



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UnICEUB FACULDADE DE CIÊNCIAS
DA EDUCAÇÃO E SAÚDE CURSO DE NUTRIÇÃO**

**A RELAÇÃO ENTRE A DISBIOSE E O DIABETES *MELLITUS* E A
APLICABILIDADE DOS PROBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS: UMA REVISÃO**

Autora: Daniela de Paula Branquinho

Orientadora: Ana Lúcia Salomon

Brasília, 2020

INTRODUÇÃO

Segundo Fuller (1989), o probiótico pode ser definido como “um suplemento alimentar microbiano vivo que afeta benéficamente o animal hospedeiro, melhorando seu equilíbrio microbiano intestinal”. De acordo com Mahan, Escott-Stump e Raymond (2011), esses organismos podem ser encontrados na forma de suplementos ou em alimentos, como no iogurte *kefir* e outros derivados do leite fermentados, bem como em determinados vegetais e produtos de soja fermentados.

Guarner *et al.* (2011) trazem também que os probióticos são conhecidos por afetar a microbiota intestinal estimulando os mecanismos imunes da mucosa, interagindo com microrganismos potencialmente patogênicos, gerando produtos finais desejáveis (como os ácidos graxos de cadeia curta, que possuem papel anti-inflamatório) e se comunicando com as células do hospedeiro por meio de sinais químicos.

Alguns estudos apontam a relação entre a disbiose e o Diabetes *Mellitus*, evidenciando que alterações estruturais e funcionais da microbiota intestinal estão presentes tanto no Diabetes como em situações que favorecem o seu surgimento (MOFFA *et al.*, 2019; VALLIANOU, STRATIGOU, TSAGARAKIS, 2018).

A disbiose consiste em uma ruptura do equilíbrio entre a microbiota intestinal, as células epiteliais intestinais e o sistema imunológico da mucosa e é uma condição que favorece o aumento da permeabilidade intestinal. Esse aumento da permeabilidade permite a passagem de alimentos mal digeridos, toxinas e patógenos e, quando prolongado, pode levar a uma inflamação crônica de baixo grau. Além disso, os lipopolissacarídeos (LPS) - componentes da membrana externa de bactérias gram-negativas, que estão aumentadas no quadro de disbiose – são capazes de se ligar ao TLR4 e desencadear diversas vias de sinalização que, quando ativadas, podem levar à inflamação, induzindo a resistência à insulina (MOFFA *et al.*, 2019).

Estima-se que 8,8% da população mundial com 20 a 79 anos de idade (424,9 milhões de pessoas) é diabética e, caso a tendência atual persista, o número pode chegar a quase 629 milhões em 2045. As complicações advindas das alterações glicêmicas ocorrentes no Diabetes estão relacionadas a um alto número de hospitalizações, bem como a um aumento do risco de outras comorbidades, como

doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, insuficiência renal, retinopatia, amputações de membro e outras (SBD, 2019).

Sabendo do grande impacto causado pelas complicações decorrentes do Diabetes, estratégias além das convencionais são alvos de estudos para atuarem como terapia complementar ou adjuvante no tratamento da patologia.

Desta forma, o objetivo desta revisão foi, por meio da análise do conteúdo disponível na literatura, avaliar a aplicabilidade e a eficácia do uso dos probióticos no controle da doença.

MATERIAIS E MÉTODOS

Tipo de estudo

Tratou-se de uma revisão integrativa sobre o tema citado anteriormente com uma revisão da literatura dos últimos 10 anos que utilizou os seguintes descritores DeCS: diabetes, *dysbiosis* e *probiotics*.

Amostra

Foram selecionados 12 artigos para análise. Os critérios de inclusão utilizados foram: ensaios clínicos randomizados que tenham sido realizados em humanos com 18 anos ou mais e trabalhos que tenham sido publicados nos últimos 10 anos nas línguas inglesa e portuguesa. Os critérios de exclusão foram: estudos realizados em animais, relatos de caso, revisões e meta-análises.

Metodologia

O presente estudo teve como base para pesquisa a plataforma *Pubmed*, utilizando artigos científicos dos últimos 10 anos na língua inglesa.

Análise de dados

Inicialmente foi feito o cruzamento dos descritores diabetes e *probiotics* e em seguida *dysbiosis* e diabetes, resultando em um total de 1639 artigos.

Após o segundo passo, que foi a aplicação dos filtros descritos na amostra, foram encontrados 83 artigos.

A partir de uma pré-seleção pelos títulos foram separados 17 artigos para leitura dos resumos visando identificar aqueles que possuíam uma possível relevância para o trabalho.

Na etapa seguinte foram selecionados 12 artigos para leitura completa. As informações obtidas com base na leitura foram registradas em instrumento específico (tabela), ordenando e sumariando as informações, de forma que a possibilitar a obtenção de respostas ao problema de pesquisa.

Por último, foi feita a discussão dos resultados encontrados a partir do referencial teórico relativo à temática do estudo. Para melhor compreensão dos resultados, foram construídas tabelas comparativas com alguns dados relevantes de cada ensaio.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

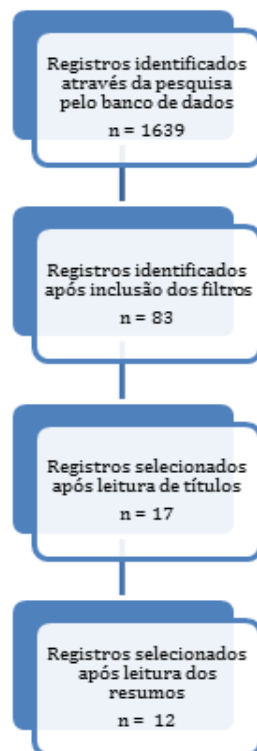


Figura 1 – Delineamento da estratégia de busca

Após o delineamento da estratégia de busca (figura 1), foram analisados 12 ensaios clínicos randomizados que verificaram os efeitos da suplementação de probióticos em indivíduos diabéticos, com amostras variando de 40 a 136 participantes portadores de Diabetes *Mellitus* tipo II, conforme descrito na tabela 1. As cepas utilizadas foram dos gêneros *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Propionibacterium* e *Streptococcus*.

Tabela 1 – Principais resultados (n = 12 artigos)

AUTORES/ TIPO DE ESTUDO	DESCRIÇÃO DA AMOSTRA	OBJETIVOS	RESULTADOS
1.Asemi et al. (2013) Ensaio clínico randomizado duplo cego controlado por placebo	N = 54 Dose/tipo = 1 cápsula contendo 7 linhagens viáveis e liofilizadas de <i>Lactobacillus acidophilus</i> (2×10^9 UFC), <i>L. casei</i> (7×10^9 UFC), <i>Lactobacillus rhamnosus</i> ($1,5 \times 10^9$ UFC), <i>Lactobacillus bulgaricus</i> (2×10^8 UFC), <i>Bifidobacterium breve</i> (2×10^{10} UFC), <i>Bifidobacterium longum</i> (7×10^9 CFU), <i>Streptococcus thermophilus</i> ($1,5 \times 10^9$ CFU) e 100 mg de FOS com lactose como substância transportadora. O placebo consistia na mesma	Determinar os efeitos dos suplementos probióticos multi-espécies em perfis metabólicos, PCR-us e estresse oxidativo em pacientes diabéticos.	Perfil glicêmico: <ul style="list-style-type: none"> - Glicemia em jejum: consumo de probióticos impediu aumento no grupo intervenção, enquanto houve um aumento significativo no grupo placebo ($p=0,002$). - HOMA-IR: aumento significativo dentro do grupo probiótico ($p=0,02$) e do placebo ($0,001$). HOMA-IR do grupo placebo foi significativamente maior do que o do probiótico ($p=0,03$). Perfil lipídico: <ul style="list-style-type: none"> - Aumento significativo no LDL e redução significativa no HDL dentro dos dois grupos ($p<0,05$). Marcadores inflamatórios: <ul style="list-style-type: none"> - PCR-us: redução significativa no grupo probiótico em relação ao placebo ($p=0,02$). Perfil antioxidante:

AUTORES/ TIPO DE ESTUDO	DESCRIÇÃO DA AMOSTRA	OBJETIVOS	RESULTADOS
	substância, porém sem as bactérias. Duração = 8 semanas		<ul style="list-style-type: none"> - GSH: aumento significativo no grupo probiótico em relação ao placebo (p=0,02). - TAC: aumento significativo dentro do grupo placebo (p=0,02) e tendência à elevação no grupo probiótico (p=0,06), porém sem diferenças significativas entre os grupos.
2.Feizollahzadeh et al. (2017) Ensaio clínico duplo-cego randomizado controlado por placebo	N = 48 Dose/tipo = 200ml/dia de leite de soja contendo 2x 10 ⁷ CFU de <i>Lactobacillus plantarum</i> ou apenas leite de soja (placebo). Duração = 8 semanas	Encontrar uma cepa probiótica com efeito anti-inflamatório e mecanismos moleculares reveladores por trás dos efeitos benéficos do consumo deste probiótico no DM2.	<p>Perfil lipídico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aumento significativo do HDL (p=0,01) e redução significativa do LDL (p=0,02) dentro do grupo probiótico e na comparação com o grupo placebo (p=0,007; p=0,01).
3.Firouzi et al. (2017) Ensaio clínico duplo-cego randomizado controlado por placebo	N = 136 Dose/tipo: sachês contendo 3x10 ¹⁰ de seis linhagens viáveis de preparação de cepas: três linhagens do gênero <i>Lactobacillus (acidophilus, casei e lactis)</i> e três linhagens do gênero <i>Bifidobacterium (bifidum, longum e</i>	Investigar o efeito da suplementação o com multi-cepas probióticas no controle glicêmico e em outros desfechos relacionados em indivíduos com diabetes tipo 2 (marcadores inflamatórios, pressão arterial, perfil lipídico e	<p>Controle glicêmico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HbA1c: redução significativa entre os grupos (p<0,05). - Insulina em jejum: redução significativa dentro do grupo probiótico (p=0,05) e entre os grupos (p<0,05). - HOMA-IR: aumento significativo no grupo placebo (0,05). <p>Antropometria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CC (mulheres): redução significativa dentro do grupo probiótico (p=0,04).

AUTORES/ TIPO DE ESTUDO	DESCRIÇÃO DA AMOSTRA	OBJETIVOS	RESULTADOS
	<i>infantis</i>) placebo. Duração = 12 semanas	ou status antropométrico)	<p>Amostras fecais:</p> <ul style="list-style-type: none"> - UFC de <i>Bifidobacterium spp</i>: aumento significativo dentro do grupo probiótico (<0,05) e na comparação entre os grupos (p<0,05). - UFC de <i>Lactobacillus spp</i>. aumento significativo dentro do grupo probiótico (<0,05) e na comparação entre os grupos (p<0,05). <p>Pressão arterial:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pressão sistólica: redução significativa dentro do grupo probiótico (p=0,02).
4.Hsieh et al. (2018) Ensaio clínico duplo-cego, randomizado, controlado por placebo	N = 74 Dose/tipo = cápsulas contendo 4 x 10 ⁹ UFC <i>Lactobacillus reuteri</i> ADR-1 vivo (n=25) ou 2 x 10 ¹⁰ UFC de células de <i>Lactobacillus reuteri</i> ADR-3 morto pelo calor (n=25) ou placebo (n=24) Duração = 36 semanas (24 de intervenção e 12 de acompanhamento pós-intervenção)	Investigar o potencial benéfico do consumo de <i>Lactobacillus reuteri</i> ADR-1 e ADR3 em indivíduos diabéticos.	<p>Controle glicêmico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HbA1c: redução significativa no grupo ADR-1 em relação ao placebo nas visitas de 3 (p=0,032), 6 (p=0,02) e 9 meses (p=0,028). <p>Perfil lipídico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Colesterol: redução significativa no grupo ADR-1 em relação ao placebo na visita de 3 meses (p=0,04). <p>Marcadores inflamatórios</p> <ul style="list-style-type: none"> - IL-1β: redução significativa no grupo ADR-3 na visita de 6 meses (p=0,018). <p>Amostras fecais:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Lactobacillus reuteri</i>: aumento significativo no grupo ADR-1 em comparação ao placebo (p=0,017) e ao ADR-3 (p=0,022). - <i>Bifidobacterium</i>: aumento significativo no grupo ADR-3 (p=0,049) em relação ao ADR-1.

AUTORES/ TIPO DE ESTUDO	DESCRIÇÃO DA AMOSTRA	OBJETIVOS	RESULTADOS
			<ul style="list-style-type: none"> - A alteração nos níveis de HbA1c foi significativamente relacionada de modo negativo com a regulação positiva de <i>Lactobacillus reuteri</i> total ($p=0,025$) ou <i>Lactobacillus spp.</i> ($p=0,044$). - Nos pacientes que consumiram probióticos houve uma correlação significativamente positiva entre os níveis de <i>Lactobacillus reuteri</i> total e <i>Lactobacillus spp</i> ($p=0,003$). - O nível de <i>Lactobacillus spp.</i> foi significativa e positivamente correlacionado com o nível de <i>Bifidobacterium spp.</i> nos participantes que consumiram probióticos ($p=0,022$). - Nos participantes com regulação positiva de <i>Lactobacillus reuteri</i>, o nível de <i>Lactobacillus spp.</i> foi significativa e positivamente correlacionado com <i>Bifidobacterium spp.</i> ($p=0,005$) e houve uma correlação negativa com o nível de Bacteroidetes ($p=0,056$). - No grupo que consumiu ADR-1 com regulação positiva nos níveis de <i>Lactobacillus reuteri</i>, o nível de <i>Lactobacillus spp.</i> foi significativa e positivamente relacionado com <i>Bifidobacterium spp.</i> ($p=0,02$) e foi significativa e negativamente relacionado com Bacteroidetes ($p=0,023$). - No grupo que consumiu ADR-3 com regulação positiva dos níveis de <i>Lactobacillus reuteri</i> houve uma correlação significativa e positiva entre Firmicutes e <i>Lactobacillus reuteri</i> ($p=0,015$).
			Pressão arterial
			<ul style="list-style-type: none"> - Redução significativa da pressão sistólica ($p=0,024$) e

AUTORES/ TIPO DE ESTUDO	DESCRIÇÃO DA AMOSTRA	OBJETIVOS	RESULTADOS
5.Khalili <i>et al.</i> (2019) Ensaio clínico randomizado controlado por placebo	N = 40 Dose/tipo = 1 cápsula diariamente contendo 10 ⁸ UFC de <i>Lactobacillus casei</i> ou 1 cápsula de placebo contendo maltodextrina Duração = 8 semanas	Investigar os efeitos da suplementação de probióticos na resposta glicêmica e nos níveis de Sirtuína-1 e Fetuína-A em pacientes com DM2.	<p>da pressão média (p=0,025) na visita de 6 meses.</p> <p>Controle glicêmico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Glicemia em jejum: reduziu significativamente no grupo probiótico tanto em relação ao início da intervenção (p=0,002) como em relação ao grupo placebo (p=0,013). - Insulina: reduziu significativamente no grupo probiótico tanto em relação ao início da intervenção (p=0,035) como em relação ao grupo placebo (p=0,028). - HOMA-IR: reduziu significativamente no grupo probiótico (p=0,001) tanto em relação ao início da intervenção como em relação ao grupo placebo (p=0,007). - Sirtuína-1: aumentou significativamente no grupo probiótico tanto em relação ao início da intervenção (p=0,006) como em relação ao grupo placebo (p=0,04). - Fetuína-A: reduziu significativamente no grupo probiótico tanto em relação ao início da intervenção (p=0,008) como em relação ao grupo placebo (p=0,023). <p>Antropometria</p> <ul style="list-style-type: none"> - Peso, IMC, CC: reduziram significativamente no grupo probiótico tanto em relação ao início da intervenção (p=0,001 nos três parâmetros) como em relação ao grupo placebo (p<0,001, p<0,001 e p=0,029, respectivamente).

AUTORES/ TIPO DE ESTUDO	DESCRIÇÃO DA AMOSTRA	OBJETIVOS	RESULTADOS
6.Kobyliak et al. (2018)	<p>N = 53</p> <p>Dose/tipo = sachê com 10g de multiprobiótico <i>Symbiter</i> (biomassa concentrada de 14 probióticos dos gêneros <i>Bifidobacterium</i>, <i>Lactobacillus</i>, <i>Lactococcus</i>, <i>Propionibacterium</i>) ou placebo</p> <p>Duração = 8 semanas</p>	<p>O objetivo principal foi investigar o efeito da suplementação na resistência à insulina. Os objetivos secundários foram investigar os efeitos sobre outros parâmetros relacionados ao controle glicêmico, variáveis antropomórficas e citocinas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - RCQ: redução significativa dentro do grupo probiótico (p=0,001) <p>Ingestão alimentar</p> <ul style="list-style-type: none"> - Total de KCAL, CHO, PTN e LIP reduziu significativamente no grupo probiótico tanto em relação ao início da intervenção (p=0,003, p<0,01, p=0,001 e p<0,001, respectivamente) como em relação ao grupo placebo (p=0,001, p=0,002, p<0,001, p=0,009). <p>Controle glicêmico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HOMA-IR: redução significativa no grupo probiótico (p=0,047). - HbA1c: redução significativa nos pacientes que tiveram HOMA-IR reduzido (p=.0,022) em relação aos que não tiveram alteração no HOMA-IR. <p>Marcadores inflamatórios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TNF-α: redução significativa dentro do grupo probiótico (p<0,001) e na comparação com o grupo placebo (p=0,014). - IL-1β: redução significativa dentro do grupo probiótico (p=0,001) e na comparação com o grupo placebo (p=0,035). - IL-6: redução significativa dentro do grupo probiótico (p=0,027). - IL-8: redução significativa dentro do grupo probiótico (p=0,001) e do grupo placebo (p=0.03).

AUTORES/ TIPO DE ESTUDO	DESCRIÇÃO DA AMOSTRA	OBJETIVOS	RESULTADOS
			Antropometria: <ul style="list-style-type: none"> - IMC: redução significativa dentro do grupo probiótico (p=0,027). - Peso: redução significativa dentro do grupo probiótico (p=0,002). - CC: redução significativa dentro do grupo probiótico (p=0,001) e na comparação com o grupo placebo (p=0,032).
7.Madempudi et al. (2019) Ensaio clínico duplo-cego randomizado controlado por placebo	N = 79 Dose/tipo = 2x/dia cápsulas probióticas UB0316 multi-cepa (<i>Lactobacillus salivarius</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> e <i>Bifidobacterium coagulans</i> , 3x10 ¹⁰ UFC, e FOS, 100 mg) ou cápsulas de placebo contendo excipiente maltodextrina. Duração = 12 semanas	Avaliar a eficácia do probiótico multi-cepas UB0316 na HbA1c e níveis de glicose sanguínea, HOMA-IR, peso, perfil lipídico e qualidade de vida de indivíduos com DM2.	Controle glicêmico: <ul style="list-style-type: none"> - HbA1c: redução significativa dentro do grupo probiótico (p=0,01) e na comparação com o grupo placebo (p<0,001). - Glicose em jejum: redução significativa dentro do grupo probiótico (p=0,015) e na comparação com o grupo placebo (p=0,016). Antropometria: <ul style="list-style-type: none"> - Peso: redução significativa no grupo probiótico em relação ao placebo (p<0,001). Qualidade de vida <ul style="list-style-type: none"> - Escore total (relacionado aos parâmetros: saúde física, resistência física, saúde geral, satisfação com o tratamento, sintomas corporais, saúde emocional/mental, satisfação com a dieta, preocupações financeiras: melhora significativa no grupo probiótico em relação ao placebo (p=0.005).
8.Mobini et al. (2017)	N = 46 Dose/tipo = sachê em pó contendo	Principal: investigar o efeito da suplementação	Controle glicêmico:

AUTORES/ TIPO DE ESTUDO	DESCRIÇÃO DA AMOSTRA	OBJETIVOS	RESULTADOS
Ensaio clínico duplo-cego randomizado controlado por placebo	10 ⁸ UFC/dia (baixa dose) ou 10 ¹⁰ UFC/dia (alta dose) de <i>Lactobacillus reuteri</i> ou placebo com conteúdo levemente adoçado Duração = 12 semanas	o na HbA1c. Os objetivos secundários foram investigar os efeitos em outros marcadores metabólicos e avaliar se houve alterações associadas à microbiota e aos ácidos biliares séricos.	- ISI: aumento significativo no grupo que recebeu a maior dose de probióticos (p<0,05). Antropometria: - Peso: aumento significativo no grupo que recebeu a menor dose de probióticos (p<0,05). Amostras fecais: - <i>Lactobacillus reuteri</i> : níveis significativamente maiores nos participantes que receberam probiótico em comparação ao placebo (p<0,01), com tendência ao aumento nos grupos que receberam doses maiores. Análise post-hoc: pacientes divididos em respondedores (aqueles que tiveram aumento no ISI) e não respondedores (os que não tiveram aumento) - HbA1c: redução significativa nos respondedores (p<0,05).
9.Mohamadshahi et al. (2014) Ensaio clínico randomizado, duplo cego	N = 44 Dose/tipo = 300g de iogurte probiótico contendo <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> e <i>Lactobacillus acidophilus</i> ou 300g de iogurte convencional contendo <i>Lactobacillus bulgaricus</i> e <i>Streptococcus thermophilus</i> .	Comparar o efeito do iogurte probiótico e convencional nos marcadores inflamatórios em pacientes com DM2.	Controle glicêmico: - HbA1c: redução significativa dentro do grupo probiótico (p=0,03) e na comparação com o placebo (p=0,03). Marcadores inflamatórios: - TNF-α: redução significativa dentro do grupo probiótico (p=0,04) e na comparação com o placebo (p=0,047).

AUTORES/ TIPO DE ESTUDO	DESCRIÇÃO DA AMOSTRA	OBJETIVOS	RESULTADOS
	Duração = 8 semanas		
10.Ostradahimi et al. (2015) Ensaio clínico randomizado duplo cego	N= 60 Dose/tipo = 600ml de leite fermentado (<i>kefir</i>) contendo <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Bifidobacterium lactis</i> ou 600ml de leite fermentado (<i>kefir</i>) convencional. Duração = 8 semanas	Determinar o efeito do leite fermentado probiótico (<i>kefir</i>) no controle da glicose e do perfil lipídico em pacientes com DM2.	Controle glicêmico: - Glicemia em jejum: redução significativa no grupo probiótico em relação ao placebo (p=0,03). - HbA1c: redução significativa no grupo probiótico (p=0,001) e na comparação com o grupo placebo (p=0,02).
11.Razmpoosh et al. (2018) Ensaio clínico duplo-cego, randomizado, controlado por placebo	N = 68 Dose/tipo = 2 cápsulas diárias contendo 7 cepas viáveis e liofilizadas de <i>Lactobacillus acidophilus</i> (2 × 10 ⁹), <i>Lactobacillus casei</i> (7 × 10 ⁹ UFC), <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (1,5 × 10 ⁹ UFC), <i>Lactobacillus bulgaricus</i> (2 × 10 ⁸ UFC), <i>Bifidobacterium breve</i> (3 × 10 ¹⁰ UFC), <i>Bifidobacterium longum</i> (7 × 10 ⁹ UFC), <i>Streptococcus thermophilus</i> (1,5 × 10 ⁹ UFC) e 100 mg de FOS com lactose como substância	Investigar o efeito dos probióticos multi-cepas sobre a glicose plasmática em jejum, a insulina plasmática e o perfil lipídico em pacientes com DM2.	Controle glicêmico: - Glicemia em jejum: redução significativa dentro do grupo probiótico (p=0,001). Perfil lipídico: - HDL: Aumento significativo do dentro do grupo probiótico (p=0,002).

AUTORES/ TIPO DE ESTUDO	DESCRIÇÃO DA AMOSTRA	OBJETIVOS	RESULTADOS
	<p>transportadora ou 2 cápsulas contendo FOS e estearato de magnésio para o grupo placebo</p> <p>Duração = 6 semanas</p>		
<p>12.Tonucci et al. (2015)</p> <p>Ensaio clínico duplo-cego randomizado controlado por placebo</p>	<p>N = 50</p> <p>Dose/tipo = 120g/dia de leite de cabra fermentado contendo 10⁹ UFC de <i>Lactobacillus acidophilus</i> e 10⁹ UFC de <i>Bifidobacterium lactis</i> ou leite fermentado contendo <i>Streptococcus termophilus</i> (grupo placebo)</p> <p>Duração = 6 semanas</p>	<p>Investigar a eficácia da ingestão do leite de cabra fermentado contendo <i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5 e <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12 no controle glicêmico, perfil lipídico, inflamação, estresse oxidativo e ácidos graxos de cadeia curta em indivíduos diabéticos.</p>	<p>Controle glicêmico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Frutosamina: redução significativa no grupo probiótico (p=0,04). - HbA1C: redução significativa entre os grupos (p=0,02). <p>Perfil lipídico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CT: aumento significativo no grupo placebo (p=0,01) e redução significativa na comparação entre os grupos (p=0,04). - LDL: aumento significativo no grupo placebo (p=0,04) e redução significativa na comparação entre os grupos (p=0,03). <p>Marcadores inflamatórios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TNF-α: redução significativa no grupo probiótico (p=0,04) e no grupo placebo (p=0,02). - Resistina: redução significativa no grupo probiótico (p=0,006) e no grupo placebo (p=0,001). - IL-10: redução significativa no grupo placebo (p=0,001). <p>Amostras fecais:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ácido acético: aumento significativo no grupo probiótico (p=0,005) e no grupo placebo (p=0,006).

(conclusão)

CC = circunferência da cintura, CHO = carboidratos, CT = colesterol total, DM2 = Diabetes *Mellitus* tipo 2, FOS = frutooligossacarídeo, GSH = glutatona reduzida, HbA1C: hemoglobina glicada, HDL = *high density lipoprotein*, HOMA-IR = índice de resistência insulínica, IL-1 β : interleucina 1 beta, IL-6 = interleucina 6, IL-8 = interleucina 8, IL-10 = interleucina 10, IMC = índice de massa corporal, ISI = índice de sensibilidade à insulina, KCAL = quilocalorias, LDL = *low density lipoprotein*, LIP = lipídeos, PCR-us: proteína C-reativa, PTN = proteínas, RCQ = razão cintura-quadril, Spp. = subespécies, TAC = *total antioxidante capacity*, TNF- α : fator de necrose tumoral-alfa, UFC = unidade formadora de colônia.

Tabela 2 – comparação dos resultados

Resultado/ensaio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Melhorou controle glicêmico			x	x	x	x	x		x	X	x	x
Melhorou sensibilidade à insulina			x		x	x		x				
Melhorou perfil lipídico		x		x							x	x
Melhorou inflamação	x			x		x			x			x
Melhorou função antioxidante	x											
Melhorou amostras fecais			x	x				x				
Melhorou antropometria			x		x	x	x					
Melhorou outros parâmetros			x	x	x		x					
			P.A.	P.A.	I.A.		Q.V.					

I.A.: ingestão alimentar P.A.: pressão arterial, Q.V.: qualidade de vida.

Tabela 3 – comparação dos gêneros e espécies utilizados

Gênero e espécie /ensaio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
L. Acidophilus	x		x			x	x		x	x	x	x
L. Casei	x		x		x		x			x	x	
L. Rhamnosus	x										x	
L. Bulgaricus	x								x		x	
L. Plantarum		x					x					
L. Lactis			x									
L. Reuteri				x				x				
L. Salivarius							x					
B. Breve	x					x	x				x	
B. Bifidum			x									
B. infantis			x									
B. coagulans							x					
B. Longum	x		x								x	
B. lactis									x	x		x
Streptococcus thermophilus	x								x	x	x	
Lactococcus						x						
Propionibacterium						x						

B.: *Bifidobacterium*, L.: *Lactobacillus*

Tabela 4 – comparação do conteúdo dos probióticos e simbióticos

Conteúdo/ensaio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Lactobacillus		x		x	x			x				
Lactobacillus + Bifidobacterium			x				x					x
Lactobacillus + Bifidobacterium e outros	x					x			x	x	x	
FOS	x						x				x	

FOS: frutooligossacarídeos

Tabela 5 – comparação dos veículos utilizados

Veículo/ensaio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Cápsulas	x			x	x		x				x	
Sachê			x			x		x				
Leite		x								x		x
logurte									x			

Tabela 6 – comparação do tempo de intervenção

Tempo/ensaio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
6 semanas											x	x
8 semanas	x	x			x	x			x	x		
12 semanas			x				x	x				
24 semanas				x								

Tabela 7 – comparação das doses utilizadas

Dose/ensaio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
>100bi						x						
30-50bi	x										x	
20-30 bi			x	x			x					
1-10bi				x				x				x
Até 100mi					x			x				
Até 50mi										x		
Até 20mi		x								x		
Até 5mi									x			

Probióticos e o controle glicêmico

Investigar o potencial benéfico dos probióticos e determinar o impacto da sua utilização no controle glicêmico foi o principal desfecho pretendido pela maioria dos ensaios clínicos analisados.

Em relação aos níveis de glicemia em jejum, o uso de probióticos nos ensaios de Khalili *et al.* (2019), Madempudi *et al.* (2019) e Ostradahimi *et al.* (2015) resultou em uma redução significativa nos grupos de intervenção em comparação aos que receberam placebo ($p=0,013$, $p=0,016$ e $p=0,03$, respectivamente).

Embora não tenha havido redução significativa entre os grupos, Razmpoosh *et al.* (2019) obtiveram, com o uso de probióticos, uma redução significativa da glicemia ($p=0,001$) no final da intervenção em relação aos níveis iniciais. No ensaio de Asemi *et al.* (2013) concluiu-se que o consumo de probióticos impediu o aumento da glicemia em jejum, enquanto houve um aumento significativo no grupo placebo ($p=0,002$).

Dos doze estudos analisados, oito apresentaram redução dos níveis de HbA1c com o uso dos probióticos. No estudo de Hsieh *et al.* (2018), que dividiu os participantes que receberam probióticos em um grupo com uma dose de 4×10^9 de *L. Reuteri* vivo e outro com 2×10^{10} de células de *L. Reuteri* morto pelo calor, apenas o primeiro grupo teve uma redução significativa na HbA1c em comparação ao placebo nas 3 visitas realizadas ($p=0,03$, $p=0,02$ e $p=0,028$, respectivamente), sendo que a 3ª ocorreu 3 meses após o fim da intervenção, mostrando a capacidade dos probióticos de manter os níveis de HbA1c reduzidos não apenas durante o tratamento, mas também após.

Além da diferença significativa da HbA1c entre os grupos no final da intervenção, Tonucci *et al.* (2015) também apresentaram uma redução dos níveis de frutossamina dentro do grupo que utilizou probióticos ($p=0,04$).

Apesar de alguns estudos (Hsieh *et al.*, 2018, Madempudi *et al.*, 2019, Razmpoosh *et al.*, 2018, Tonucci *et al.*, 2015) não terem resultado em alterações significativas nos níveis de insulina em jejum e no índice HOMA-IR, outros apresentaram uma melhora da sensibilidade à insulina com o uso de probióticos, como Mobini *et al.*, 2017, que tiveram um aumento significativo ($p<0,05$) do índice de

sensibilidade à insulina (ISI), além de Firouzi *et al.* (2017) e Khalili *et al.* (2019), que tiveram uma redução significativa dos níveis de insulina em jejum em comparação ao placebo ($p < 0,05$ e $p = 0,028$, respectivamente).

Os participantes que fizeram a suplementação nos ensaios de Khalili *et al.* (2019) e Kobyliak *et al.* (2018) tiveram uma redução significativa do HOMA-IR no grupo que consumiu probióticos ($p = 0,001$ e $p = 0,047$, respectivamente). Ambos foram realizados por 8 semanas, mas enquanto o primeiro tinha apenas *Lactobacillus* na composição, o segundo possuía uma combinação de *Lactobacillus* com cepas de *Bifidobacterium*, *Lactococcus* e *Propionibacterium*. O resultado de Asemi *et al.* (2013) mostrou um aumento significativo do HOMA-IR dentro dos dois grupos, porém com aumento significativamente maior no placebo ($p = 0,03$).

Além dos parâmetros já citados, Khalili *et al.* (2019) utilizaram também a Sirtuína-1 e a Fetuína-A na análise do perfil glicêmico, já que eles estão relacionados ao aumento (SUN *et al.*, 2007) e à redução (BARROS, 2019) da sensibilidade à insulina, respectivamente. Os resultados foram positivos após a intervenção. Enquanto o nível de Sirtuína-1 aumentou significativamente dentro do grupo probiótico ($p = 0,006$) e na comparação com o placebo ($p = 0,04$), a Fetuína-A sofreu redução significativa dentro do grupo ($p = 0,008$) e em relação ao placebo ($p = 0,023$). Não é possível saber se outros estudos também tiveram esses resultados, já que este foi o único a medir esse parâmetro.

Dentro deste contexto, observou-se que todos os ensaios que apresentaram melhora no controle glicêmico e insulinêmico possuíam *Lactobacillus Acidophilus*, *Casei* ou *Reuteri*, individualmente ou combinados dentro da composição. Algumas das intervenções que surtiram efeito na glicemia em jejum foram feitas com simbióticos, que continham, além dos probióticos, FOS, o que pode ter contribuído com este resultado. Em relação ao tempo, observou-se resultados benéficos tanto nas intervenções mais curtas (6 semanas) quanto na mais longa (24 semanas).

Probióticos e o perfil lipídico

Os marcadores do perfil lipídico foram medidos em vários dos ensaios analisados e apresentaram resultados controversos.

Os participantes que utilizaram o leite de soja enriquecido com *L. Plantarum* no ensaio conduzido por Feizollahdzadeh *et al.* (2017) tiveram aumento significativo do HDL e redução significativa do LDL dentro do grupo probiótico ($p=0,01$, $p=0,02$, respectivamente) e na comparação com o grupo placebo ($p=0,007$, $p=0,01$, respectivamente). Achado semelhante também foi encontrado por Razmpoosh *et al.* (2018), com um aumento significativo do HDL dentro do grupo que fez uso de probióticos ($p=0,002$).

Embora no ensaio de Tonucci *et al.* (2015) o LDL não tenha diminuído de forma significativa nos participantes que consumiram leite de cabra fermentado com probióticos, essa redução foi significativa ao comparar os dois grupos ($p=0,03$). Além disso, o grupo controle teve um aumento significativo deste marcador em relação ao início da intervenção ($p=0,04$). Os níveis de colesterol total aumentaram no grupo placebo ($p=0,01$), apresentando diferença significativa do grupo probiótico ($p=0,04$). O colesterol total também foi alterado no ensaio de Hsieh *et al.* (2018), reduzindo significativamente no grupo que recebeu cápsulas com *L. Reuteri* vivo ($p=0,04$) já na primeira visita, que ocorreu após 3 meses de intervenção. Outro ensaio que apresentou como resultado a redução do colesterol total foi o de Ostradahimi *et al.* (2015), embora não tenha sido significativa ($p=0,08$). Os dois últimos utilizaram *Lactobacillus* na composição, mas o segundo continha também *Bifidobacterium* e *Streptococcus*.

O uso de probióticos no ensaio de Asemi *et al.* (2013) não apenas não teve resultados positivos no perfil lipídico como também apresentou um aumento significativo no LDL e redução significativa no HDL ($<0,05$) nos dois grupos após as 8 semanas da intervenção. Essas alterações podem ter ocorrido devido ao aumento da ingestão calórica e das gorduras totais – saturadas e monoinsaturadas – e diminuição da ingestão de poli-insaturadas observado nos dois grupos durante a intervenção, embora não tenham sido significativas ($p>0,05$).

Dos ensaios que tiveram melhora no perfil lipídico, dois foram realizados em 6 semanas, mostrando que mesmo as intervenções mais curtas já podem apresentar resultados positivos, assim como foi observado no controle glicêmico. As doses utilizadas nos grupos de intervenção variaram entre 20 milhões e 50 bilhões de UFC. Todos utilizaram cepas de *Lactobacillus*, mas as espécies eram diferentes – exceto a

de *Acidophilus* que se repetiu na composição de dois destes ensaios. Entre os veículos utilizados, dois eram cápsulas e os outros dois, leite de soja e leite de cabra fermentado.

Perfil inflamatório e marcadores de estresse oxidativo

A hipótese de que os probióticos poderiam atuar na melhora do perfil anti-inflamatório e antioxidante também foi levantada por alguns autores, que fizeram a análise de determinados marcadores.

No ensaio de Asemi *et al.* (2013), em que o grupo intervenção recebeu cápsulas com 7 linhagens de bactérias probióticas, houve uma redução significativa da proteína C-reativa ($p=0,02$), resultado encontrado exclusivamente neste trabalho.

Hseih *et al.* (2018) conseguiram observar uma redução significativa nos níveis de IL-1 β ($p=0,018$) na 3^a visita, que ocorreu no final da intervenção. Essa redução ocorreu também no ensaio de Kobylak *et al.* (2019), tanto dentro do grupo probiótico ($p=0,001$) como na comparação intergrupos ($p=0,035$). Além desta, TNF- α , IL-6 e IL-8 também reduziram significativamente no grupo que consumiu o sachê multi probiótico ($p<0,001$, $p=0,027$ e $p=0,001$, respectivamente).

A redução de TNF- α também foi observada em outros dois ensaios (Mohamadshahi *et al.*, 2014, Tonucci *et al.*, 2015) nos participantes que consumiram probióticos ($p=0,04$ em ambos). Tonucci *et al.* (2015) observaram que, além da TNF- α , a resistina também reduziu no grupo probiótico ($p=0,006$) e na comparação intergrupos ($p=0,001$), e este resultado foi positivamente correlacionado com a redução da HbA1c. Ainda na análise dos marcadores inflamatórios, o grupo placebo apresentou uma redução significativa da IL-10 ($p=0,001$), citocina anti-inflamatória. Embora as quantidades de micro-organismos fossem bem diferentes, ambos tinham na composição *Lactobacillus Acidophilus* e *Bifidobacterium Lactis*.

Os resultados positivos foram observados nas intervenções feitas a partir de 6 semanas e, dentre esses, todos utilizaram *Lactobacillus* e quatro entre os cinco continham também *Bifidobacterium*.

Dos ensaios analisados, poucos avaliaram os marcadores de estresse oxidativo. Dentre eles, o único que apresentou alterações significativas foi o de Asemi *et al.* (2013), no qual os participantes que consumiram probióticos tiveram um aumento significativo da GSH na comparação intergrupos ($p=0,02$). Por outro lado, a capacidade antioxidante total (TAC) aumentou significativamente no grupo placebo ($p=0,02$) enquanto no grupo probiótico houve apenas uma tendência à elevação ($p=0,06$), sendo que ao final da intervenção não houve diferenças significativas entre os grupos. Esse ensaio foi o único a utilizar linhagens liofilizadas de bactérias.

Antropometria

As medidas antropométricas avaliadas incluíram altura, peso, índice de massa corporal (IMC), gordura corporal (GC), circunferência da cintura (CC), circunferência do quadril (CQ) e razão cintura quadril (RCQ).

No ensaio de Khalili *et al.* (2019) houve uma redução significativa de peso, IMC e CC com o uso de probióticos em comparação ao placebo ($p<0,001$, $p<0,001$ e $p=0,029$, respectivamente), além de uma redução significativa na RCQ dentro do grupo probiótico ($p=0,001$). No fim da intervenção também foi observado que o grupo que fez a ingestão das cápsulas contendo probióticos apresentou uma redução significativa na ingestão de calorias e de macronutrientes – carboidratos, proteínas e lipídeos, tanto em relação ao início da intervenção ($p=0,003$, $p<0,01$, $p=0,001$ e $p<0,001$, respectivamente) como em relação ao grupo placebo ($p=0,001$, $p=0,002$, $p<0,001$, $p=0,009$, respectivamente).

O peso, IMC e CC dos participantes do ensaio de Kobyliak *et al.* (2018) também reduziram significativamente dentro do grupo probiótico ($p=0,002$, $0,0027$ e $p=0,001$) e a CC apresentou redução também em relação ao grupo placebo ($p=0,03$). A CC das mulheres que consumiram probióticos no ensaio de Firouzi *et al.* (2016) também reduziu significativamente na análise intragrupo ($p=0,04$). Micro-organismos do gênero *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* faziam parte do conteúdo dos sachês destes dois ensaios, sendo que o primeiro tinha, além das mencionadas, *Lactococcus* e *Propionibacterium*.

Um resultado positivo também foi encontrado em Madempudi *et al.* (2019), que tiveram uma redução significativa de peso no grupo que consumiu cápsulas

probióticas comparado aos que fizeram a ingestão de placebo ($p < 0,001$). A dose utilizada neste caso foi de 3×10^{10} UFC de cápsulas probióticas multi-cepas duas vezes ao dia. Mobini *et al.* (2017), que dividiram os grupos que receberam probióticos em baixa (10^8 UFC/dia) ou alta dose (10^{10} UFC/dia), tiveram um aumento significativo de peso no grupo que recebeu a menor dose ($p < 0,05$).

Dentre os quatro ensaios com melhora nos parâmetros antropométricos, três possuíam *Lactobacillus Casei* na composição, sendo que um não especificou as espécies de *Lactobacillus* utilizadas. Todas essas intervenções tiveram uma duração mínima de 8 semanas e dose mínima de 100 milhões de UFC, sendo que os veículos alternaram entre sachês e cápsulas.

Amostras fecais

Amostras fecais dos participantes foram colhidas antes e depois da suplementação com probióticos.

No ensaio de Firouzi *et al.* (2017), no qual um dos grupos recebeu sachês contendo *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, a quantidade dessas bactérias nas amostras aumentou nos dois grupos no final da intervenção, porém de forma significativa apenas no grupo probiótico, comprovando a passagem bem sucedida do suplemento pelo TGI. O aumento ocorrido no grupo placebo pode ser justificado pela terapia nutricional médica recebida no início do processo, quando todos os participantes receberam a mesma recomendação com o objetivo de homogeneizar sua ingestão de alimentos. A prescrição foi feita de acordo com o peso e o nível de atividade física e consistiu em uma distribuição de macronutrientes em 45 a 60% de carboidratos, 15 a 20% de proteínas e 25 a 30% lipídios.

Os participantes do ensaio de Mobini *et al.* (2017) que receberam os sachês com altas doses tiveram níveis significativamente maiores de *L. Reuteri* nas amostras fecais em comparação ao grupo placebo ($p < 0,01$), com tendência ao aumento nos grupos que receberam doses maiores.

Hsieh *et al.* (2018) dividiram os participantes que receberam probióticos em dois grupos: ADR-1 (*L. Reuteri* vivo) e ADR-3 (*L. Reuteri* morto pelo calor). As amostras fecais do primeiro grupo tiveram um aumento significativo de bactérias em

comparação ao segundo ($p=0,022$) e ao grupo controlado por placebo ($p=0,017$). A quantidade de *Bifidobacterium* presente nas amostras aumentou no grupo ADR-3 em relação ao ADR-1 ($p=0,049$). Os níveis de *Lactobacillus spp.*, *A. muciniphila*, *Clostridium cluster*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* e a proporção de *Bacteroidetes/Firmicutes* não mostraram diferenças significativas entre o placebo e o grupo de consumo ADR-1 ou ADR-3. A redução de HbA1c foi observada apenas em indivíduos com um aumento superior a 8 vezes de *L. Reuteri* fecal. A análise de correlação foi ainda usada para identificar a relação entre alterações na microbiota e alterações de HbA1c. Os resultados encontrados sugerem que a redução na HbA1c é afetada pela regulação positiva nos níveis de *L. Reuteri* nos indivíduos com DM2 após o consumo de ADR-1 ou ADR-3 e que há uma diferença entre esses dois em termos de mudanças da microbiota intestinal que podem levar a diferentes desfechos na regulação da glicose sanguínea ou complicações relacionadas à doença.

Outros resultados

A pressão arterial aferida em alguns dos estudos também sofreu um impacto positivo com a utilização de probióticos. Firouzi *et al.* (2017) observaram uma redução significativa da pressão sistólica no grupo intervenção ($p=0,02$) e o mesmo ocorreu no ensaio de Hsieh *et al.* (2018) com os pacientes do grupo ADR-3 (suplementação com *L. Reuteri* morto pelo calor), que tiveram uma redução significativa da pressão sistólica (0,024) e da pressão média ($p=0,025$) no fim da intervenção. As congruências identificadas entre esses dois ensaios foram a presença de *Lactobacillus* (embora fossem de espécies diferentes e no segundo os micro-organismos estivessem inativados pelo calor) e as altas quantidades de cepas, que foram de 30 e 20 bilhões de UFC, respectivamente.

O ensaio conduzido por Madempudi *et al.* (2019) avaliou a qualidade de vida dos participantes por meio de sua percepção dos seguintes parâmetros: saúde física, resistência física, saúde geral, satisfação com o tratamento, sintomas corporais, saúde emocional/mental, satisfação com a dieta e preocupações financeiras. No score total que levou em conta todos estes fatores houve uma melhora significativa do grupo probiótico em relação ao placebo ($p=0,005$), corroborando com os outros resultados positivos já apresentados.

CONCLUSÃO

Apesar de nem todos os desfechos terem sido alcançados, todos os ensaios apresentaram algum efeito benéfico nos pacientes diabéticos que consumiram probióticos, sendo que intervenções a partir de seis semanas já mostraram resultados positivos. Pela falta de trabalhos baseados em intervenções superiores a doze semanas – apenas um dos artigos analisados fez uso de probióticos em um tempo maior –, recomenda-se que o tratamento não ultrapasse esse período. Dessa forma, sugere-se o uso dos probióticos por doze semanas dentro do período de um ano – sempre observando possíveis reações adversas –, com uma pausa de 6 meses para uma nova intervenção.

As espécies mais efetivas parecem ser as de *Lactobacillus Acidophilus*, *Casei* e *Reuteri*, visto que todos os ensaios que apresentaram melhora no controle glicêmico e insulinêmico possuíam alguma das três na composição, além de terem resultado também na melhora de outros parâmetros. Os resultados encontrados corroboram com achados antigos que apontam a eficácia da combinação entre *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*.

Os poucos casos de sintomas adversos relatados foram classificados como leves. Dentre eles foram reportadas flatulências, náuseas, um episódio diarreico rápido, constipação moderada e dor abdominal leve. Em um dos ensaios, alguns dos participantes apresentaram, além dos sintomas gastrointestinais, infecção, hipoglicemia, dor de cabeça e sintomas musculoesqueléticos, porém os casos ocorreram não só no grupo que consumiu probióticos, mas também nos que ingeriram os sachês com placebo.

Por fim, o uso dos probióticos foi considerado seguro, mas, com exceção de um, os ensaios tinham como limitação amostras pequenas e períodos curtos, sendo necessários novos estudos que expandam a intervenção para avaliar a segurança do uso da suplementação de probióticos em longo prazo e com mais indivíduos.

Neste cenário, conclui-se que a suplementação de probióticos pode ser uma terapia complementar interessante para os pacientes diabéticos. Porém, visto que ela não é acessível para a maior parte da população, cabe ao nutricionista incentivar o consumo de alimentos que contenham esses micro-organismos, como o iogurte e o

kefir, que podem ser produzidos em casa, sempre ressaltando a importância de boas condições higiênico-sanitárias e microbiológicas. Além disso, é fundamental que seja feita uma orientação nutricional adequada, baseada em alimentos ricos em fibras, vitaminas e minerais, que naturalmente irão melhorar a composição da microbiota intestinal e, conseqüentemente, melhorar a saúde de forma geral.

REFERÊNCIAS

ASEMI, Zatollah et al. Effect of multispecies probiotic supplements on metabolic profiles, hs-CRP, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes. **Annals of nutrition and metabolism**, v. 63, n. 1-2, p. 1-9, 2013.

BARROS, Layene Peixoto. O potencial diagnóstico da fetuina-A sérica como biomarcador para distúrbios metabólicos associados à esteatose hepática não-alcoólica. **Repositório Institucional Unesp. 2019**. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/183469>.

FEIZOLLAHZADEH, Sadegh et al. Effect of probiotic soy milk on serum levels of adiponectin, inflammatory mediators, lipid profile, and fasting blood glucose among patients with type II diabetes mellitus. **Probiotics and antimicrobial proteins**, v. 9, n. 1, p. 41-47, 2017.

FIROUZI, Somayyeh et al. Effect of multi-strain probiotics (multi-strain microbial cell preparation) on glycemic control and other diabetes-related outcomes in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. **European journal of nutrition**, v. 56, n. 4, p. 1535-1550, 2017.

FULLER, R. Probiotics in man and animals. **J. Appl. Bacteriol.**, Oxford, v.66, p.365-378, 1989.

GUARNER, Francisco et al. World gastroenterology organisation global guidelines: probiotics and prebiotics october 2011. **Journal of clinical gastroenterology**, v. 46, n. 6, p. 468-481, 2012.

HSIEH, Ming-Chia et al. The beneficial effects of *Lactobacillus reuteri* ADR-1 or ADR-3 consumption on type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 1-11, 2018.

KHALILI, Leila et al. 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**, v. 23, n. 1, p. 68, 2019.

KOBYLIAK, Nazarii et al. Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients: randomized clinical trial. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 12, n. 5, p. 617-624, 2018.

MADEMPUDI, Ratna Sudha et al. Efficacy of UB0316, a multi-strain probiotic formulation in patients with type 2 diabetes mellitus: A double blind, randomized, placebo controlled study. **PloS one**, v. 14, n. 11, p. e0225168, 2019.

MAHAN, L. Kathleen; ESCOTT-STUMP, Sylvia; RAYMOND JANICE, L. Krause. alimentos, nutrição e dietoterapia. **Roca**, v. 11, p. 162, 2011.

MOBINI, Reza et al. Metabolic effects of L actobacillus reuteri DSM 17938 in people with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 19, n. 4, p. 579-589, 2017.

MOFFA, Simona et al. The interplay between immune system and microbiota in diabetes. **Mediators of Inflammation**, v. 2019, 2019.

MOHAMADSHAH, Majid et al. Effects of probiotic yogurt consumption on inflammatory biomarkers in patients with type 2 diabetes. **BioImpacts: BI**, v. 4, n. 2, p. 83, 2014.

OSTADRAHIMI, Alireza et al. Effect of probiotic fermented milk (kefir) on glycemic control and lipid profile in type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. **Iranian journal of public health**, v. 44, n. 2, p. 228, 2015.

RAZMPOOSH, Elham et al. The effect of probiotic supplementation on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes: A randomized placebo controlled trial. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 13, n. 1, p. 175-182, 2019.

SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de diabetes. 2019-2020**. São Paulo: Clannad; 2019.

SUN, Cheng et al. SIRT1 improves insulin sensitivity under insulin-resistant conditions by repressing PTP1B. **Cell metabolism**, v. 6, n. 4, p. 307-319, 2007.

TONUCCI, Livia Bordalo et al. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Clinical nutrition**, v. 36, n. 1, p. 85-92, 2017.

VALLIANOU, Natalia G.; STRATIGOU, Theodora; TSAGARAKIS, Stylianos. Microbiome and diabetes: where are we now? **Diabetes research and clinical practice**, v. 146, p. 111-118, 2018.