

Artigo de Revisão Sistemática Narrativa

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS EM PORTADORES DE DIABETES

EFFECTS OF SUPPLEMENTING PROBIOTICS ON DIABETIC PATIENTS

Bruna Marques Cintra¹, Sueli Essado Pereira²

1. bbucintra@hotmail.com; Acadêmica de Nutrição da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO), GO, Brasil;

2. suganutrir@gmail.com; Mestre Docente da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO), GO, Brasil.

Autor para correspondência: Bruna Marques Cintra; Condomínio Jardins Verona, Rua das Grinaldas, Quadra 15, Lote 16; (62)982762045; bbucintra@hotmail.com.

Fonte financiadora: não houve fonte financiadora ou fornecedora de equipamentos e materiais. Esta pesquisa foi realizada com recursos próprios dos autores, utilizando internet e respectivos equipamentos próprios, portais de busca e aplicativos específicos, incluindo a plataformas TEAMS para reuniões e discussão da equipe.

Declaração de conflito de interesse: nada a declarar.

Transferência de direitos autorais: todos os autores acima citados concordam com o fornecimento de todos os direitos autorais à Revista Brasileira de Pesquisa em Ciências da Saúde.

Resumo

Objetivo: 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.

Métodos: revisão sistemática narrativa de ensaios clínicos randomizados, 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. Foram encontrados 10 artigos originais. **Resultados e discussão:** 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. **Conclusão:** a suplementação de probióticos parece melhorar o controle glicêmico e metabólico de pacientes diabéticos.

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

Abstract

Objective: to raise studies on diabetes that analyzed the effects of probiotics on the improvement of the condition, both as prevention (prediabetes) and in the therapy of the disorder already installed.

Methods: systematic narrative review of clinical trials, using keywords isolated and combined with each other: probiotics, diabetes mellitus, dysbiosis, microbiota, nutritional therapy, nutritional supplement, insulin resistance and oxidative stress, in the Databases PubMed, Scielo, Medline and Lilacs, through the BVS, Capes and Google Academic search portals. 10 original articles were found.

Results and discussion: the main strains used were of the genera *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*. The main effects of probiotic supplementation were reduction of fasting glucose, glycated hemoglobin, insulin resistance and improvement of lipid profile with reduction of total cholesterol and LDL-C and increase of HDL-C, which corroborates with several other studies.

Conclusion: probiotic supplementation seems to improve glycemic and metabolic control of diabetic patients.

Descriptors: probiotics; diabetes mellitus; microbiota; nutritional supplement; insulin resistance.

Introdução

O Diabetes Mellitus (DM) é um distúrbio metabólico definido por hiperglicemia resultante da deficiência na produção da insulina, bem como na ineficiência desta de exercer seus efeitos de forma eficaz, resultando em resistência à insulina e o que acarreta complicações a longo prazo¹. 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 morbimortalidade².

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^{2,3}. Aproximadamente 80% deste número estão concentrados em países desenvolvidos, de forma que os estudos apontam um número crescente nos próximos anos¹. No Brasil, mais de 12 milhões de brasileiros apresentam diabetes, que corresponde a mais de 7,7% da população⁴. 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 doença¹.

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 eficaz⁵. Além disso, o DM2 é de causa poligênica, multifatorial, que está associado a fatores ambientais e relacionado a hábitos alimentares inadequados e ao sedentarismo¹. Trata-se de uma patologia com elevadas taxas de morbimortalidade que envolve mais de 20% dos adultos entre 65 e 76 anos⁶. 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-diabetes¹.

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 casos⁷. Nesse sentido, estudos recentes do consenso publicado pela *American Diabetes Association (ADA)* 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^{8,9}.

Ao observar o estado fisiopatológico, o DM induz a disfunção vascular por meio de vários mecanismos, como hiperlipidemia, hiperinsulinemia, hiperglicemia e resistência à insulina. Essas patologias metabólicas geram inflamação endovascular, promovendo efeitos adversos em relação aos mediadores do diabetes nos componentes vasculares. Esses fatores estão associados com a microbiota e a inflamação endotelial induzida pela doença¹⁰.

Sendo assim 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 insulina¹¹.

A definição de probióticos foi universalmente instituída pela FAO/OMS em 2001 e adotada desde então 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”¹²⁻¹⁵.

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 diabetes¹⁶. Nesse sentido, a modulação da microbiota intestinal por probióticos contribui no manejo de várias condições clínicas, tais como no quadro de diabetes. Nesse sentido, os probióticos auxiliam na manutenção de uma microbiota intestinal saudável e são atribuídos como adjuvantes eficazes em terapias de resistência à insulina¹².

Neste contexto, diante da 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 narrativa de ensaios clínicos randomizados.

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. A pesquisa foi composta por estudos originais realizados nos últimos cinco anos (2015 – 2020).

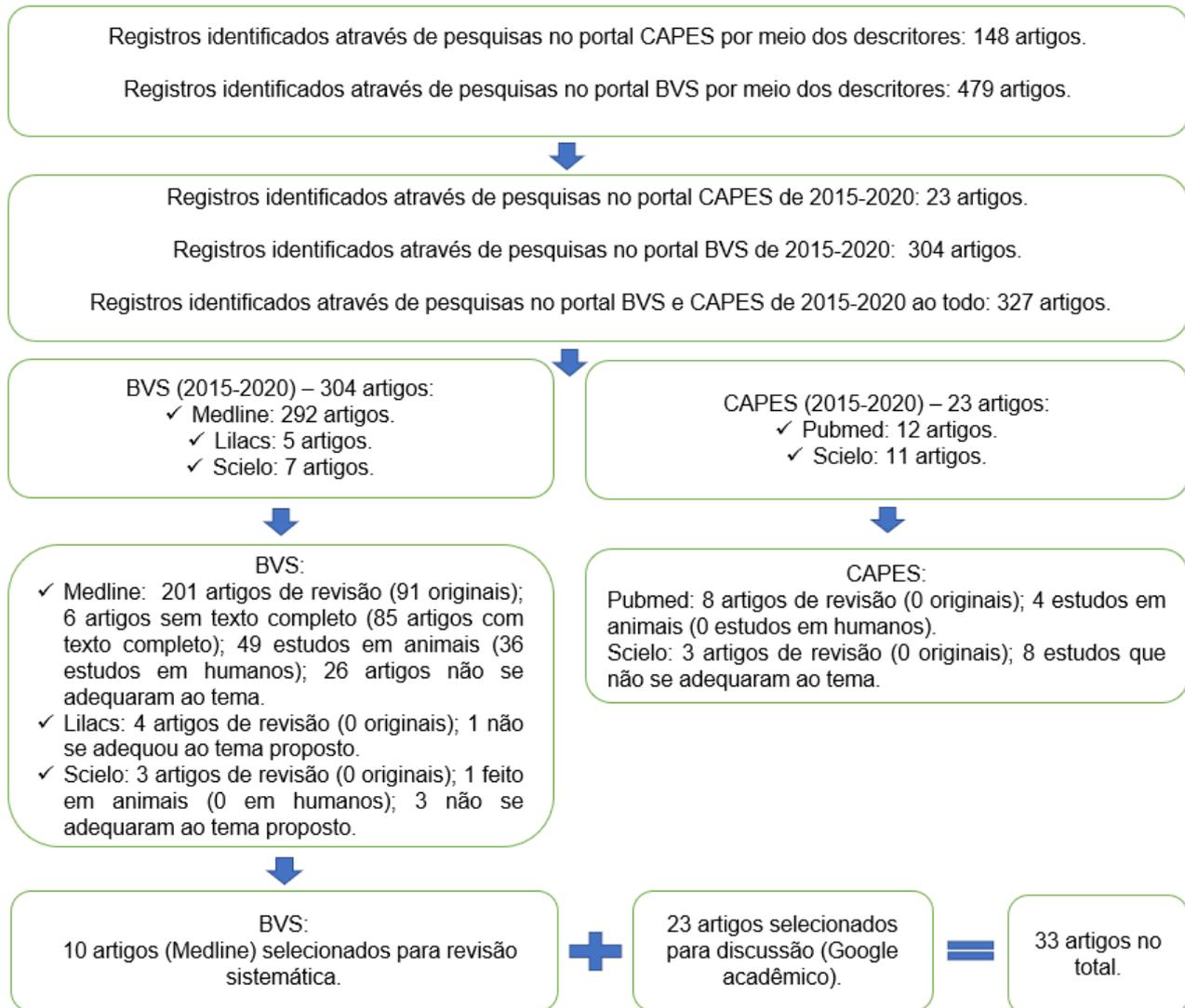
Foram utilizadas palavras-chaves isoladas e combinadas entre si: probióticos, diabetes mellitus, microbiota, suplemento nutricional e resistência à insulina. O levantamento dos periódicos foi realizado nas seguintes bases de dados: U.S. National Library of Medicine (PubMed), Scientific Eletronic Library 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), Capes e Google Acadêmico.

Os critérios de inclusão foram as pesquisas realizadas em humanos, sem conflitos de interesse e os artigos publicados a partir de 2015. Foram excluídos os artigos em duplicata, de revisão, os estudos feitos em animais e aqueles que foram publicados antes do período proposto, assim como artigos que não apresentavam textos completos ou que declararam conflitos de interesse ou fins comerciais.

Para elaboração dessa revisão, foram encontrados 327 artigos publicados entre os anos 2015 e 2020. Foram excluídos 54 estudos feitos em animais e 219 artigos de revisão. Após análise do título e do resumo, 38 artigos foram excluídos por não se adequarem ao tema proposto, além disso, foram excluídos 6 artigos que não apresentavam texto completo para leitura. 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. A Figura 1 apresenta o fluxograma em relação a síntese da busca para melhor visualização.

Figura 1. Fluxograma da seleção de artigos para a revisão sistemática narrativa, englobando artigos publicados entre 2015-2020.



Resultados e Discussão

De acordo com esta revisão houve entre 2015 a 2020 diversos estudos originais em inúmeras regiões do mundo, acerca do diabetes e as terapias aplicadas a essa patologia. Foram analisados 10 artigos de ensaios clínicos randomizados 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). 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 estudos¹⁷⁻²⁶.

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 kg/m² 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 hiperinsulinemia¹. 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 existentes⁸. Nessa pesquisa, pôde-se observar no quadro 2 que 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 probióticos¹⁷. 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^{27,28}, 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 consequente melhora no peso corporal e nas complicações micro e macrovasculares existentes²⁹. 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 diabetes¹.

Com isso, é fundamental a implantação de estratégias terapêuticas que beneficiem o diabético para melhoria 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 mecanismos³⁰. 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 equipe²⁰, Soleimani e seus colaboradores²³ e Kassaian e colegas²⁴. No estudo de Soleimani e colaboradores²³ 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 colegas²⁴ 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 equipe²⁰, feito 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 relevou melhoras no controle glicêmico, redução dos níveis de frutossamina e HbA1c, redução do LDL, colesterol total e citocinas antiinflamatórias. Razmpoosh e seus colaboradores²⁶ mostraram efeitos efetivos 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 Malásia²¹, apresentou uma melhora na HbA1c, na insulina de jejum e no HOMA-IR.

Os outros estudos inseridos no Quadro 2^{17-19,22,25} também apresentaram efeitos vantajosos em alguns dos parâmetros analisados, porém esses estudos tiveram um menor destaque em relação aos outros. O ensaio realizado na Alemanha¹⁷, apresentou uma modulação da secreção de insulina, peptídeo C e peptídeos intestinais derivados de pro-glucagon. A pesquisa no Irã (Isfahan)¹⁸, resultou em uma alteração do perfil lipídico com redução do LDL e aumento do HDL e um estudo na Suécia¹⁹, revelou uma melhora na sensibilidade à insulina e dos níveis séricos do ácido biliar secundário (ácido desoxicólico). Na Arábia Saudita²² a pesquisa apontou melhora no HOMA-IR e redução da adiposidade abdominal e ainda no Irã (Kashan)²⁵ 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 HbA1c³¹ além da melhora da resistência à insulina²⁸. Além disso, as cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são bastante estudadas e já tem constatado que a suplementação de probióticos 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-C²⁷. 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, algumas pesquisas evidenciaram efeitos não efetivos em alguns parâmetros fundamentais a respeito do uso de probióticos no DM. O ensaio de Mobini e equipe¹⁹ levantou que a suplementação de probióticos, não influenciou a HbA1c, a esteatose hepática e a adiposidade abdominal. No estudo de Simon e seus colaboradores¹⁷, a sensibilidade à insulina e os parâmetros que influenciam a sensibilidade insulínica (estresse oxidativo, massa corporal, conteúdo de gordura ectópica, inflamação sistêmica) permaneceram inalterados.

A pesquisa de Sabico e colegas²² poucos parâmetros foram analisados, não apresentando nenhum efeito significativo sobre os níveis de endotoxina circulante. De acordo com a intervenção de Mafi e colaboradores²⁵, 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 equipe¹⁸ 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 insulina³².

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^{14,30}.

As cepas utilizadas em intervenção levantadas nesta presente revisão, foram dos gêneros *Lactobacillus reuteri*^{17,19,25}, *Lactobacillus plantarum*¹⁸, *Lactobacillus acidophilus*²⁰⁻²⁶, *Lactobacillus lactis*²¹, *Lactobacillus casei*^{21-23,26}, *Lactobacillus brevis*^{22,26}, *Lactobacillus salivarius*²², *Lactobacillus fermentum*²⁵, *Lactobacillus rhamnosus*²⁶, *Lactobacillus bulgaricus*²⁶, *Bifidobacterium animalis subsp lactis*²⁰, *Bifidobacterium bifidum*²¹⁻²⁵, *Bifidobacterium longum*^{21,24,26}, *Bifidobacterium infantis*²¹, *Bifidobacterium lactis*^{22,24}, *Lactococcus lactis*²² e *Streptococcus thermophilus*²⁶, predominando as cepas *Lactobacillus acidophilus*²⁰⁻²⁶, *Bifidobacterium bifidum*²²⁻²⁵ e *Lactobacillus casei*^{21-23,26}.

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-12²⁰, *Lactobacillus acidophilus* com *Lactobacillus casei* e *Bifidobacterium bifidum*²³, além das cepas *Lactobacillus acidophilus* liofilizado, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium bifidum* e *Bifidobacterium longum*²⁴.

Na intervenção realizada por Firouzi e colaboradores²¹ 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 um estudo de revisão ficou constatado 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 cepa³³.

Conclusão

A presente revisão sistemática narrativa de ensaios clínicos oferece um otimismo, porém comedido, em relação à suplementação de probióticos no diabetes. As cepas do gênero *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. O gênero *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.

Referências

1. 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.
2. World Health Organization (WHO). Global report on diabetes. Ginebra; 2016. 87p. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf;jsessionid=4EE787206C2D22D6AB4D0D6BFD50DA98?sequence=1. Acesso: 02/03/2020.
3. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas. 8. ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2017. p.147. <http://fmdiabetes.org/wp-content/uploads/2018/03/IDF-2017.pdf>. Acesso: 17/11/2020.
4. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Vigitel. Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. Brasília, DF, 2018. <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/25/vigitel-brasil-2018.pdf>. Acesso: 17/11/2020.
5. Malandrino N, Smith RJ. Personalized diabetes medicine. Clin Chem 2011; 57: 231 – 240.
6. Oliveira PPL. Análise comparativa do risco de quedas entre pacientes com e sem diabetes melittus tipo 2. Rev. Assoc Med Bras 2012; 58(2):234-239.
7. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-davis EJ et al. Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adults with Diabetes. Diabetes Care. v. 37, (Supplement 1), January: 2014. 37(Supplement 1): S120-S143.
8. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2019; 42 (Supplement 1): S1-193. <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/Diretriz-2019-ADA.pdf>. Acesso: 19/09/2020.
9. Moura PC, Pena GG, Guimaraes JB, Reis JS. 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.
10. Liu WC, Yang MC, Wu YY, Chen PH, Hsu CM, Chen LW. 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.
11. Gomes AC, Bueno AA, De Souza RGM, Mota JF. Gut microbiota, probiotics and diabetes. Nutr. J. 13:60, 2014; 13:60.
12. Moroti C, Souza MLF, Costa MR, Cavallini DC, 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 Health Dis. 2012; 11:29.

13. Binns N. Probióticos, Prebióticos e a Microbiota Intestinal. Monografias Concisas. ILSI Europe, v. 8, n. 8. Brasil, 2014. <https://ilsi.org/brasil/wp-content/uploads/sites/9/2016/05/Probio%CC%81ticos-FULL.pdf>. Acesso: 17/11/2020.
14. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, Fedorak R, Gangl A, Garisch J et al. Documento de consenso de especialistas. 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*, 2017. <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-portuguese-2017.pdf>. Acesso: 17/11/2020.
15. Agamennone V, Ktul ACM, Rijkers G, Kort R. A practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea in The Netherlands. *BMC Gastroenterology*, Holland, v. 18, n. 1, 2018. p. 2-12.
16. Miraghajani M, Dehsoukhteh SS, Rafie N, Hamedani SG, Sabihi S, Ghasvand R. Mecanismos potenciais que ligam probióticos ao diabetes: uma revisão narrativa da literatura. *Revista Médica de São Paulo*, São Paulo, v. 135, n. 2, 2017. p. 169-78.
17. Simon MC, Strassburger K, Nowotny B, Kolb H, Nowotny P, Burkart V et al. Intake of *Lactobacillus reuteri* Improves Incretin and Insulin Secretion in Glucose-Tolerant Humans: A Proof of Concept. *Diabetes Care*, v. 38, 2015. 38:1827–1834.
18. Feizollahzadeh S, Ghasvand R, Rezaei A, Khanahmad H, Sadeghi A, Hariri M. 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.* 2016; 9(1):41-47.
19. Mobini R, Tremaroli V, Ståhlman M, Karlsson F, Levin M, Ljungberg M 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.* v.19 ed.4, 2016. p. 579-589.
20. Tonucci LB, dos Santos KMO, Oliveira LLD, Ribeiro SMR, Martino HSD. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr.* 2016. S0261-5614(15)00331-3.
21. Firouzi S, Majid HA, Ismail A, Kamaruddin NA, Barakatun-Nisak M-Y. 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*, 2017. 56:1535–1550. p.1536-1550.
22. Sabico S, Al-Mashharawi A, Al-Daghri NM, Yakout S, Alnaami AM, Alokail MS 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*, 2017. 15:249.
23. Soleimani A, Mojarrad MZ, Bahmani F, Taghizadeh M, Ramezani M, Tajabadi-Ebrahimi M et al. Probiotic supplementation in diabetic hemodialysis patients has beneficial metabolic effects. *Kidney International*, v. 91, ed 2, 2017. p. 274-276.
24. Kassaian N, Feizi A, Aminorroaya A, Jafari P, Ebrahimi MT, 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*, 2018. 55:1019–1028.
25. Mafi A, Namazi G, Soleimani A, Bahmani F, Aghadavodb E, Asemi Z. 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* 2018. 9 (9): 4763-4770.

26. Razmpoosh E, Javadi A, Ejtahed HS, Mirmiran P, Javadi M, Yousefinejad A. 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*, 2018. S1871-4021(18)30314-X.

27. Bezerra NA, Carvalho NS, Viana ACC, Morais SR. Efeito da suplementação de probióticos no diabetes mellitus: uma revisão sistemática. *Revista HUPE, Rio de Janeiro*, 2016; 15(2):129-139.

28. Tao Y, Gu Y, Mao X, Zhang L, Pei Y. Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Transl Med.* 2020; 18:30.

29. Mirmiran P, Bahadoran Z, Azizi F. Functional foods-based diet as a novel dietary approach for management of type 2 diabetes and its complications: A review. *World J Diabetes* 2014; 5(3):267-81.

30. Razmpoosh E, Javadi M, Ejtahed HS, Mirmiran, P. Probiotics as beneficial agents in the management of diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2015; 32:143-68.

31. Ostadrahimi A, Taghizadeh A, Mobasseri M, Farrin N, Payahoo L, Beyramalipoor GZ 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.* 2015; 44(2): 228-37.

32. Kasinska MA, Drzewoski J. Effectiveness of probiotics in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn.* 2015; 125:803-13.

33. Marik PE. Colonic flora, probiotics, obesity and diabetes *Frontiers in endocrinology.* v. 3, article 87, 2012; 11;3:87.