sobre a ação no manejo de níveis glicêmicos, diz respeito ao seu efeito na redução do estresse oxidativo (Ejtahed e colaboradores, 2012; Amaretti e colaboradores, 2013). Ainda sobre a modulação inflamatória, estresse oxidativo e mecanismos antidiabéticos, outro estudo observou redução da resistência insulínica perante aumento da produção de citocinas anti-inflamatórias e melhora da imunidade, e desta maneira reduziu a permeabilidade intestinal e o estresse oxidativo (Yadav e colaboradores, 2013). Redução do estresse oxidativo, também foi associado ao retardo da progressão da intolerância a glicose, hiperglicemia, hiperinsulinemia após administração de leite fermentado acrescido de *Lactobacillus acidophilus* e *Lactobacillus casei*, em ratos (Yadav e colaboradores, 2007).

Os probióticos são capazes de modular as respostas imunológicas, a inflamação sistêmica de baixo grau (Uskova e colaboradores, 2009) e reduzir a produção de endotoxina intestinal (estimulante inflamatório) (Cani e colaboradores, 2008) de modo a reduzir a resistência insulínica e a hiperglicemia (Uskova e

colaboradores, 2009; Cani e colaboradores, 2008). Outra ação diz respeito à produção de SCFA (acetato-C2), propionato (C3) e butirato (C4), os quais influenciam na secreção de incretina, hormônios capazes de alterar os níveis de glicose sanguínea (Lindsay e colaboradores, 2014).

Estudos realizados em ratos, mostram que especialmente as espécies de *Bifidobacterium*, podem manter a integridade da barreira intestinal (Dock e colaboradores, 2004), diminuir as concentrações de endotoxina intestinal (Wang e colaboradores, 2006; Chen e colaboradores, 2011), e reduzir a inflamação do tónus do intestino (Chen e colaboradores, 2011)

Com administração de apenas *Lactobacillus casei*, estudos realizados em ratos, mostram efeitos positivos na regulação da glicose sanguínea, resistência insulínica, (Qu e colaboradores, 2018; Naito e colaboradores ,2011; Wang e colaboradores, 2017; Li e colaboradores, 2017) inflamação sistêmica, além de alteração benéfica na microbiota intestinal (Wang e colaboradores, 2017; Li e colaboradores, 2017; Qu e colaboradores, 2018).

Nesta revisão foi observado que três estudos que administraram cepas de *Lactobacillus acidophilus* ou em conjunto com outras cepas, obtiveram redução significativa na hemoglobina glicada e na glicemia de jejum (Kassian e colaboradores, 2018a; Tajadadi-Ebrahimi e colaboradores, 2014). Estes resultados vão de encontro aos achados de uma revisão sistemática que conclui que a utilização de apenas *Lactobacillus acidophilus* ou em conjunto com subcepas, apresentaram reduções significativas na glicemia de jejum (Razmpoosh e colaboradores, 2015).

Quando as cepas são combinadas entre *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, há uma melhor resposta no organismo, pois a ação dos *Lactobacillus*, ocorre principalmente no intestino delgado, e quanto aos *Bifidobacterium*, no cólon (Amar e

colaboradores, 2011). Combinados esses probióticos, melhoram a tolerância a glicose, aumentam a produção de SCFAs e de butirato, que estimula a produção intestinal de GLP-1 (auxilia secreção de insulina do pâncreas de maneira dependente de glicose) (Yadav e colaboradores, 2013). Devido a isso, vários estudos fazem combinações de cepas em suas pesquisas (Kassian e colaboradores, 2018a; Kassian e colaboradores, 2018b; Rabiei e colaboradores, 2018).

O probiótico *Lactobacillus acidophilus*, foi o mais investigado nos artigos encontrados nesta revisão (Kassian e colaboradores, 2018a; Kassian e colaboradores, 2018b; Rabiei e colaboradores, 2018; Eslamparast e colaboradores, 2014; Moroti e colaboradores, 2012; Madempudi e colaboradores, 2019), e quando administrado isoladamente, pode reduzir significativamente a resistência insulínica em indivíduos (Andreasen e colaboradores, 2010). Outros estudos mostraram que *Lactobacillus acidophilus* apresentam interação com células do sistema imune (Konstantinov e colaboradores, 2008, Chen e colaboradores, 2008) e uma melhora da integridade intestinal (Ouwehand, 2009), fatores que contribuem no controle glicêmico (Cani e colaboradores, 2008).

O probiótico *Lactobacillus sporogenes* apresenta uma especificidade dos *Lactobacillus*, o que se sabe até então é que esta cepa apresenta características muito benéficas, a incluir sua capacidade de sobreviver a altas temperaturas, em ácidos biliares, na acidez do estômago, bem como seu crescimento sob condições fisiológicas, seu desenvolvimento na microbiota e sua presença e características específicas nas fezes (Endres e colaboradores, 2009).

Simbióticos

Os simbióticos, por obterem os prebióticos e probióticos em sua composição, ao se analisar em conjunto, podemos perceber que desempenham papéis complementares na saúde do indivíduo, seja com relação a resposta insulínica, seja na saúde da microbiota intestinal (Kim; Keogh; Clifton, 2017).

Os estudos que analisaram a ação dos simbióticos apresentaram redução significativa com relação a hemoglobina glicada em dois artigos (Kassian e colaboradores, 2018; Madempudi e colaboradores, 2019), em ambos utilizaram a combinações de cepas de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* e quanto a intervenção de prebiótico, um utilizou FOS (Madempudi e colaboradores, 2019), e o outro utilizou inulina (Kassian e colaboradores, 2018). Segundo a glicemia em jejum, houve redução significativa em cinco artigos (Kassian e colaboradores, 2018; Asemi e colaboradores, 2015; Tajadadi-Ebrahimi e colaboradores, 2014; Eslamparast e colaboradores, 2014; Moroti e colaboradores, 2012), dois deles utilizaram apenas uma cepa, *Lactobacillus sporogenes* e como prebiótico de intervenção foi a inulina, os demais utilizaram combinações de cepas (*Bifidobacterium* e *Lactobacillus*) e apenas um acrescentou *Streptococcus* (Eslamparast e colaboradores, 2014). Na HOMA-IR, foram identificadas quatro reduções significativas (Rabiei e colaboradores, 2018; Asemi e colaboradores, 2015; Tajadadi-Ebrahimi e colaboradores, 2014; Eslamparast e colaboradores, 2014).

Um estudo realizado em ratos, com uso de simbiótico contendo FOS e *Bifidobacterium ssp.* mostra que há uma redução significativa da glicose sanguínea, e uma melhora do tônus inflamatório do intestino, e isso ocorre pela redução da endotoxemia no sangue e pela diminuição de citocinas pró-inflamatórias do tecido adiposo (Cani e colaboradores, 2007). Dessa forma, tais descobertas sugerem que, por meio do uso de simbióticos e a efetividade da saúde da microbiota intestinal

contribuiu-se para a regulação fisiopatológica da endotoxemia (aumento da inflamação), e com a regulação dessa inflamação, o cuidado da microflora, resulta também na regulação da glicemia sanguínea (Cani e colaboradores, 2008).

O probiótico *Lactobacillus rhamnosus*, que foi utilizado em algumas combinações de simbióticos (Rabiei e colaboradores, 2018; Eslamparast e colaboradores, 2014), quando analisado separadamente, em um estudo realizado em ratos, obteve redução significativa na hemoglobina glicada e tolerância a glicose (Tabuchi e colaboradores, 2003).

Estudos também realizados em ratos, apenas com a administração de *Lactobacillus casei*, mostram que o probiótico apresenta efeitos positivos quanto a regulação da glicose no sangue, resistência insulínica, (Naito e colaboradores, 2011) inflamação sistêmica, alteração da microbiota, dislipidemia e uma alteração benéfica na microbiota (Wang e colaboradores, 2017; Li e colaboradores, 2017; Qu e colaboradores, 2018). Outra combinação de probióticos foi o uso do leite fermentado com *Lactobacillus acidophilus* e *Lactobacillus casei*, analisados em ratos, também apresentou mudanças significativas na glicose (Yadav e colaboradores, 2007).

A junção das intervenções, prebióticos e probióticos proporcionam uma ação mais eficiente ao se tratar de efeitos benéficos no tratamento de DM, cada um atua com sua especificidade e resultam no tratamento da microbiota e redução da glicose sanguínea (Beserra, 2014).

LIMITAÇÕES

Grande parte dos estudos foi desenvolvido no Irã e na Itália. Países que apresentam hábitos alimentares diferentes da população brasileira, desta forma a reprodutibilidade destes achados é limitada.

Outro aspecto é a diversidade de protocolos principalmente no que diz respeito aos estudos que utilizaram como intervenção probióticos e simbióticos. A diversidade de cepas administradas impede análise sistemática de seus efeitos. As cepas probióticas isoladas são mais investigadas em estudos experimentais, mais um fator limitante de conclusões.

Essa revisão não teve critérios de exclusão estritos, a fim de incluir o máximo de estudos relacionados ao tema. Foram excluídos aqueles estudos que possuíam sujeitos sem patologias ou alguma patologia diversa, que não fosse DM2.

Em diversos estudos não há afirmações acerca da orientação nutricional dos participantes. Se houve uma avaliação concomitante a intervenção de prebióticos, probióticos e simbióticos, juntamente a ingesta alimentar. Entretanto, diversas revisões sistemáticas fortalecem o consumo dessas intervenções independente do consumo alimentar.

CONCLUSÃO

A utilização das intervenções de prebióticos, probióticos e simbióticos apresentaram, em sua maioria, respostas benéficas não apenas nos parâmetros analisados como a glicemia de jejum, hemoglobina glicada e HOMA-IR, bem como na resposta inflamatória e saúde da microbiota intestinal.

Em relação aos prebióticos, a inulina parece ser a melhor indicação de suplementação prebiótica, seja na forma isolada, em combinação com outros prebióticos, ou com probióticos, reduziu significativamente hemoglobina glicada e glicemia de jejum.

Quanto ao probiótico, o *Lactobacillus acidophilus* isolado ou em conjunto com outras cepas reduziu de forma significativa principalmente hemoglobina glicada e glicemia de jejum. As cepas que envolvem os *Lactobacillus*, juntamente com os *Bifidobacterium* apresentaram respostas mais eficazes, acredita-se que seja devido a sua ação no intestino delgado e cólon que potencializa efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores, corroborando para uma maior regulação da glicemia.

Desta forma no manejo nutricional no controle de alterações glicêmicas recomenda-se utilizar 10g de inulina/dia enriquecida com oligofrutose. Já prever recomendação em relação a administração de probióticos ou simbióticos ainda não é possível, visto a diversidade de cepas probióticas associadas em estudos diferentes, impossibilitando comparações.

Os simbióticos apresentam respostas bastante eficazes pois atingem áreas mais abrangentes do corpo humano, bem como o intestino delgado e região do cólon, favorecendo assim a resposta inflamatória e a regulação da glicemia.

Com estes achados, podemos contribuir com a assistência nutricional do paciente com diabetes. Com melhora no controle glicêmico, pode ser possível reduzir as intervenções medicamentosas e diminuir os custos no o tratamento do DM2.

REFERÊNCIAS

1. Aliasgharzadeh, A.; Dehghan, P.; Gargari, B.P.; Asghari-Jafarabadi, M. Resistant dextrin, as a prebiotic, improves insulin resistance and inflammation in women with type 2 diabetes: a randomised controlled clinical trial. *British Journal of Nutrition*. Irã. Vol 113. Num 02. 2015. p. 321–330.
2. Allcock, G.H.; Allegra, M.; Flower, R.J; Perretti. M. Neutrophil accumulation induced by bacterial lipopolysaccharide: effects of dexamethasone and annexin

1. Clinical and Experimental Immunology. Londres. Vol 123. Num 01. 2001. p. 62–67.
3. Al-Salami, H.; Butt, G.; Fawcett, J.P.; Tucker, I.G.; Golocorbin-Kon, S.; Mikov, M. Probiotic treatment reduces blood glucose levels and increases systemic absorption of gliclazide in diabetic rats. European journal of drug metabolism and pharmacokinetics. Nova Zelândia. Vol 33. Num 2. 2008. p. 101-106.
4. Amar, J.; Chabo, C.; Waget, A.; Klopp, P.; Vachoux, C.; Bermúdez-Humaran, L.G.; et al. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. EMBO Molecular Medicine. França. Vol 3. Num 9. 2011. p. 559-572.
5. Amaretti, A.; Di Nunzio, M.; Pompei, A.; Raimondi, S.; Rossi, M.; Bordoni, A. Antioxidant properties of potentially probiotic bacteria: in vitro and in vivo activities. Applied microbiology and biotechnology. Itália. Vol 97. Num 2. 2013. p. 809–817.
6. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes. Estados Unidos. Diabetes Care. Vol. 40. 2017. p. S11–S24.
7. Andreasen, A. S.; Larsen, N.; Pedersen-Skovsgaard, Theis.; Berg, R. M. G.; Moller, K.; Svendsen, D.; Jakobsen, M.; Pedersen, B. Effects os Lactobacillus acidophilus NCFM on insulin sensitivity and the systematic inflammatory response in human subjects. British Journal of Nutrition, 104, 1091-1838. 2010.
8. Asemi, Z.; Alizadeh, S.A.; Ahmad, K.; Goli, M.; Esmailzadeh, A. Effects of beta-carotene fortified synbiotic food on metabolic control of patients with type 2 diabetes mellitus: A double-blind randomized cross-over controlled clinical trial. Clinical Nutrition. Irã. Vol 35. Num 4. 2015. p. 819–825.

9. Asemi, Z.; Khorrami-Rad, A.; Alizadeh, S.A.; Shakeri, H.; Esmailzadeh, A. Effects of synbiotic food consumption on metabolic status of diabetic patients: A double-blind randomized cross-over controlled clinical trial. *Clinical Nutrition*. Irã. Vol 33. Num 2. 2014. p. 198–203.
10. Aw, W.; Fukuda, S. Understanding the role of the gut ecosystem in diabetes mellitus. *Journal Diabetes Investig*. Japão. Vol 9. 2018. p. 5–12.
11. Beserra, B.T.S.; Fernandes, R.; Rosario, V.A.; Mocellin, M.C.; Kuntz, M. G.F.; Trindade, E.B.S.M. A systematic review and meta-analysis of the prebiotics and synbiotics effects on glycaemia, insulin concentrations and lipid parameters in adult patients with overweight or obesity. *Clinical Nutrition*. Brasil. 2014.
12. Holscher, H.D.; Bauer, L.L.; Gourineni, V.; Pelkman, C.L.; Fahey Jr, G. C.; Swanson, K. S. J. Agave insulin supplementation affects the fecal microbiota of healthy adults participating in a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Nutrition*. Vol 145. 2015. p. 2025-2032.
13. Cai, X.; Yu, H.; Liu, L.; Lu, T.; Li, J.; Ji, Y.; Le, Z.; Bao, L.; Ma, W.; Xiao, R.; Yang, Y. Milk Powder Co-Supplemented with Inulin and Resistant Dextrin Improves Glycemic Control and Insulin Resistance in Elderly type 2 Diabetes Mellitus: a 12-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Molecular Nutrition & Food Research*. China. 2018. p. 1-36.
14. Canfora, E.E.; Van der Beek, C.M.; Hermes, G.D.A.; Goossens, G.H.; Jocken, J.W.E.; Holst, J.J.; Blaak, E.E. Supplementation of Diet With Galacto-oligosaccharides Increases Bifidobacteria, but Not Insulin Sensitivity, in Obese Prediabetic Individuals. *Gastroenterology*. Holanda. Vol 153. Num 1. 2017. p. 87–97.
15. Cani, P.D.; Delzenne, N.M.; Amar, J.; Burcelin, R. Role of gut microflora in the

- development of obesity and insulin resistance following high-fat diet feeding. *Pathologie-biologie. Bélgica.* Vol 56. Num 5. 2008. p. 305–309.
16. Cani, P.D.; Neyrinck, A.M.; Fava, F.; Knauf, K.; Burcelin, R.G.; Tuohy, K.M.; et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improves high-fat diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxemia. *Diabetologia. Bélgica.* Vol 50. Num 11. 2007. p. 2374–2383.
17. Cani, P.D.; Possemiers, S.; Van de Wiele, T.; Guiot, Y.; Everard, A.; Rottier, O.; Geurts, L.; Naslain, D.; Neyrinck, A.; Lambert, D. M.; Muccioli, G. G.; Delzenne, N. M. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut. Bélgica.* Vol 58. Num 8. 2009. p. 1091–1103.
18. Chair, R.W.; Cho, N.H. *IDF Diabetes Atlas. International Diabetes Federation. Estados Unidos.* 9. ed. 2020.
19. Chen, J.J.; Wang, R.; Li, X.F.; Wang, R.I. Bifidobacterium longum supplementation improved high-fat-fed-induced metabolic syndrome and promoted intestinal Reg I gene expression. *Experimental Biology and Medicine. China.* Vol 236. Num 7. 2011. P. 823–831.
20. Colantonio, A.G.; Werner, S.L.; Brown, M. The Effects of Prebiotics and Substances with Prebiotic Properties on Metabolic and Inflammatory Biomarkers in Individuals with type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Journal of Academy of Nutrition and Dietetics. Estados Unidos.* Vol 120. Num 4. 2020. p. 587-607.
21. Dehghan, P.; Farhangi, M.A.; Tavakoli, F.; Aliasgarzadeh, A.; Akbari, A. M. Impact of prebiotic supplementation on T-cell subsets and their related cytokines, anthropometric features and blood pressure in patients with type 2

- diabetes mellitus: A randomized placebo-controlled Trial. *Complementary Therapies in Medicine*. Irã. Vol 24. 2016. p. 96–102.
22. Dehghan, P.; Gargari, B.P.; Jafar-Abadi, M.A.; Aliasgharzadeh, A. Inulin controls inflammation and metabolic endotoxemia in women with type 2 diabetes mellitus: a randomized-controlled clinical trial. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. Irã. Vol 65. Num 1. 2013. p. 117–123.
23. Dehghan, P.; Pourghassem G.B., & Asghari Jafar-abadi, M. Oligofructose-enriched inulin improves some inflammatory markers and metabolic endotoxemia in women with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial. *Nutrition*. Irã. Vol 30. Num 4. 2014. p. 418–423.
24. Dock, D.B.; Latorraca, M.Q.; Aguilar-Nascimento, J.E.; Gomes-da-Silva, M.H. Probiotics enhance recovery from malnutrition and lessen colonic mucosal atrophy after short-term fasting in rats. *Nutrition*. Vol 20. 2014. 473–476.
25. Ejtahed, H.S.; Mohtadi-Nia, J.; Homayouni-Rad, A.; Niafar, M.; Asghari-Jafarabadi, M.; Mofid, V. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetes patients. *Nutrition*. Irã. Vol 28. Num 5. 2012. p. 539-543.
26. Endres, J.R.; Clewell, A.; Jade, K.A.; Farber, T.; Hauswirth, J.; Schauss, A.G. Safety assessment of a proprietary preparation of a novel probiotic, *Bacillus coagulans*, as a food ingredient. *Food Chem Toxicol*. Estados Unidos. Vol 47. Num 6. 2009. p. 1231–1238.
27. Eslamparast, T.; Zamani, F.; Hekmatdoost, A.; Sharafkhah, M.; Eghtesad, S.; Malekzadeh, R.; Poustchi, H. Effects of synbiotic supplementation on insulin resistance in subjects with the metabolic syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *British Journal of Nutrition*. Irã. Vol 112. Num 03. 2014. p. 438–445.

28. Gargari, B. P.; Dehghan, P.; Aliasgharzadeh, A.; Asghari Jafar-Abadi, M.;
Diabetes Metabolism Journal. 2013. Vol 37. Num 2. p. 140-148.
29. Gargari, B.P.; Namazi, N.; Khalili, M.; Sarmadi, B.; Jafarabadi, M.A.; Dehghan,
P. Is there any place for resistant starch, as alimentary prebiotic, for patients
with type 2 diabetes? Complementary Therapies in Medicine. Irã. Vol 23. Num
6. 2015. p. 810–815.
30. Gurung, M.; Li, Z.; You, H.; Rodrigues, R.; Jump, D.B.; Morgun, A.; Shulzhenko,
N. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. EbioMedicine.
Estados Unidos. Vol 51. 2020. p. 1-9.
31. Han JL, Lin HL. Intestinal microbiota and type 2 diabetes: from mechanism
insights to therapeutic perspective. World J Gastroenterol. 2014; 20:17737–
17745. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i47.17737> PMID: 25548472
32. Inzucchi, S.E.; Bergenstal, R.M.; Buse, J.B.; Diamant, M.; Ferrannini, E.; Nauck,
M.; et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered
approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and
the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia.
Estados Unidos. Vol 55. Num 6. 2012. p. 1577–1596.
33. Jadad, A.R.; Moore, R.A.; Carroll, D.; Jenkinson, C.; Reynolds, D.J.; Gavaghan,
D.J.; et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is
blinding necessary? Control Clin Trials. Estados Unidos. Vol 17. Num 1. 1996.
p. 1-12
34. Kassaian, N.; Feizi, A.; Aminorroaya, A.; Amini, M. Probiotic and synbiotic
supplementation could improve metabolic syndrome in prediabetic adults: A
randomized controlled trial. Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical
Research and Reviews. India. 2018b. p. 1-6.

35. Kassaian, N.; Feizi, A.; Aminorroaya, A.; Jafari, P.; Ebrahimi, M.T.; Amini, M. The effects of probiotics and synbiotic supplementation on glucose and insulin metabolism in adults with prediabetes: a double-blind randomized clinical trial. *Acta Diabetologica*. Itália. Vol 55. Num 10. 2018a. p. 1019-1028.
36. Kim, Y.A.; Keogh, J.B.; Clifton, P. M. Probiotics, prebiotics, synbiotics and insulin sensitivity. *Nutrition Research Reviews*. Austrália. Vol 31. Num 01. 2017. p. 35–51.
37. Konstantinov, S.R.; Smidt, H.; Vos, V.M.; et al. S layer protein A of *Lactobacillus acidophilus* NCFM regulates immature dendritic cell and T cell functions. *Proc Natl Acad Sci USA*. Estados Unidos. Vol 105. Num 49. 2008. p. 19474–19479.
38. Kooshki, A.A.; Tofighiyan, T.; Rakhshani, M.H. Effects of Synbiotics on Inflammatory Markers in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Global Journal of Health Science*. Canadá. Vol 7. Num 7, 2015.
39. Larsen, N.; Vogensen, F.K.; Van den Berg, F.W.; Nielsen, D.S.; Andreasen, A.S.; Pedersen, B.K.; et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One*. Alemanha. Vol 5. Num 2. 2010. p. e9085.
40. Li, X.; Wang, E.; Yin, B.; Fang, D. Chen, P.; Wang, G.; Zhao, J.; Zhang, H.; Chen, W. Effects of *Lactobacillus casei* CCFM419 on insulin resistance and gut microbiota in type 2 diabetic mice. State Key Laboratory of Food Science and Technology, School of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China. ISSN 1876-2883, 2017.
41. Lindsay, K.L.; Kennelly, M.; Culliton, M.; et al. Probiotics in obese pregnancy do not reduce maternal fasting glucose: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial (Probiotics in Pregnancy Study). *Am J Clin Nutr*. Estados

- Unidos. Vol 99. Num 6. 2014. p. 1432–1439.
42. Madempudi, R.S.; Ahire, J.J.; Neelamraju, J.; Tripathi, A.; Nanal, S. Efficacy of UB0316, a multi-strain probiotic formulation in patients with type 2 diabetes mellitus: A double blind, randomized, placebo controlled study. PLoS ONE. Inglaterra. Vol 14. Num 11. 2019. p. e0225168.
43. Moroti, C.; Souza, M. L.; Rezende, C.M.; Cavallini, D.C.; Sivieri, K. Effect of the consumption of a new symbiotic shake on glycemia and cholesterol levels in elderly people with type 2 diabetes mellitus. Lipids in Health and Disease. Brasil. Vol 11. Num 1. 2012. p. 29.
44. Motta, A.; Gomes, M. Propriedades tecnológicas e funcionais de bactérias lácticas: a importância destes microrganismos para alimentos. Revista Inst. Laticínios Cândido Tostes. Brasil. Vol 70. Num 3. 2015. p. 172-184.
45. Naito, E.; Yoshida, Y.; Makino, K.; Kounoshi; Kunihiro, S.; Takahashi, R.; Matsuzaki, T.; Miyazaki, K.; Ishikawa, F. Beneficial effect of oral administration of *Lactobacillus casei* strain Shirota on insulin resistance in diet-induced obesity mice. Yakult Central Institute for Microbiological Research, Kunitachi-shi, Tokyo, Japan, 2011.
46. Ouwehand, A.C.; Tiihonen, K.; Saarinen, M.; et al. Influence of a combination of *Lactobacillus acidophilus* NCFM and lactitol on healthy elderly: intestinal and immune parameters. British Journal Nutrition. Inglaterra. Vol 101. Num 3. 2009. p. 367–375.
47. Pereira, K. Amido resistente, a última geração no controle de energia e digestão saudável. Ciências e Tecnologia de Alimentos. Brasil. Vol 27. 2007. p. 88-92.
48. Qu, L.; Ren, J; Huang, L.; Pang, L.; Liu, X.; Liu, X.; Li, B.; Shan, Y. Anti-diabetic effects of *Lactobacillus casei* fermented-yogurt through re-shaping gut

microbiota structure in type 2 diabetic rats. Department of Food Science and engineering, Harbin Institute of Technology, No 92 West Dazhi Street, Harbin 150001, 2018. P. R. China

49. Rabiei, S.; Hedayati, M.; Rashidkhani, B.; Saadat, N.; Shakerhossini, R. The Effects of Synbiotic Supplementation on Body Mass Index, Metabolic and Inflammatory Biomarkers, and Appetite in Patients with Metabolic Syndrome: A Triple-Blind Randomized Controlled Trial. *Journal of Dietary Supplements*. Irã. Vol 16. Num 3. 2018. p. 1–13.
50. Rao, M.; Gao, C.; Xu, L.; Jiang, L.; Zhu, J.; Chen, G.; Law, B. Y. K.; Xu, Y. Effect of Inulin-Type Carbohydrates on Insulin Resistance in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. State Key Laboratory of Quality Research in Chinese Medicine, Faculty of Chinese Medicine, Macau University of Science and Technology, Avenida Wai Long, Taipa, Macau, China. Volume 2019.
51. Razmpoosh, E.; Javadi, M.; Ejtahed, H.; Mirmiran, P. Probiotics as beneficial agents in the management of diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Metabolism Res. Rev*, 32, 143-168, 2015.
52. Roberfroid, M.; Gibson, G.R.; Hoyles, L.; McCartney, A.L.; Rastall, R.; Rowlandm, I.; et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *British Journal Nutrition*. Inglaterra. Vol 104. Num 2. 2010. p. S1e63.
53. Roberfroid, M.B. Inulin-type fructans: functional food ingredients. *Journal Nutrition*. Estados Unidos. Vol 137. Num 11. 2007. p. 2493S–502S.
54. Ruan, Y.; Sun, J.; He, J.; Chen, F.; Chen, R.; Chen, H. Effect of Probiotics on Glycemic Control: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. Department of Endocrinology, Zhujiang Hospital, Southern

Medical University. Guangzhou. China. 2015.

55. Russo, F.; Linsalata, M.; Clemente, C.; Chiloiro, M.; Orlando, A.; Marconi, E.; Chimienti, G.; Riezzo, G. Inulin-enriched pasta improves intestinal permeability and modifies the circulating levels of xonulin and glucagon-like peptide 2 in health young volunteers. *Nutr. Res. Itália*. Vol 32. Num 12. 2012. p. 940-946.
56. 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. Japão*. Vvol 7. Num 1. 2017. p. 12115.
57. Schardt, C.; Adams, M.B.; Owens, T.; Keitz, S.; Fontelo, P. Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC Med Inform Decis Mak. Estados Unidos*. Vol 7. Num 1. 2007. p. 16.
58. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes. Editora Científica Clannad. 2019-2020.
59. Sociedade Brasileira de nutrição Parenteral e Enteral (BRASPEN). Diretriz BRASPEN de Terapia Nutricional no Diabetes Mellitus. *Journal*. Vol 35. Num. 4. Brasil. 2020.
60. Tabuchi, M.; Ozaki, M.; Tamura, A.; et al. Antidiabetic effect of Lactobacillus GG in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biosci Biotechnol Biochem. Londres*. Vol 67. Num 3. 2003. p. 1421–1424.
61. Tajabadi-Ebrahimi, M.; Sharifi, N.; Farrokhian, A.; Raygan, F.; Karamali, F.; Razzaghi, R.; Asemi, Z.; et al. A Randomized Controlled Clinical Trial Investigating the Effect of Synbiotic Administration on Markers of Insulin Metabolism and Lipid Profiles in Overweight Type 2 Diabetic Patients with Coronary Heart Disease. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. Vol 125. Num 01. 2016. p. 21–27.

62. Tajadadi-Ebrahimi, M.; Bahmani, F.; Shakeri, H.; Hadaegh, H.; Hijjafari, M.; Abedi, F.; Asemi, Z. Effects of Daily Consumption of Synbiotic Bread on Insulin Metabolism and Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein among Diabetic Patients: A Double-Blind, Randomized, Controlled Clinical Trial. *Annals of Nutrition and Metabolism*. Suíça. Vol 65. Num 1. 2014. p. 34–41.
63. Tarini, J.; Wolever, T.M. The fermentable fibre inulin increases postprandial serum short-chain fatty acids and reduces free-fatty acids and ghrelin in health subjects. *Appl. Physiol. Nutr. Metab. Canadá*. Vol 35. 2010, p. 9-16.
64. Tonucci, L.B.; Santos, K.M.O.; Oliveira, L.L.; et al. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Clinical Nutrition*. Brasil. Vol 36. Num 1. 2017. p. 85–92.
65. Uskova, M.A.; Kravchenko, L.V. Antioxidant properties of lactic acid bacteria – probiotic and yogurt strains. *Voprosy pitaniia. Rússia*. Vol 78. Num 2. 2009. p. 18–23.
66. Wang, Z.; Xiao, G.; Yao, Y.; Guo, S.; Lu, K.; Sheng, Z. The role of bifidobacteria in gut barrier function after thermal injury in rats. *Journal Trauma*. China. Vol 61. Num 3. 2006. p. 650–657.
67. World Gastroenterology Organisation. *Diretriz Mundial da WGO - Prebióticos e Probióticos*. Estados Unidos, 2017.
68. Yadav, H.; Jain, S.; Sinha, P.R. Antidiabetic effect of probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in high fructose fed rats. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif). India. Vol. 23. Num 1. 2007. p. 62–68.
69. Yadav, H.; Lee, J. H.; Lloyd, J.; Walter, P.; Rane, S.G. Beneficial metabolic

effects of a probiotic via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion. Journal Biol Chem. India. Vol 288. Num 35. 2013. p. 25088-25097.

RESOLUÇÃO n°038/2020 – CEPE

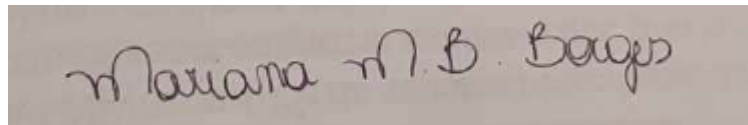
ANEXO I

APÊNDICE ao TCC

Termo de autorização de publicação de produção acadêmica

O(A) estudante Mariana da Mota Bastos Borges do Curso de Nutrição, matrícula 2017.1.0067.0154-4, telefone: (62) 99613-6733 e-mail marianamborges@hotmail.com, na qualidade de titular dos direitos autorais, em consonância com a Lei n° 9.610/98 (Lei dos Direitos do autor), autoriza a Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás) a disponibilizar o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado Prebióticos, probióticos e simbióticos reduz hemoglobina glicada, glicemia de jejum e HOMA-IR no Diabetes Mellitus tipo 2: revisão sistemática, gratuitamente, sem ressarcimento dos direitos autorais, por 5 (cinco) anos, conforme permissões do documento, em meio eletrônico, na rede mundial de computadores, no formato especificado (Texto (PDF); Imagem (GIF ou JPEG); Som (WAVE, MPEG, AIFF, SND); Vídeo (MPEG, MWV, AVI, QT); outros, específicos da área; para fins de leitura e/ou impressão pela internet, a título de divulgação da produção científica gerada nos cursos de graduação da PUC Goiás.

Goiânia, 14 de dezembro de 2020.



Assinatura do(s) autor(es):



Nome completo do autor: Mariana da Mota Bastos Borges

Marianne de Oliveira Falco Salha

Assinatura do professor-orientador:

