



UNIVERSIDADE FEDERAL DELTA DO PARNAÍBA - UFDPAr  
CAMPUS MINISTRO REIS VELLOSO - CMRV  
CURSO DE BACHARELADO EM BIOMEDICINA



EDENISE SANTOS ALVES

***O EFEITO DO USO DE PROBIÓTICOS NO CONTROLE E TRATAMENTO DA  
DIABETES MELLITUS TIPO 2: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA***

PARNAÍBA

2023

**EDENISE SANTOS ALVES**

**O EFEITO DO USO DE PROBIÓTICOS NO CONTROLE E TRATAMENTO  
DA DIABETES MELLITUS TIPO 2: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado á  
Universidade Federal Delta do Parnaíba, como  
requisito obrigatório para obtenção do título de  
Bacharel em Biomedicina

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Anna Carolina Toledo da  
Cunha Pereira

PARNAÍBA

2023

FICHA CATALOGRÁFICA  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba  
Biblioteca Central Prof. Cândido Athayde  
Serviço de Processamento Técnico

A474e Alves, Edenise Santos Alves  
O efeito do uso de probióticos no controle e tratamento da diabetes mellitus tipo 2: uma revisão sistemática [recurso eletrônico] Edenise Santos Alves. – 2023.

1 Arquivo em PDF.

TCC (Bacharelado em Biomedicina) – Universidade Federal do Delta do Parnaíba, 2023.

Orientação: Prof<sup>ª</sup> Dra. Anna Carolina Toledo da Cunha Pereira

1. Diabetes Mellitus. 2. Lactobacillus. 3. Probióticos. 4. Tratamento Diabetes Tipo 2. I. Título.

CDD: 616.462

**EDENISE SANTOS ALVES**

**O EFEITO DO USO DE PROBIÓTICOS NO CONTROLE E TRATAMENTO  
DA DIABETES MELLITUS TIPO 2: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado á  
Universidade Federal Delta do Parnaíba, como  
requisito obrigatório para obtenção do título de  
Bacharel em Biomedicina

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Anna Carolina Toledo da  
Cunha Pereira

Aprovado em 28/08/2023

**BANCA EXAMINADORA:**

Documento assinado digitalmente  
 ANNA CAROLINA TOLEDO DA CUNHA PEREIRA  
Data: 28/09/2023 15:01:15-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Dr<sup>a</sup> Anna Carolina Toledo da Cunha Pereira-UFDPar

Documento assinado digitalmente  
 TEREZA CRISTINA DE CARVALHO SOUZA GARCE  
Data: 25/09/2023 23:19:17-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

MSc. Tereza Cristina de Carvalho Souza Garcês-IESVAP



---

MSc. Renata Pereira Nolêto-UFDPar

## DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado a Deus, familiares e amigos que contribuíram muito na minha caminhada. Sem vocês eu nada seria.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, pela minha vida, e por me ajudar a ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo do curso. Ao meu pai, aos meus irmãos, sobrinhos e amigos que me incentivaram a não desistir nos momentos difíceis.

Agradeço a minha orientadora Dra Anna Carolina, pelas correções, ensinamentos e incentivos que contribuíram para a conclusão deste trabalho.

## RESUMO

**Introdução:** O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica que possui muitas complicações se não for controlada e tratada adequadamente. Geralmente a doença se desenvolve na idade adulta, e suas possíveis causas estão diretamente interligadas com estilo de vida e fatores de risco, como obesidade, alimentação inadequada, hipertensão e sedentarismo. Novas abordagens terapêuticas estão sendo discutidas. Pesquisas recentes demonstram que a terapia com probióticos é capaz de gerar benefícios nutricionais na manutenção do corpo e no controle de determinadas doenças quando administrados em quantidades adequadas. **Objetivo:** Este estudo teve como principal objetivo avaliar em estudos de ensaios clínicos a eficácia da suplementação dos probióticos no controle e tratamento da DM2. **Métodos:** A busca por informações foi realizada nas bases indexadas: Google acadêmico, PubMed, Science direct e biblioteca virtual em saúde (BVS). Os filtros utilizados foram: estudos publicados nos últimos 10 anos, em humanos e adultos com idade igual ou superior a 18 anos. **Resultados:** Foram selecionados catorze estudos randomizado que apontaram melhoras significativas na glicemia de jejum, hemoglobina glicada e no índice HOMA-IR (resistência à insulina). Também se observou efeitos benéficos sobre o perfil lipídico e o estresse oxidativo, sobre alguns marcadores inflamatórios e também na translocação bacteriana. **Conclusão:** A revisão sistemática com estudos randomizados apontou que o uso de probióticos na dieta de indivíduos com DM2 pode ser utilizado de forma terapêutica para controle e tratamento da doença.

**Palavras-chave:** *Lactobacillus*, Diabetes Mellitus tipo 2, Probióticos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) is a chronic disease that has many complications if not controlled and treated properly. Generally, the disease develops in adulthood, and its possible causes are directly intertwined with lifestyle and risk factors, such as obesity, inadequate nutrition, hypertension, and sedentary lifestyle. New therapeutic approaches are being addressed. Recent research demonstrates that therapy with probiotics is capable of generating nutritional benefits in maintaining the body and controlling certain diseases when administered in adequate amounts.

**Objective:** The main objective of this study was to evaluate, in clinical trials, the effectiveness of probiotic supplementation in the control and treatment of DM2.

**Methods:** The search for information was carried out in the indexed databases: Google academic PubMed, Science direct and virtual health library of the (VHL). The filters used were: studies published in the last 10 years, in humans and adults aged 18 years and over.

**Results:** Fourteen randomized studies that showed significant improvements in fasting glucose, glycated hemoglobin and HOMA-IR (insulin resistance) were selected. Beneficial effects were also observed on the lipid profile, and oxidative stress, on some inflammatory markers and also on bacterial translocation.

**Conclusion:** The systematic review with randomized studies pointed out that the use of probiotics in the diet of individuals with DM2 can be used therapeutically to control and treat the disease.

**Keywords:** *Lactobacillus*, Probiotics, Type 2 Diabetes Mellitus.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>8</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>10</b>
<b>2.1 Objetivo geral.....</b>	<b>10</b>
<b>2.2 Objetivos Específicos.....</b>	<b>10</b>
<b>3 METODOLOGIA.....</b>	<b>11</b>
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>12</b>
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>18</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>22</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>23</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Segundo o Ministério da saúde, o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma síndrome crônica que ocorre quando o corpo humano não aproveita corretamente a insulina produzida. Segundo a Federação Internacional de Diabetes, 537 milhões de pessoas são portadoras do DM2. A doença pode ser resultante de fatores hereditários, comportamentais e socioeconômicos. O diabetes inicialmente é uma doença assintomática, o que desfavorece o diagnóstico. Sua evolução é lenta, mas que com o passar do tempo pode levar a sérias complicações no organismo afetado. Diabetes Association (ADA) informa que a cada ano a DM2 vem gerando grande impacto no sistema mundial de saúde. Dados levantados pela OMS demonstram que cerca de 90% das pessoas que possuem diabetes sejam portadores do tipo DM2. Segundo pesquisa realizada no ano de 2021 pela Federação Internacional de Diabetes (IDF), a DM2 foi responsável por 6,7 milhões de mortes em todo mundo no ano de 2020.

Geralmente a doença se desenvolve na idade adulta, e suas possíveis causas estão diretamente interligadas com estilo de vida e fatores de risco, como obesidade, alimentação inadequada, hipertensão, sedentarismo, e colesterol elevado (DEF FRANZO et al., 2015). É importante ressaltar que mudanças no estilo de vida, tendem a diminuir as complicações da doença, como planejamento e educação alimentar, atividades físicas, medidas de conscientização para a população sobre consequências, diagnóstico e controle. Essas medidas proporcionam uma melhor qualidade de vida e evitam o desenvolvimento da doença (Fonseca; ITO, 2015).

O tratamento convencional do DM2 visa manter o controle glicêmico através de uma dieta hipocalórica, prática de exercícios físicos ou o uso de medicações (DEF FRANZO et al., 2015). As opções terapêuticas podem ser utilizadas de forma isolada ou em associação. A metformina é a primeira opção de fármaco utilizado na redução da glicemia. O medicamento atua na captação da glicose no músculo é indicado principalmente para pessoas com DM2 com sobrepeso (BRASIL, 2010). Sem o devido tratamento, a doença pode levar a complicações severas, como neuropatia diabética, infecções frequentes, infarto do miocárdio e acidente vascular, doenças renais, problemas oculares e feridas de difícil cicatrização (MASLOOM et al., 2013).

Probióticos são um conjunto de microrganismos que ao serem consumidos incorporam-se na microbiota trazendo benefícios como melhora na digestão, redução

dos níveis de colesterol, aumento da absorção de minerais e vitaminas, estimulação do sistema imune, funcionamento adequado do intestino evitando a constipação, prevenção de doenças gastrointestinais e vários outros benefícios vem sendo estudados nos últimos anos. Pesquisas recentes demonstram que a terapia com probióticos, é capaz de gerar benefícios nutricionais na manutenção do corpo e no controle de determinadas doenças quando, administrados em quantidades adequadas (OLIVEIRA; ALMEIDA; BONFIM, 2017). Esses estudos comprovam também que os probióticos produzem efeitos positivos na composição da microbiota intestinal em doenças gastrointestinais e doenças metabólicas, aliviando assim, complicações agudas e crônicas em pessoas acometidas por DM2 (BEZERRA et al., 2016; KASSAIAN et al., 2018). O uso dos probióticos é cada vez mais frequente na prevenção ou tratamento de vários distúrbios, dentre eles doenças inflamatórias intestinais, crônicas, alérgicas e pulmonares, diarreia e obesidade (CARDOSO, 2020).

Os probióticos possuem duas classificações: não bacterianos e bacterianos. Os bacterianos são os mais utilizados (Cook MT et al., 2012). As espécies bacterianas mais utilizadas como probióticos são as espécies do gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (KASSAIAN et al., 2018). Estes microrganismos são introduzidos em geral em leites fermentados, minerais, gorduras e vitaminas, o que garante para os microrganismos probióticos uma viabilidade e sobrevivência adequada (CUNNINGHAM et al., 2021). A manutenção da viabilidade dos microrganismos é importante, pois os benefícios à saúde são obtidos apenas quando a cepa probiótica atinge o sítio alvo metabólico em quantidade suficiente (Cook MT et al., 2012).

Entretanto, apesar dos muitos avanços na medicina preventiva e farmacológica (CUNNINGHAM et al., 2021), é importante a implantação de novas estratégias terapêuticas que tragam benefícios na prevenção de complicações mais graves da DM2. O objetivo deste trabalho é avaliar por meio de uma revisão sistemática os estudos de ensaios clínicos da suplementação de probióticos em indivíduos acometidos DM2.

## 2 OBJETIVO GERAL

Avaliar, em estudos de ensaios clínicos, a eficácia da suplementação dos probióticos no controle e tratamento da DM2.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar nos estudos, a avaliação dos efeitos do uso de probióticos no controle e tratamento de pessoas com DM2.
- Averiguar nos estudos a importância da suplementação de probióticos nos indivíduos com DM2.
- Verificar se os estudos apontam que os probióticos podem ser uma alternativa terapêutica para controle e tratamento de pacientes com DM2.

### 3 METODOLOGIA

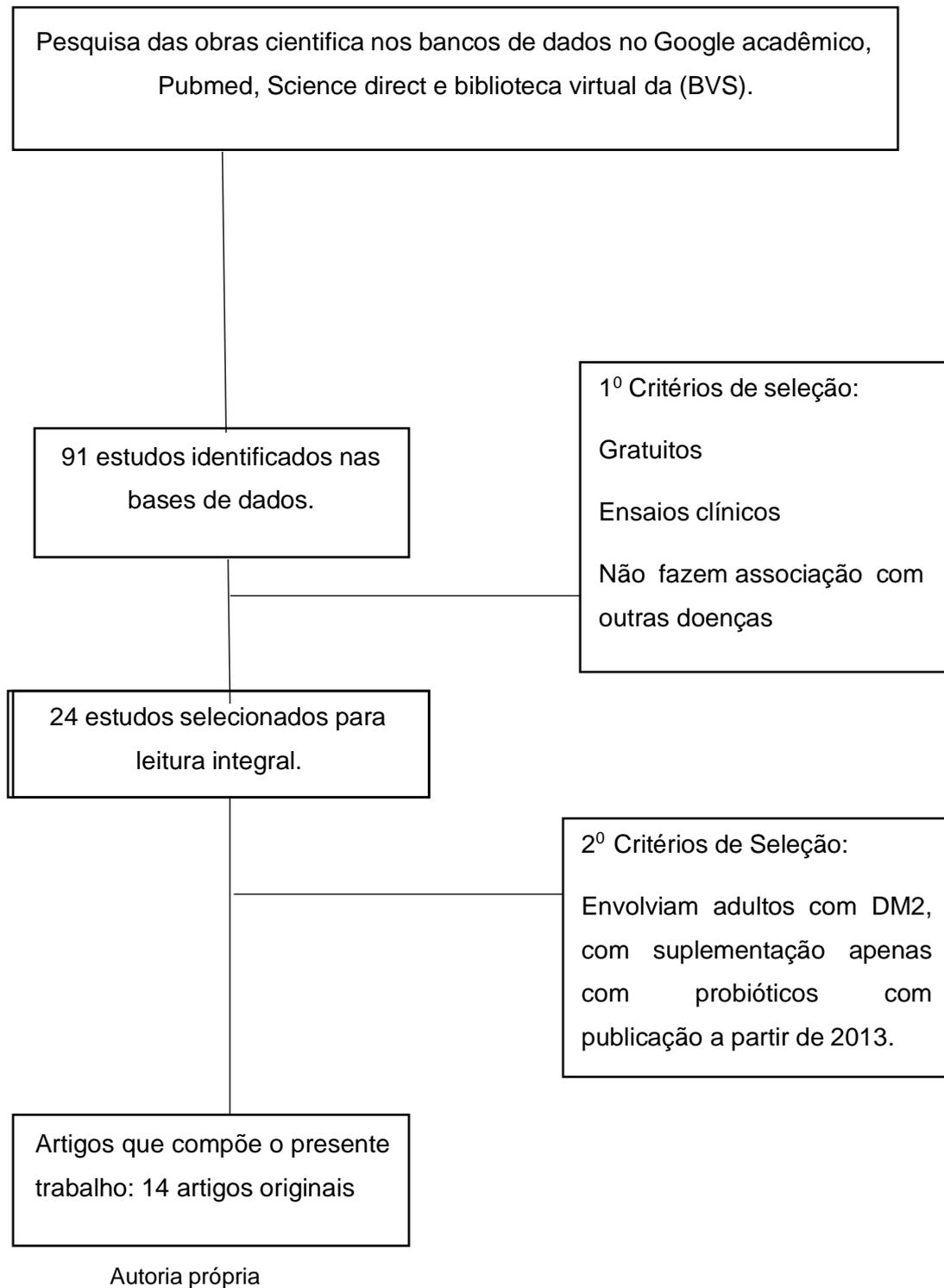
Esse estudo propôs uma revisão sistemática que levantou as atuais evidências relacionadas ao diabetes e a suplementação de probióticos, de acordo com os objetivos propostos. A pesquisa foi composta por estudos originais realizados nos últimos dez anos (2013–2023). Foi utilizado o descritor em ciência e saúde (Desc), para se obter as palavras-chaves. As palavras-chaves encontradas foram isoladas e combinadas entre si: probióticos, probiotics, Diabetes Mellitus tipo 2 e Diabetes Mellitus, type 2. O levantamento das obras foi realizado no período de 23 de fevereiro a 26 de março nas bases de dado Google acadêmico, Pubmed, Science direct e biblioteca virtual da saúde (BVS).

Os critérios de inclusão foram as pesquisas realizadas através da leitura de título, ensaios realizados em humanos, sem conflitos de interesse e artigos publicados a partir de 2013. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados realizados em indivíduos acometidos por DM2 que tivessem feito o uso apenas de probióticos. Foram excluídos artigos com suplementação com prebióticos e simbióticos, artigos em duplicata, de revisão (não-originais) e, com textos incompletos, além de estudos com animais ou *in vitro* e ainda estudos em gestantes, lactentes e pessoas com idade inferior a 18 anos.

## 4 RESULTADOS

Nas bases de dados foram encontradas 469 obras das quais 303 foram removidas por serem duplicatas. 91 estudos foram identificados como relevantes ao tema conforme Fluxograma da Figura 1.

Figura1. Fluxograma baseado no modelo prisma com as obras selecionadas.



A revisão de literatura resultou da seleção de 24 artigos, dos quais 14 atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos. Todos os estudos foram realizados em humanos. Dos 14 ensaios selecionados, 8 foram realizados no Irã (Asemi et al, 2013; Mohamadshahi et al 2014; Ostadrahimi et al, 2015; Razmpoosh et al, 2018; Khalili et al, 2019; Mirjalili et al, 2023), dois na Arábia Saudita (Sabico et al, 2019; Sabico et al, 2017), um no Brasil (Tonucci et al, 2017), um na Ucrânia (Kobyliak et al, 2018), um na Tailândia (Toejing et al, 2021), um na Malásia (Firouzi et al, 2017), e um no Japão (Sato et al, 2017). A tabela 1 traz detalhadamente onde cada estudo foi realizado

Tabela 1. Identificação dos países onde foram realizados os estudos.

Países	Total de estudos
Irã	8
Arábia Saudita	2
Brasil	1
Ucrânia	1
Tailândia	1
Japão	1

Autoria própria.

O tempo de intervenção dos participantes dos estudos variou de 6 semanas a 32 semanas (6 meses). Os participantes dos estudos foram adultos de ambos os sexos, com idades entre 18 a 75 anos diagnosticados com DM2. As cepas mais utilizadas como probióticos foram as de *Lactobacillus* spp e *Bifidobacterium* spp. Os probióticos foram administrados em forma de sachês, cápsulas, iogurte e leite fermentado. Os indivíduos que participaram dos estudos continuaram com suas rotinas e atividades normais, mas tiveram a restrição de não utilizar outros medicamentos durante a intervenção. Os estudos experimentais analisados nesta revisão são todos ensaios clínicos randomizados cujos participantes foram separados em dois grupos o Grupo Controle (GC) que fez o uso de outras substâncias sem a

presença dos probióticos e o Grupo Intervenção (GI) que fez o uso de cepas contendo probióticos. A tabela 2 traz as informações relevantes a respeito dos estudos.

Após a consolidação dos resultados, essa revisão identificou que a suplementação com probióticos, foi capaz de reduzir a glicemia de jejum, a hemoglobina glicada, a HOMA-IR (resistência à insulina). Também se observou efeitos benéficos sobre o perfil lipídico, o estresse oxidativo, sobre alguns marcadores inflamatórios e também na translocação bacteriana. As cepas mais estudadas e utilizadas como probióticos foram as das espécies *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*.

Tabela 2. Identificação e principais resultados dos estudos.

Estudo/ ano	País	Objetivos do estudo	Total de Pessoas	GI	Duração do estudo	Resultados
Mohamads hahi et al 2014	Irã	Comparar o efeito do iogurte probiótico e convencional no perfil lipídico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.	44 22 GI 22 GC	<i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5 <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb-12  300g/dia  Iogurte	8 semanas	O consumo de iogurte probiótico causou redução significativa na relação LDL-c/colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c). Não houve alterações significativas em relação a glicemia.
Ostadrahi mi et al 2015	Irã	Observar o efeito do leite probiótico no controle da glicose e do perfil lipídico em pacientes com DM2.	60 30 GI 30 GC	<i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Bifidobacterium</i>  600ml/dia  Leite fermentado	8 semanas	Diminuição significativa da FPG, e HbA1c no grupo intervenção.
Razmpoos h et al 2019	Irã	Analisar o efeito de probióticos multiestirpe na glicose plasmática em jejum, insulina plasmática e perfil lipídico entre os pacientes com DM2.	60 30 GI 30 GC	<i>Lactobacillus</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Streptococcus</i>  Cápsulas	6 semanas	Este estudo mostrou uma diminuição significativa no nível FPG.
Tonucci et al 2015	Brasil	Investigar os efeitos dos probióticos sobre controle da glicemia, perfil lipídico, inflamação estresse oxidativo e ácido graxos de cadeia curta em pacientes com DM2.	50 25 GI 25 GC	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>anemalis</i> /lactose BB-12  120g/dia  Leite fermentado	6 semanas	O consumo de probióticos neste estudo, fez melhorar FPG e diminui os níveis de HbA1c e de frutose.
Kobyliak et al 2018	Ucrânia	Avaliar o efeito o probiótico multiestirpe vivo versus placebo na resistência à insulina em pacientes com DM2.	53 22 GI 21 GC	<i>Lactobacillus</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Lactococcus</i> <i>Propionibacterium</i>  Sachês	8 semanas	Diminuição significativa na HbA1c e HOMA-IR.

Toeijing et al 2021	Tailândia	Avaliar a eficácia de <i>L. Paracasei</i> H1101 na glicemia em pacientes com DM2.	50 25 GI 25 GC	<i>Lactobacillus paracasei</i> H1101  Sachês	12 semanas	O estudo obteve como resultado a diminuição da FPG, LPS, TNF-a, IL-6 e hs- CRP.
Khalili et al 2019	Irã	Avaliar o efeito do <i>lactobacillus casei</i> no controle glicêmico e sirtuína 1 sérica(SIRT1) e fetuína-A em pacientes com DM2.	40 20 GI 20 GC	<i>Lactobacillus casei</i>  Cápsulas	8 semanas	A suplementação com <i>L. casei</i> afetou os níveis de SIRT1 e fetuína-A de uma forma que melhorou a resposta glicêmica em indivíduos com DM2
Sabico et al 2017	Arábia Saudita	Caracterizar os efeitos benéficos de uma suplementação de probióticos de várias cepas na melhoria dos níveis de endotoxina circulante (endpoint primário) e outros biomarcadores cardiometabólicos (endpoint secundário) em pacientes com DM2.	78 39 GI 39 GC	<i>Lactobacillus</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Lactococcus</i>  Sachês	12 semanas	Houve alterações significativas apenas nos níveis de HOMA-IR e HbA1c.
Sabico et al 2019	Arábia Saudita	Caracterizar os efeitos benéficos dos probióticos na diminuição dos níveis de endotoxinas e outros parâmetros cardiometabólicos em pacientes árabes com DM2.	60 30 GI 30 GC	<i>Lactobacillus</i> <i>Bifidobacterium</i>  Sachês	32 semanas	Houve melhorias associadas a diminuição do colesterol, e endotoxinas(LPS).
Firouzi et al 2017	Malásia	Investigar o efeito da preparação de células microbiana multiespécies no controle glicêmico e outros resultados relacionados ao diabetes em pessoas com DM2.	136 68 GI 68 GC	<i>Lactobacillus</i> <i>Bifidobacterium</i>  Sachês	12 semanas	Os probióticos melhoraram modestamente a HbA1c em pessoas com DM2.
Asemi et al 2013	Irã	Determinar os efeitos de suplementos probióticos multiespécies em perfil metabólicos, hs-CRP e	54 27 GI 27 GC	<i>Lactobacillus</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Streptococcus</i>  Cápsulas	8 semanas	Preveniu um aumento na FPG e resultou em uma diminuição no soro hs-CRP e Houve um aumento da GSH.

		estresse oxidativo em pacientes com DM2.				
Sato et al 2017	Japão	Investigar se os probióticos poderiam reduzir a translocação bacteriana e causar alterações na microbiota intestinal em pacientes com DM2.	70 35 GI 35 GC	Lactobacillus casei (Cepa Shirota)  600ml/dia  Leite fermentado	16 semanas	Resultados mostraram que a administração de probióticos reduziu a translocação bacteriana e alterou a microbiota intestinal em pacientes japoneses com DM2.
Mirjalili et al 2023	Irã	Investigar o efeito do consumo de iogurte probiótico no controle glicêmico e perfil lipídico em pacientes com DM2.	60 30 GI 30 GC	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Bifidobacterium lactis</i>  4,65 × 10 <sup>6</sup> CFU/g 200g de iogurte  Probiótico.	12 semanas	O presente estudo demonstrou que o consumo de iogurte probiótico por 12 semanas pode melhorar HbA1c, CT e LDL-c. No entanto, o consumo de iogurte probiótico não teve efeito sobre FPG, TG e HDL-c.
Masloom et al 2013	Irã	Analisar o efeito dos Probióticos no perfil lipídico, controle glicêmico e ação da insulina, estresse oxidativo e marcadores inflamatórios em pacientes com DM2.	34 17 GI 17 GC	Múltiplas cepas de <i>Lactobacillus</i>  1500mg/2x ao dia  Cápsulas	6 semanas	Diminuiu a concentração de TG, em um marcador de estresse oxidativo e marcador inflamatório.

DM2=Diabetes Mellitus tipo 2; GI = Grupo Intervenção; GC= Grupo Controle; FPG=glicemia de jejum; hs-CRP=proteína C reativa; HOMA-IR= resistência à insulina; HbA1c= hemoglobina glicada; LPS= lipopolissacarídeo HDL-c=lipoproteína de alta densidade CT= colesterol total; LDL-c= lipoproteína de baixa densidade; TG= triglicerídeos.

## 5 DISCUSSÃO

É importante salientar que mecanismos metabólicos e a fisiopatologia da diabetes podem interferir diretamente na microbiota intestinal do indivíduo, levando assim a um desequilíbrio de bactérias benéficas a saúde (DEFRONZO et al., 2015). Os probióticos são importantes para preservação e restabelecimento da hemóstase intestinal (CUNNINGHAM et al., 2021).

As bactérias do gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são produtoras de ácido láctico. A presença dessas bactérias como probióticos faz com que haja um equilíbrio na microbiota diminuindo assim o número de bactérias patogênicas por competição. Mas independente das cepas, os probióticos apresentam vários efeitos nos mecanismos que envolvem a diabetes, tais como efeitos hiperglicêmicos, anti-inflamatórios, imunomoduladores, bem como também a modulação intestinal (Bezerra et al., 2016).

O uso de probióticos tem sido investigado sobre a inflamação e nos fatores inflamatórios. Pesquisas demonstraram que os probióticos podem prevenir ou reparar as barreiras epiteliais e atingir indiretamente a resposta inflamatória, bem como aumentam a produção de ácidos graxos de cadeia curta (SCFA) como o butirato que tem função anti-inflamatória (Mazidi et al., 2017).

Seis estudos desta revisão concluíram que os probióticos podem diminuir a glicemia de jejum (Asemi et al., 2013; Ostadrahimi et al., 2015; Tonucci et al., 2017; Razmpoosh et al., 2018; Khalili et., 2019; Toejing et al., 2021). Esses achados corroboram com resultados de uma metanálise que teve como objetivo averiguar os efeitos dos probióticos sobre a glicemia de jejum (Rittiphairojet al.,2021).

Uma metanálise realizada com 8 ensaios clínicos com pacientes diabéticos com intervenção de 12 semanas fez com que houvesse diminuição de HbA1c (Zang et al., 2015). Dessa forma esses achados estão de acordo com cinco estudos inclusos nesta revisão, pois concluíram que a suplementação com probióticos é eficaz na redução da HbA1c (Ostadrahimi et al.,2015; Tonucci et al., 2015, Firouzi et al., 2017; Sabico et al., 2017; Mirjalili et al., 2023).

Indivíduos diabéticos e obesos com resistência à insulina exibem maior endotoxemia que pessoas saudáveis, pois o aumento dos níveis de insulina circulante

altera a permeabilidade intestinal, permitindo que endotoxinas intestinais (LPS) vazem para a circulação e causem reações inflamatórias através de via inata, explicando assim a inflamação subclínica e a resistência à insulina (SAAD, 2011). Dois estudos demonstraram uma melhora significativa no HOMA-IR no grupo probiótico após 8 e 12 semanas de intervenção, houve diminuição nos níveis de insulina circulante (Sabico et al, 201; Sabico, 2019).

Ensaio clínico avaliaram os efeitos dos probióticos sobre o estresse oxidativo (Asemi et al, 2013; Masloom et al, 2013) em um tempo que variou de 6 a 8 semanas. Os autores acreditam que os efeitos dos biomarcadores de estresse oxidativo podem ser altamente específicos de cada cepa. O estresse oxidativo pode causar muitas complicações fisiopatológicas, assim como pode estar ligado à resistência à insulina, que por sua vez, causa diminuição da captação e eliminação de glicose nos tecidos (Masloom et al., 2013; Ejtahed et al., 2011).

Uma Metanálise de ensaios clínicos randomizado determinou que o tratamento com probióticos trouxe benefícios ao diminuir algumas citocinas inflamatórias e biomarcadores da inflamação como a proteína C reativa (hs-CRP) (Mazidi et al., 2017). O ensaio de Asemi et al (2013) contido nesta revisão, demonstrou também que o consumo de suplementos probióticos resultou na redução nos níveis séricos de hs-CRP em comparação com o placebo. Essa diminuição dos níveis sérios de hs-CRP pode resultar da diminuição da expressão de IL-6.

Em um ensaio clínico duplo-cego randomizado que integrou essa revisão, concluiu-se que o consumo de 300g por dia de iogurte probiótico contendo *Lactobacillus acidophilus* la-5 e *Bifidobacterium lacta* Bb-12, mostrou uma redução significativa de LDL e do colesterol total (MOHAMADSHAH et al., 2014). Este estudo está de acordo com um estudo anterior também realizado no Irã, que utilizou as mesmas cepas e comprovou a eficácia do consumo de iogurte probiótico nas concentrações do colesterol total e LDL em indivíduos com DM2 (EJT AHED et al., 2011). Em contrapartida, Ostadrahimi et al (2015) demonstrou que o consumo de leite fermentado não obteve resultados conclusivos sobre o perfil lipídico. Isso pode ser decorrente do desenho do estudo, e da utilização de cepas de *Lactobacillus* diferentes.

O estudo realizado no Irã por Sabico et al (2017) que durou 12 semanas, não demonstrou mudanças significativas dos efeitos de probióticos sobre a diminuição das endotoxinas (LPS). Em oposição, outro estudo realizado no mesmo país em 2019 concluiu que após seis meses de intervenção houve melhoras significativa nos níveis das endotoxinas (Sabico et al, 2019). Os participantes de ambas intervenções consumiram através de sachês cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. O tempo de intervenção pode ter contribuído para o segundo estudo ter obtido uma melhora sobre a diminuição de endotoxinas.

Um estudo realizado no Japão com leite fermentado com *Lactobacillus casei* por 16 semana teve o objetivo de avaliar a redução da translocação bacteriana e das alterações na microbiota intestinal dos indivíduos diabéticos. Os resultados foram satisfatórios, pois houve aumento nas contagens fecais de *Lactobacillus* totais e diminuição de bactérias no sangue dos participantes do grupo intervenção em relação ao grupo placebo (SATO et al., 2017). Esses achados colaboram com o estudo realizado por Toejing et al (2021), o qual concluiu que o consumo de *Lactobacillus paracasei* HII01 modificou a microbiota diminuindo a concentração de endotoxina (LPS) e bactérias patogênicas circulantes no sangue.

Através dos resultados desta revisão, sugerimos que novas abordagens terapêuticas são importantes para o controle e tratamento do DM2. Dados da revisão apontam que o consumo de probióticos pode ser inserido na dieta de pessoas diabéticas, fazendo com que haja uma diminuição em fatores que agravam as complicações da doença, além de diminuir o número de bactérias patogênicas fazendo com que a microbiota intestinal se torne mais equilibrada e tenha um melhor funcionamento.

Algumas limitações foram observadas nesta revisão, tais como poucos estudos encontrados, a não determinação dos mecanismos de ação dos probióticos em alguns estudos, tempos de intervenção muito diversos, número reduzido de pessoas (algumas desistiram no meio da intervenção) nos ensaios, e poucos detalhes sobre algumas cepas utilizadas. A maioria dos estudos foi realizada no Irã e é importante a expansão de novos estudos em diversas populações, principalmente aquelas que não possuem acesso adequado a tratamento de saúde básico. O Irã é um país em desenvolvimento, possui várias limitações no quesito saúde, alimentação e

desenvolvimento humano, sua cultura também pode influenciar nos hábitos alimentares e comportamentais de sua população.

Em contraste com a realidade do Irã, os Estados Unidos que é um país desenvolvido e tem padrão socioeconômico elevado, investe incessantemente na produção industrial de probióticos, fazendo com que haja um estímulo e conscientização da população a dieta e hábitos saudáveis, principalmente na população. Isso ocorre porque o país tem uma alta prevalência de adultos obesos e consequentemente diabéticos. No entanto, dentro dos critérios estabelecidos não foram encontrados estudos realizados neste país.

É importante e necessário investimento em novos estudos experimentais em várias populações e etnias, pois alguns países não possuem condições econômicas, informações básicas e acesso adequado à saúde.

O estudo chama atenção para a importância do incentivo e conscientização das populações para se desprendem de seus maus hábitos alimentares e comportamentais. Além disso, é importante que haja inclusão de hábitos saudáveis para diminuir drasticamente as complicações da DM2.

## 6 CONCLUSÃO

A presente revisão sugere que o uso de probióticos, pode ser uma alternativa terapêutica para controle e tratamento do DM2, pois a maioria dos estudos revelaram diversos efeitos sobre alguns parâmetros envolvidos na doença, tais como diminuição da glicemia, hemoglobina glicada, HOMA-IR, perfil lipídico, estresse oxidativo, marcadores inflamatórios e translocação bacteriana.

No entanto, observa-se que é importante haver mais investimentos de estudos experimentais em variadas populações e etnias em relação a mecanismos de ação dos probióticos, assim como o tempo de acompanhamento dos participantes nos estudos, além da conscientização da população sobre mudanças de hábitos alimentares e mudança no estilo de vida, para favorecer a uma melhor qualidade e tempo de vida.

## REFERÊNCIAS

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes - 2020. *Diabetes Care*, Alexandria, v. 43 Supp 1, 2019.
- ASEMI et al. Effect of multispecies probiotic supplements on metabolic profiles, hs-CRP, And oxidative stress in patients with type 2 diabetes. *Ann Nutr Metab.* V. 63, n. 1-2, p. 1-9, Jul. 2013.
- BEZERRA, A. N. et al. Efeito da suplementação de probióticos no diabetes mellitus uma Revisão sistemática. *Revista HUPE*, Rio de Janeiro, v. 15, n. 2 p. 129-139, Nov. 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Artigos de Revisão Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário terapêutico nacional 2010**: Rename 2010. 2. Ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010b.
- Cardoso, A.L. (2020). Alimentos funcionais nutracêuticos, probióticos, prebióticos e simbióticos. *Revista Medicina integrativa*. Ano 2020.1. 1-10.
- Cook, M. T., Tzortzis, G., Charalampopoulos, D., & Khutoryanskiy, V. V. (2012). Microencapsulation of probiotics for gastrointestinal delivery. *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*, 162(1), 56–67.
- Cunningham. M., Azcarate-Peril, M. A., Barnard, A., Bernoit, v. Grimaldi, R., Guyonnet, R., D., & Gibson, G. R. (2021).
- DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., Hu, F. B., Kahn, C. R., Raz, I., Shulman, G. I., Simonson, D. C., Testa, M. A., & Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews. Disease primers*, 1, 15019.
- Ejtahed, H. S., Mohtadi-Nia, J., Homayouni-Rad, A., Niafar, M., Asghari-Jafarabadi, M., Mofid, V., & Akbarian-Moghari, A. (2011). Effect of probiotic yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis* on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Journal of dairy science*, 94(7), 3288–3294.
- FONSECA, R.A.C; ITO, M. K. Educação alimentar e nutricional Em pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2: uma revisão Temática. 2015. 13p. Trabalho de conclusão de curso–Universidade de Brasília, Brasília, 2015.

FIROUZI, et al. Effect of multi-strain probiotics (multi-strain microbial cell preparation) on glycemic control and other diabetes-related outcomes in people with type 2 diabetes: a Randomized controlled trial. *Eur J Nutr.* V. 56, p. 1535–1550 Mar. 2017.

INTERNACIONAL DIABETES FEDERATION. *IDF Diabetes atlas* ed. 10 p. 1-150. 2020.

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. 2018<sup>a</sup>. P. 1019-1028.

Khalili, L., Alipour, B., Asghari Jafar-Abadi, M., Faraji, I., Hassanalilou, T., Mesgari Abbasi, M., Vaghef-Mehrabany, E., & Alizadeh Sani, M. (2019). The Effects of *Lactobacillus casei* on Glycemic Response, Serum Sirtuin1 and Fetuin-A Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *Iranian biomedical journal*, 23(1), 68–77.

Kobyliak, N., Falalyeyeva, T., Mykhalchyshyn, G., Kyriienko, D., & Komissarenko, I. (2018). Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients: Randomized clinical trial. *Diabetes & metabolic syndrome*, 12(5), 617–624.

Mazidi, M., Rezaie, P., Ferns, G. A., & Vatanparast, H. (2017). Impact of Probiotic Administration on Serum C-Reactive Protein Concentrations: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Nutrients*, 9(1), 20.

MAZLOOM, Z.; YOUSEFINEJAD, A.; DABBAGNMANESH, M. H. Effect of Probiotics On Lipid Profile, Glycemic Control, Insulin Action, Oxidative Stress, and Inflammatory Markers in Patients with Type 2 Diabetes: A Clinical Trial. *Iran J Med Sci.* V. 38, n. 1, p. 38-43. 2013.

Mirjalili, M., Sharif, AS, Sangouni, AA, Emtiazi, H., & Mozaffari-Khosravi, H. (2023). Efeito do consumo de iogurte probiótico no controle glicêmico e perfil lipídico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2: um estudo controlado randomizado. *Nutrição Clínica ESPEN.*

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Vigitel Brasil 2016**-Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília, DF, 2017.

Mohamadshahi, M., Veissi, M., Haidari, F., Javid, AZ, Mohammadi, F., & Shirbeigi, E. (2014). Efeitos do consumo de iogurte probiótico no perfil lipídico em pacientes diabéticos tipo 2: um ensaio clínico controlado randomizado. *Jornal de pesquisa em ciências médicas: jornal oficial da Universidade de Ciências Médicas de Isfahan*, 19 (6), 531–536.

OMS. Organização Mundial da Saúde. Relatório Mundial de Vigilância e Saúde. Genebra: OMS, 2016.

OLIVEIRA, J. L.; ALMEIDA, C.; BOMFIM, N. S. A importância dos probióticos para saúde Humana. *Unoesc & Ciência-ACBS*, v. 8, n. 1, p. 7-12, 2017.

Ostadrahimi, A., Taghizadeh, A., Mobasser, M., Farrin, N., Payahoo, L., Beyramalipoor Gheshlaghi, Z., & Vahedjabbari, M. (2015). 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. *Iranian journal of public health*, 44(2), 228–237.

Razmpoosh, E., Javadi, A., Ejtahed, H. S., Mirmiran, P., Javadi, M., & Yousefinejad, A. (2019). 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*, 13(1), 175–182.

Rezaei Y, Tavakoli A, Shekari F, Nikbakht J, Juhos K, Ansari M (2017). Efeito do estresse salino sobre aspectos bioquímicos e fisiológicos de cultivares de *Brassica napus* L .. *Acad. J. Agric. Res.* 5(8): 189-195.

Rittiphairoj, T., Pongpirul, K., Janchot, K., Mueller, N. T., & Li, T. (2021). Probiotics Contribute to Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in Nutrition*, 12 (3), 722-734.

Saad, S. M. I., Faria, J. de A. F., & Cruz, A. G. da. (2011). Probióticos e prebióticos em alimentos: fundamentos e aplicações tecnológicas. São Paulo: Varela.

Sato, J., Kanazawa, A., Azuma, K. et al. O probiótico reduz a translocação bacteriana no diabetes mellitus tipo 2: um estudo controlado randomizado. *Sci Rep* 7 , 12115 (2017).

Sabico, S., Al-Mashharawi, A., Al-Daghri, N. M., Yakout, S., Alnaami, A. M., Alokail, M. S., & McTernan, P. G. (2017). 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. *Journal Of Translational Medicine*, 15 (1).

Sabico, S., Al-Mashharawi, A., Al-Daghri, N. M., Wani, K., Amer, O. E., Hussain, D. S., Ahmed Ansari, M. G., Masoud, M. S., Alokail, M. S., & McTernan, P. G. (2019). Effects of a 6-month multi-strain probiotics supplementation in endotoxemic, inflammatory and cardiometabolic status of T2DM patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 38(4), 1561–1569.

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.*

Toejing, P., Khampithum, N., Sirilun, S., Chaiyasut, C., & Lailerd, N. (2021). Influence of *Lactobacillus paracasei* HII01 Supplementation on Glycemia and Inflammatory Biomarkers in Type 2 Diabetes: A Randomize Clinical Trial. *Foods*, 10 (7).

Tonucci, L. B.; Santos, K. M. O., Oliveira, L. L.; Ribeiro, S. M. R.; & Martino, H. S. D. M. (2017). Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Nutrition*, 36 (1), 85-92.

Zhang Q, Wu Y, Fei X. Effect of probiotics on glucose metabolism in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of Randomized controlled trials. *Medicina (Kaunas)*. 2015.