

O efeito do uso de probióticos sobre glicemia de jejum, resistência à insulina e hemoglobina glicada em pessoas com *Diabetes mellitus* tipo 2: uma revisão de literatura

The effect of probiotic use on fasting glycemia, insulin resistance and glycated hemoglobin in people with type 2 *Diabetes mellitus*: a literature review

El efecto del uso de probióticos sobre la glucemia en ayunas, la resistencia a la insulina y la hemoglobina glicada en personas con *Diabetes mellitus* tipo 2: una revisión de la literatura

Recebido: 11/03/2022 | Revisado: 19/03/2022 | Aceito: 24/03/2022 | Publicado: 30/03/2022

Mariana Pimentel Gomes Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5201-3394>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: mariana_pimentelgomes@hotmail.com

Renata Cristina Machado Mendes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5160-8513>

Universidade Federal do Ceará, Brasil

E-mail: renatacristinamendes@gmail.com

Dayanna Magalhães dos Reis

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0213-0824>

Universidade Federal do Ceará, Brasil

E-mail: dayannamreis@gmail.com

Maria Yasmin Paz Teixeira Martins

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2054-6284>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: yasminpazteixeira@gmail.com

Resumo

O objetivo desse estudo é sumarizar as evidências da literatura acerca do efeito dos probióticos sobre o controle glicêmico em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura para responder à pergunta: “Quais as evidências sobre o uso de probióticos na redução de glicemia de jejum e/ou hemoglobina glicada e/ou resistência à insulina em pessoas com DM2?”. A busca foi realizada nas bases de dados *Medline-PubMed*, *Cochrane Library* e *Bireme* por meio de descritores combinados a partir dos operadores OR e AND. Incluiu-se ensaios clínicos randomizados realizados com humanos adultos com diagnóstico de DM2 e que avaliaram pelo menos um dos desfechos de interesse. A busca resultou em 207 artigos, dos quais 14 foram incluídos. A duração da intervenção variou de 6 semanas a 6 meses, o número de cepas de 1 a 14, a dose de diária de 10^6 a 10^{10} UFC. A maioria dos estudos incluiu *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. As espécies e cepas que mais apareceram foram *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium lactis* e *Streptococcus Thermophilus*. Sugere-se que o uso de probióticos possa ser uma estratégia para manejo do DM2, pois a maioria dos estudos revelou efeito positivo sobre pelo menos um dos parâmetros.

Palavras-chave: Probióticos; *Diabetes Mellitus* Tipo 2; Glicemia; Resistência à insulina; Hemoglobina glicada.

Abstract

The aim of this study is to summarize the evidence in the literature about the effect of probiotics on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). This is an integrative literature review to answer the question: “What is the evidence on the use of probiotics to reduce fasting glucose and/or glycated hemoglobin and/or insulin resistance in people with T2DM?”. The search was performed in the *Medline-PubMed*, *Cochrane Library* and *Bireme* databases using descriptors combined using the OR and AND operators. Randomized clinical trials performed with adult humans diagnosed with T2DM and which evaluated at least one of the outcomes of interest were included. The search resulted in 207 articles, of which 14 were included. The duration of the intervention ranged from 6 weeks to 6 months, the number of strains from 1 to 14, the daily dose from 10^6 to 10^{10} CFU. Most studies included *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*. The species and strains that appeared the most were *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium lactis* and *Streptococcus Thermophilus*. It is suggested that the use of probiotics may be a strategy for managing T2DM, as most studies have shown a positive effect on at least one of the parameters.

Keywords: Probiotics; Type 2 *Diabetes Mellitus*; Blood glucose; Insulin resistance; Glycated hemoglobin A.

Resumen

El objetivo de este estudio es resumir la evidencia en la literatura sobre el efecto de los probióticos en el control glucémico en pacientes con DM2. Esta es una revisión integrativa de la literatura para responder a la pregunta: “¿Cuál es la evidencia sobre el uso de probióticos para reducir la glucosa en ayunas y/o la hemoglobina glicosilada y/o la resistencia a la insulina en personas con DM2?”. La búsqueda se realizó en las bases de datos Medline-PubMed, Cochrane Library y Bireme utilizando descriptores combinados mediante los operadores OR y AND. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados realizados con humanos adultos diagnosticados de DM2 y que evaluaran al menos uno de los desenlaces de interés. La búsqueda resultó en 207 artículos, de los cuales se incluyeron 14. La duración de la intervención varió de 6 semanas a 6 meses, el número de cepas de 1 a 14, la dosis diaria de 106 a 1010 UFC. La mayoría de los estudios incluyeron *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Las especies y cepas que más aparecieron fueron *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium lactis* y *Streptococcus Thermophilus*. Se sugiere que el uso de probióticos puede ser una estrategia para el manejo de la DM2, ya que la mayoría de los estudios han demostrado un efecto positivo en al menos uno de los parámetros.

Palabras clave: Probióticos; *Diabetes Mellitus* Tipo 2; Glucosa en sangre; Resistencia a la insulina; Hemoglobina glicosilada.

1. Introdução

O *Diabetes Mellitus* (DM) é uma doença crônica que afeta milhões de pessoas mundialmente. A Federação Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation*, IDF), em 2017 estimou que no mundo, 8,8% das pessoas com idade entre 20 e 79 anos vivia com diabetes. Nesse contexto, estima-se que mais de 628,6 milhões de pessoas vivam com a condição em 2045. O Brasil encontra-se em quarto no lugar na relação dos 10 países com maior número de indivíduos com diabetes (*International Diabetes Federation*, 2017).

Dentre os tipos de DM, o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é responsável por 90 a 95% de todos os casos. De modo geral, é mais comum que a doença se desenvolva a partir da quarta década de vida (*American Diabetes Association*, 2019). Embora o acometimento de adolescentes e adultos jovens pelo DM2 esteja cada vez mais evidente (Telo, 2019). A etiologia é multifatorial, relacionando-se especialmente à resistência à ação da insulina e com o avançar da doença, também ao comprometimento da função das células beta pancreáticas e redução da produção insulínica. Dentre os fatores de risco, destacam-se a idade mais avançada, genética (histórico familiar da doença), obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia e fatores ambientais, como inatividade física e hábitos alimentares (*Sociedade Brasileira de Diabetes*, 2020).

Nesse sentido, considerando a magnitude do acometimento pelo DM2, grande é o interesse na identificação de opções de tratamento farmacológico e não farmacológico da doença. Os probióticos vêm sendo estudados e atualmente já foram identificados vários possíveis efeitos positivos do seu uso sobre a saúde, inclusive sobre o manejo do DM2. Os probióticos são micro-organismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, são capazes de promover benefícios à saúde (*FAO/WHO*, 2006), inclusive revelou-se que o consumo de probióticos pode aumentar a quantidade de bactérias benéficas a nível intestinal, reduzindo a permeabilidade intestinal ao lipopolissacarídeo (LPS), que é produzido por microrganismos intestinais não saudáveis e, dessa forma, atenuar a resposta inflamatória sistêmica, minimizando a resistência insulínica e o dano às células beta pancreáticas (Patterson et al., 2016).

Considerando a prevalência de DM2 no mundo, e evidências emergentes relacionando o microbioma intestinal e o desenvolvimento de doenças metabólicas, inclusive o diabetes, cresce o interesse por formas de modulação desse microbioma. Nesse contexto, a escassez de evidências e incertezas quanto a ação benéfica dos probióticos no manejo dessa condição, além do desconhecimento de quais cepas, doses e período de intervenção seriam mais eficazes, o estudo torna-se relevante no sentido de contribuir para a literatura científica acerca do tema, possivelmente, auxiliar o uso na prática clínica e otimizar o tratamento de pacientes com DM2.

Assim, a revisão tem por objetivo sumarizar as evidências da literatura científica acerca do efeito do uso de probióticos sobre a glicemia de jejum, resistência à insulina e hemoglobina glicada (HbA1c) em pacientes com DM2.

2. Metodologia

O estudo consiste em uma revisão integrativa que buscou responder a seguinte pergunta, elaborada com base na estratégia PICO: “Quais as evidências sobre o uso de probióticos na redução de glicemia e/ou resistência à insulina e/ou hemoglobina glicada em pacientes com DM2?”. A revisão de literatura proporciona o levantamento e sumarização dos principais estudos que abordam determinada temática, possibilitando uma melhor visualização das evidências e das lacunas presentes acerca do tema em questão. Nesse sentido, a presente revisão foi embasada e estruturada nas seguintes etapas: 1) definição do tema e estruturação da pergunta de pesquisa, 2) determinação dos critérios de inclusão e exclusão, 3) coleta dos dados, 4) análise dos estudos selecionados, 5) interpretação dos achados, e 6) exposição da síntese dos achados (Mendes et al., 2008; Botelho et al., 2011).

Os dados foram coletados em janeiro de 2022, e foram analisados todos os estudos publicados até o momento, que se enquadraram nos critérios de inclusão definidos, sem utilização de recorte temporal. Os critérios de inclusão para seleção dos estudos foram: a) estudos do tipo ensaio clínico randomizado em português ou inglês sem restrição de data; b) estudos realizados com seres humanos com idade a partir de 18 anos de ambos os sexos e com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2; c) estudos com intervenção baseada em uso de probióticos que descreveram cepa, dose e duração da intervenção; c) estudos com avaliação de desfechos de glicemia e/ou resistência à insulina e/ou hemoglobina glicada.

Foram excluídos do estudo artigos de revisão, carta ao editor, relato de experiência, artigos metodológicos, teses, dissertações, monografias, estudos realizados com mulheres gestantes, puérperas, crianças ou adultos que não apresentavam o diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, estudos que apresentavam intervenção baseada em prebióticos e/ou simbióticos, e estudos que não avaliaram nenhum dos desfechos de interesse.

Realizou-se uma busca eletrônica em três bases de dados (*Medline-PubMed, Cochrane Library e Bireme*). As buscas foram realizadas a partir dos descritores contidos no *Medical Subject Headings* (MeSH) ou Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) de acordo com a pergunta de pesquisa baseada no acrônimo PICO, e a combinação dos descritores foi realizada utilizando-se os operadores booleanos OR e AND (Quadro 1). “Type 2 diabetes” e “Diabetes mellitus tipo 2” para descrever a população, “Probiotic” e “Probióticos” para descrever a intervenção e “Blood glucose” e “Glicemia” e “Insulin resistance” e “Resistência à insulina” e “Glycated hemoglobin” e “Hemoglobina glicada” para descrever o desfecho.

Quadro 1. Descritores da pergunta de pesquisa baseada no acrônimo PICO.

Acrônimo	Descrição	Descritores
População	Indivíduos com idade \geq 18 anos com DM2	“type 2 diabetes mellitus”
		AND
Intervenção	Intervenção baseada no uso de probióticos	“probiotics”
		AND
Outcome (Desfecho)	Variáveis bioquímicas	“blood glucose” OR “insulin resistance” OR “glycated hemoglobin”

Fonte: Autores.

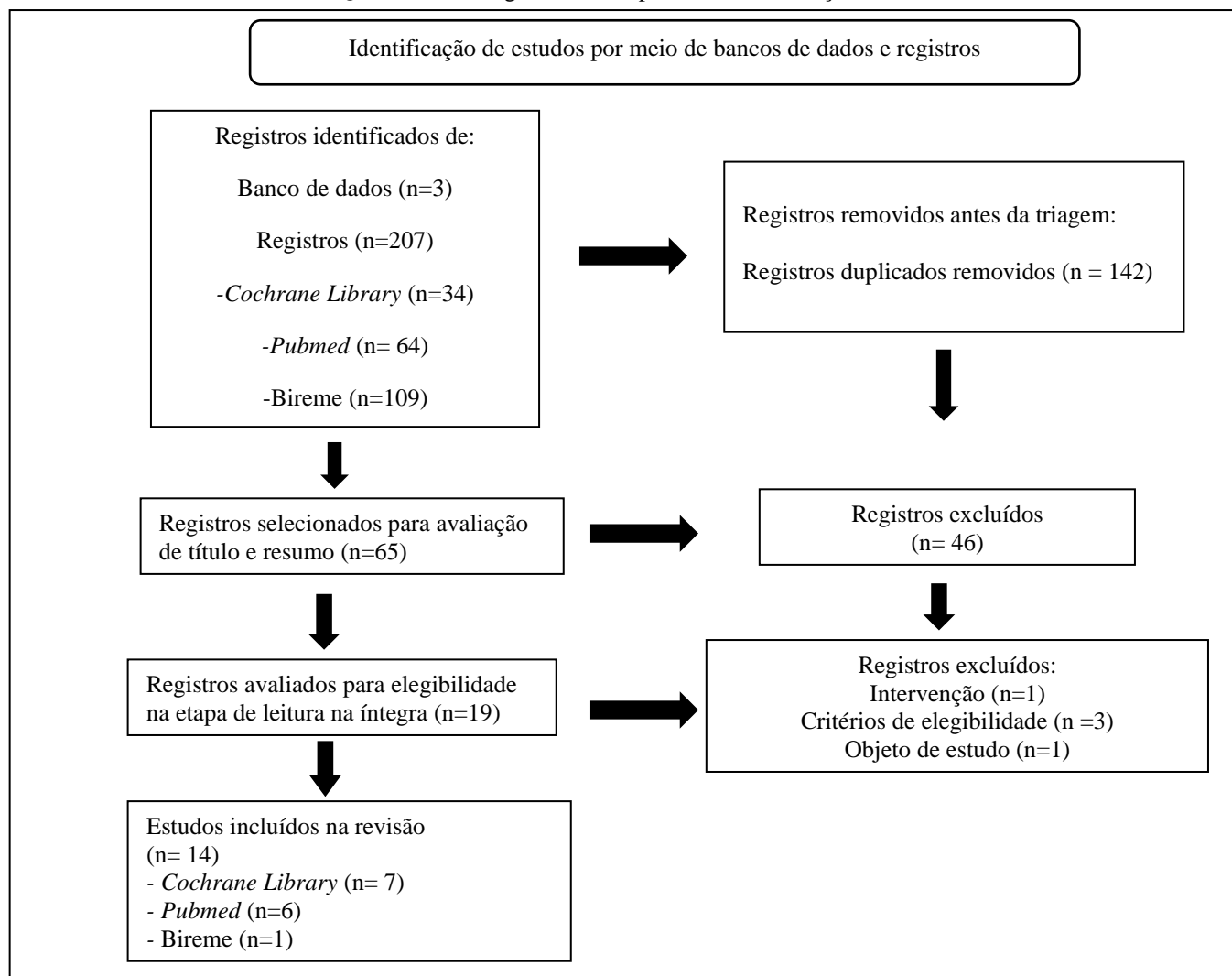
Realizou-se a seleção dos estudos e extração dos dados por meio de quatro etapas: 1ª etapa incluiu a identificação e exclusão de publicações duplicadas; 2ª etapa composta pela leitura de título e resumo dos artigos encontrados na busca; 3ª etapa incluiu a leitura na íntegra dos artigos selecionados na 2ª etapa; e 4ª etapa compreendeu a extração dos dados dos artigos incluídos. As publicações que não se enquadraram aos critérios de inclusão foram excluídas.

Os dados extraídos dos artigos na quarta etapa e tabulados em planilha do Excel® foram: autor/ano, base de dados, título, revista, país do estudo, objetivo, delineamento, desfechos de interesse, intervenção, randomização, característica da intervenção, amostra (n), sexos (%), faixa etária ou média de idade, descrição dos participantes, critérios de inclusão, critérios de exclusão, grupo caso (n°), grupo controle (n°), duração da intervenção, modo de entrega da intervenção, frequência, duração (min), resultados, limitações e conclusão. Os estudos incluídos na presente revisão foram analisados, sumarizados e apresentados de forma descritiva por meio de tabelas englobando suas principais características.

3. Resultados e Discussão

A busca nas bases de dados resultou em 207 referências, das quais 142 foram eliminadas por serem duplicatas. Após as fases de leitura de título/resumo e análise das referências na íntegra, foram excluídos aqueles que não atendiam aos critérios de inclusão (n=46), sendo a amostra final composta por 14 estudos (Quadro 2).

Quadro 2. Fluxograma das etapas de busca e seleção dos estudos.



Fonte: Autores baseado nas recomendações PRISMA.

Os 14 artigos incluídos nesta revisão, exibidos na Tabela 1, foram ensaios clínicos randomizados controlados por placebo, destes, 5 estudos foram realizados no Irã. Todos os estudos apresentaram amostras compostas por indivíduos de ambos os sexos, com diagnóstico de DM2 e idade variando entre 18 e 75 anos.

Tabela 1. Identificação dos artigos incluídos na presente revisão.

ARTIGO	AUTOR/ANO	TÍTULO	PERIÓDICO
A1	Asemi et al., 2013	Effect of Multispecies Probiotic Supplements on Metabolic Profiles, hs-CRP, and Oxidative Stress in Patients with Type 2 Diabetes	Annals of nutrition and metabolism
A2	Ejtahed et al., 2012	Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients	Nutrition
A3	Feizollahzadeh et al., 2016	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
A4	Firouzi et al., 2016	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
A5	Hsieh et al., 2018	The beneficial effects of Lactobacillus reuteri ADR-1 or ADR-3 consumption on type 2 diabetes mellitus: a randomized, doubleblinded, placebo-controlled trial	Scientific reports
A6	Jiang et al., 2021	Probiotics ameliorates glycemic control of patients with diabetic nephropathy: A randomized clinical study	Journal of Clinical Laboratory Analysis
A7	Khalili et al., 2018	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
A8	Kobyliak et al., 2010	Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients: randomized clinical trial	Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews
A9	Madempudi et al., 2019	Efficacy of UB0316, a multi-strain probiotic formulation in patients with type 2 diabetes mellitus: A double blind, randomized, placebo controlled study	Plos One
A10	Mobini et al., 2017	Metabolic effects of Lactobacillus reuteri DSM 17938 in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial	Diabetes, Obesity and Metabolism

A11	Razmpoosh et al., 2018	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
A12	Sabico et al., 2018	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
A13	Toejing et al., 2021	Influence of Lactobacillus paracasei HII01 Supplementation on Glycemia and Inflammatory Biomarkers in Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial	Foods
A14	Tonucci, et al., 2015	Clinical Application of Probiotics in Type 2 Diabetes Mellitus: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study	Clinical Nutrition

Fonte: Autores.

Considerando os desfechos avaliados, três estudos consideraram, além dos desfechos de interesse, desfechos relacionados a biomarcadores de estresse oxidativo (Asemi et al., 2013; Ejtahed et al., 2012; Tonucci, et al., 2015). Apenas um estudo considerou também como desfecho a função renal de pacientes com DM2 e nefropatia diabética (Jiang et al., 2021). Dentre os 14 estudos, cinco incluíram também como desfecho o perfil lipídico (Asemi et al., 2013; Feizollahzadeh et al., 2016; Madempudi et al., 2019; Tonucci, et al., 2015; Razmpoosh et al., 2018). Quatro estudos abordaram o status inflamatório também como desfecho (Feizollahzadeh et al., 2016; Toejing et al., 2021; Tonucci, et al., 2015; Kobyliak et al., 2010). Seis estudos incluíram também como desfecho parâmetros antropométricos (Firouzi et al., 2016; Ejtahed et al., 2012; Kobyliak et al., 2010; Madempudi et al., 2019; Mobini et al., 2017; Sabico et al., 2018). Nenhum dos estudos incluídos investigou somente desfechos relacionados ao controle glicêmico. Dentre os estudos que avaliaram resistência à insulina, somente um não utilizou o modelo matemático *Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance* (HOMA-IR), utilizando-se do índice de sensibilidade à insulina (Mobini et al., 2017).

Em relação a forma de administração dos probióticos, seis estudos utilizaram probióticos em cápsulas (Asemi et al., 2013; Hsieh et al., 2018; Jiang et al., 2021; Khalili et al., 2018; Madempudi et al., 2019; Razmpoosh et al., 2018) e cinco probióticos em pó (sachês) (Firouzi et al., 2016; Kobyliak et al., 2010; Sabico et al., 2018; Toejing et al., 2021; Mobini et al., 2017). Enquanto um usou iogurte enriquecido com probióticos (Ejtahed et al., 2012), dois empregaram leite, um leite de soja (Feizollahzadeh et al., 2016) e o outro leite de cabra (Tonucci, et al., 2015). A duração das intervenções variou de 6 semanas a 6 meses, o número de cepas de 1 a 14, a dose de diária de 10^6 a 10^{10} . As composições microbianas foram semelhantes quanto aos gêneros. A maioria dos estudos incluiu *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. No entanto, as espécies e cepas diferiram, mas as que mais apareceram nos estudos foram *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium lactis* e *Streptococcus Thermophilus*.

Em todos os estudos os indivíduos foram orientados a seguir suas dietas habituais, nível de atividade física e estilo de vida durante todo o período de intervenção. Em todos os estudos as medidas bioquímicas foram obtidas após jejum de 10 a 12 horas, e na maioria essas medidas foram avaliadas no início do estudo (linha de base) e após o término do período de

intervenção (Sabico et al., 2018; Tonucci, et al., 2015; Asemi et al., 2013; Feizollahzadeh et al., 2016; Madempudi et al., 2019; Toejing et al., 2021; Razmpoosh et al., 2018; Khalili et al., 2018; Kobylak et al., 2010; Ejtahed et al., 2012; Jiang et al., 2021).

Na maioria dos estudos não foram relatados efeitos adversos importantes em relação à suplementação com probiótico. Um paciente queixou-se de diarreia e náuseas de curta duração e outros dois com dor abdominal leve (Kobylak et al., 2010). Dois eventos inesperados foram observados, impotência sexual e furúnculos na pele (Feizollahzadeh et al., 2016). Quatro indivíduos queixaram-se de flatulência durante as primeiras semanas de estudo (Sabico et al., 2018). Observou-se eventos adversos incluindo sintomas gastrointestinais, infecção, hipoglicemia, dor de cabeça e sintomas musculoesqueléticos, mas não houve diferenças no número de eventos adversos relatados entre os grupos placebo e experimental (Mobini et al., 2017).

Observou-se que o uso de cápsulas probióticas contendo sete diferentes cepas durante oito semanas impediu o aumento da glicemia de jejum, e houve um aumento do HOMA-IR em ambos os grupos, mas significativamente maior no grupo placebo (Asemi et al., 2013). Já com o uso de 300g/dia de iogurte enriquecido com probióticos durante seis semanas, revelou-se uma redução dos níveis de glicemia de jejum e hemoglobina glicada no grupo probiótico em comparação com o grupo controle (Ejtahed et al., 2012) (Quadro 3).

No estudo que utilizou 200ml de leite de soja suplementado com probióticos durante oito semanas (Feizollahzadeh et al., 2016) e no que utilizou sachês com probióticos contendo seis cepas diferentes durante 12 semanas (Firouzi et al., 2016) não se observou efeito sobre a glicemia de jejum. Porém, observou-se que os participantes na categoria de peso normal do grupo probiótico diminuíram significativamente os níveis de HbA1c no estudo que utilizou sachês probióticos (Firouzi et al., 2016). Os níveis de HbA1c também foram reduzidos após o consumo de cápsulas com *L. reuteri* ADR-1 vivo durante nove meses (Hsieh et al., 2018). Evidenciou-se também que após 12 semanas de uso de cápsulas probióticas contendo três cepas, o grupo probiótico demonstrou uma redução significativa na glicemia de jejum e HbA1c, mas não houveram diferenças significativas entre grupos em relação a esses parâmetros (Jiang et al., 2021). Glicose sérica em jejum e resistência à insulina diminuíram significativamente no grupo probiótico em comparação com o grupo placebo após o uso de cápsulas contendo 10^8 UFC de *L. casei* durante 8 semanas (Khalili et al., 2018) (Quadro 3).

O uso de mistura probiótica multicepa contendo 14 cepas durante oito semanas resultou em redução significativa de HOMA-IR do grupo intervenção quando comparado com placebo, mas essas alterações não permanecem significativas nas análises entre os grupos. Houve redução significativa da HbA1c apenas nos respondedores probióticos (indivíduos com diminuição do HOMA-IR) (Kobylak et al., 2010). Estudo com cápsulas multicepas com duração de 12 semanas também não revelou alterações significativas em relação à glicemia de jejum, HOMA-IR e insulina em comparação com placebo. Porém, houve melhora significativa de HbA1c em comparação com o placebo (Madempudi et al., 2019). Suplementação com *L. reuteri* DSM 17938 durante 12 semanas não revelou diferenças na HbA1c entre os grupos no início do estudo, após 12 semanas de suplementação de *L. reuteri* ou no tempo intermediário. Houveram aumentos no índice de sensibilidade à insulina, mas essa mudança não permaneceu significativa nas análises entre os grupos (Mobini et al., 2017) (Quadro 3).

A utilização de cápsulas probióticas contendo sete cepas durante 6 semanas resultou em diminuição significativa de glicemia de jejum em comparação com os níveis basais no grupo probiótico (Razmpoosh et al., 2018). Observou-se uma diminuição significativa nos valores de glicose, insulina e HOMA-IR ao longo do tempo no grupo que recebeu sachês com 7 cepas diferentes duas vezes ao dia durante 6 meses, mas não houve diferença significativa nos níveis de glicose entre os grupos placebo e probióticos em 3 meses e após 6 meses (Sabico et al., 2018). Evidenciou-se redução significativa do nível de glicemia de jejum no grupo probiótico no final do estudo em comparação com a linha de base e o nível de glicemia de jejum no grupo probiótico também foi significativamente reduzido quando comparado com o grupo placebo no final do estudo após o uso probiótico *L. paracasei* HII01 50×10^9 UFC/dia durante 12 semanas (Toejing et al., 2021). Após a ingestão de 120 g/d por

6 semanas de leite de cabra fermentado com probiótico, observou-se redução significativa de HbA1c no grupo intervenção quando comparado ao grupo controle (Tonucci, et al., 2015) (Quadro 3).

Quadro 3. Informações dos artigos incluídos na revisão integrativa.

Autores/Ano/Origem	Objetivo	Delimitação	Amostra	Grupo intervenção/Grupo controle	Síntese dos resultados
Asemi et al., 2013. Irã	Investigar os efeitos do consumo diário de suplementos probióticos multiespécies nos perfis metabólicos, proteína C reativa de alta sensibilidade (hs-CRP) e biomarcadores de estresse oxidativo em pacientes diabéticos tipo 2.	Estudo clínico randomizado duplo-cego controlado.	54 indivíduos de ambos os sexos com DM2. Idade: 35 a 70 anos.	Conteúdo: -Grupo intervenção: O suplemento probiótico multiespécies (ZistTakhmir Co., Teerã, Irã) consistiu em 7 cepas viáveis e liofilizadas: <i>L. acidophilus</i> (2×10^9 UFC), <i>L. casei</i> (7×10^9 UFC), <i>L. rhamnosus</i> ($1,5 \times 10^9$ UFC), <i>L. bulgaricus</i> (2×10^8 UFC), <i>Bifidobacterium breve</i> (2×10^{10} UFC), <i>B. longum</i> (7×10^9 UFC), <i>Streptococcus thermophilus</i> ($1,5 \times 10^9$ UFC) e 100 mg de fruto-oligossacarídeo com substâncias transportadoras lactosevas. - Grupo controle: O placebo (a mesma substância sem bactérias) Dose/Duração: 1 cápsula por dia durante 8 semanas.	O consumo de suplementos probióticos multiespécies em comparação com o placebo impediu um aumento na glicemia de jejum. O escore HOMA-IR aumentou em ambos os grupos e o aumento no grupo placebo foi significativamente maior do que no grupo probiótico. Apesar das mudanças significativas dentro do grupo intervenção nos níveis séricos de insulina, observou-se que o efeito dos suplementos probióticos na insulina sérica, foi semelhante ao do placebo.
Ejtahed et al., 2012. Irã	Testar a hipótese de que o consumo de iogurte probiótico contendo <i>L. acidophilus</i> La5 e <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12 melhoraria a glicemia e status antioxidante em pacientes com DM2.	Ensaio clínico randomizado duplo-cego.	60 indivíduos de ambos os sexos com DM2. Idade: 30 a 60 anos.	Conteúdo: -Grupo intervenção: 300g de iogurte probiótico (<i>Lactobacillus bulgaricus</i> e <i>Streptococcus thermophilus</i> e também foi enriquecido com <i>B. lactis</i> Bb12 e <i>L. acidophilus</i> La5) -Grupo controle: iogurtes convencionais continham somente <i>Lactobacillus bulgaricus</i> e <i>Streptococcus thermophilus</i> Dose/Duração: 300g/dia de iogurte durante 6 semanas.	A glicemia de jejum e a HbA1c foram significativamente diminuídas no grupo probiótico em comparação com o grupo controle. A concentração de insulina não foi significativamente diferente entre os grupos no final do ensaio. O grupo de intervenção apresentou redução de 8,68% na concentração de glicose no sangue em jejum em relação ao valor basal. Embora as diferenças não tenham sido estatisticamente significativas, HbA1c

					e insulina também diminuíram no grupo de intervenção durante o estudo (P = 0,230 e P = 0,654, respectivamente). Em contraste, HbA1c aumentou significativamente a partir da linha de base no grupo controle.
Feizollahzadeh et al., 2016. Irã	Avaliar os efeitos do leite de soja probiótico contendo <i>Lactobacillus planetarium</i> A7 na inflamação, perfil lipídico, glicemia de jejum e adiponectina sérica entre pacientes com diabetes mellitus tipo 2.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por grupos paralelos	48 indivíduos de ambos os sexos com DM2. Idade: 35 a 68 anos.	Conteúdo: -Grupo intervenção: 200 ml de leite de soja/dia suplementado com 2×10^7 UFC de <i>L. planetarium</i> A7. -Grupo controle: 200 ml de leite de soja/dia Dose/Duração: 200ml de leite de soja durante 8 semanas	O consumo de leite de soja com probiótico, comparado ao leite de soja, por 8 semanas, entre pacientes com DM2 não tem efeito sobre a glicemia de jejum.
Firouzi et al., 2016. Malásia	Investigar o efeito da suplementação de probióticos multicepas no controle glicêmico e outros resultados relacionados ao diabetes em pessoas com DM2.	Estudo randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado por placebo	136 indivíduos de ambos os sexos com DM2. Idade:30 a 70 anos.	Conteúdo: -Grupo intervenção: Cada sachê forneceu uma dose 3×10^{10} de seis cepas viáveis de preparação de células microbianas: três cepas do gênero <i>Lactobacillus</i> , filos Firmicutes (<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus lactis</i>) e três cepas do gênero <i>Bifidobacterium</i> e filos Actinobacteria (<i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> e <i>Bifidobacterium infantis</i>). A dose diária de cada cepa foi de 10^{10} UFC. -Grupo controle: 2 sachês de placebo. Dose/Duração: 2 sachês por dia (manhã e noite) antes ou depois de refeições, diluídos em aproximadamente 250ml de água durante 12 semanas.	A suplementação de probióticos significativamente melhorou a HbA1c na análise PP e a insulina em jejum nas análises ITT e PP no grupo probiótico em comparação ao grupo placebo. Em uma análise subsequente baseada na categoria de IMC, os participantes na categoria de peso normal do grupo probiótico diminuíram significativamente os níveis de HbA1c nas análises ITT e PP. No entanto, não afetou significativamente a GJ, resistência à insulina e sensibilidade à insulina.
Hsieh et al., 2018 Taiwan	Examinar os efeitos benéficos do consumo oral das cepas ADR-1 e ADR-3 de <i>L. reuteri</i> e investigar as alterações associadas na flora intestinal usando um método de PCR quantitativo para	Ensaio clínico duplo-cego, randomizado, controlado por placebo.	74 indivíduos de ambos os sexos com DM2. Idade: 25 a 70 anos	Conteúdo: -Grupo L. reuteri ADR-1 vivo: os participantes receberam oralmente 4×10^9 UFC de ADR-1 -Grupo L. reuteri ADR-3 morto pelo calor: 2×10^{10} células de ADR-3 todos os dias	O consumo de ADR-1 apresentou um efeito de redução nos níveis séricos de HbA1c.

	analisar 16S rRNA em amostras fecais em indivíduos com DM2.			-Placebo: Dose/Duração: 2 cápsulas por 9 meses.	
Jiang et al., 2021. China	Esta pesquisa teve como objetivo explorar os efeitos da administração de probióticos no controle glicêmico e na função renal em pacientes com nefropatia diabética (ND).	Ensaio clínico randomizado, de grupos paralelos, duplo-cego, controlado por placebo.	76 indivíduos de ambos os sexos com DM2. Idade: ≥ 18 anos e ≤ 75 anos.	Conteúdo: -Grupo intervenção: $3,2 \times 10^9$ UFC por dia de probióticos contendo (Bifidobacterium bifidum $1,2 \times 10^9$ UFC, Lactobacillus acidophilus $4,2 \times 10^9$ UFC, Streptococcus thermophilus $4,3 \times 10^9$ UFC) - Grupo Placebo: cápsulas com amido com formato e peso semelhantes. Dose/Duração: 1 dose por dia durante 12 semanas.	Após 12 semanas de intervenção, o grupo probiótico demonstrou uma redução significativa na glicemia de jejum e HbA1c. Os níveis de glicemia de jejum, HbA1c e glicemia de 2 h pós-prandial não mostraram diferenças significativas entre o grupo probiótico e o grupo placebo após a intervenção.
Khalili et al., 2018. Irã	Investigar os efeitos da suplementação de Lactobacillus casei na resposta glicêmica e nos níveis de SIRT1 e fetuina-A em pacientes com DM2.	Ensaio controlado randomizado, de grupos paralelos.	40 indivíduos com DM2. Idade: 30 a 50 anos.	Conteúdo: -Grupo intervenção: cápsulas probióticas contendo 10^8 ufc de L. casei imediatamente antes de uma refeição contendo algumas gorduras. -Grupo placebo: cápsulas placebo (contendo somente maltodextrina) Dose/Duração: 1 cápsula durante 8 semanas.	Açúcar no sangue em jejum, concentração de insulina e resistência à insulina diminuiriam significativamente no grupo probiótico em comparação com o grupo placebo. A HbA1c reduziu após a intervenção, mas a redução não foi significativa.
Kobyliak et al., 2010. Ucrânia	Investigar o efeito da suplementação de probióticos na RI. Objetivos secundários foram investigar efeitos em outros parâmetros relacionados ao controle glicêmico, variáveis antropomórficas e citocinas.	Estudo de grupo paralelo, duplo-cego, controlado por placebo, de centro único	53 indivíduos de ambos os sexos com DM2. Idade: 18 a 75 anos.	Conteúdo: -Grupo intervenção: "Symbiter" (14 cepas probióticas vivas de Lactobacillus + Lactococcus (6×10^{10} UFC/g), Bifidobacterium (1×10^{10} /g), Propionibacterium (3×10^{10} /g), gêneros Acetobacter (1×10^6 /g). administrado como uma formulação de sachê. -Grupo placebo: placebo administrado como uma formulação de sachê. Dose/Duração: 1 sachê (10g) por dia durante 8 semanas.	A mistura probiótica multi-cepa viva foi associada à redução significativa de HOMA-IR quando comparado com placebo. Essas alterações, no entanto, não permanecem significativas nas análises entre os grupos. Os parâmetros relacionados à glicemia também não foram afetados pela terapia ao longo do estudo, tanto na análise interna quanto entre os grupos. Na análise de subgrupo, observou-se redução significativa da HbA1c apenas nos respondedores probióticos (paciente com diminuição do HOMA-IR) em

					comparação aos não respondedores.
Madempudi et al., 2019. Espanha	Avaliar a eficácia da cápsula multi-estirpe referida como UB0316 nos níveis de HbA1c e glicose no sangue, HOMA-IR, peso, perfil lipídico no sangue e qualidade de vida em adultos com DM2 em terapia estável com metformina.	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo	74 indivíduos de ambos os sexos com DM2. Idade: 18 a 65 anos	Conteúdo: -Grupo intervenção: Cápsulas probióticas UB0316 de várias cepas (<i>L. salivarius</i> UBLS22, <i>L. casei</i> UBLC42, <i>L. plantarum</i> UBLP40, <i>L. acidophilus</i> UBLA34, <i>B. breve</i> UBBR01 e <i>B. coagulans</i> Unique IS2, 30 bilhões de UFC e fruto-oligossacarídeo, 100 mg) -Grupo controle: cápsulas de placebo (contendo o excipiente maltodextrina) Dose/Duração: 2 cápsulas (UB0316 ou placebo) diariamente após qualquer refeição principal por até 12 semanas.	A administração diária de UB0316 melhorou significativamente a HbA1c em comparação com o placebo. Glicemia de jejum, HOMA-IR, insulina não foram significativos em comparação com placebo.
Mobini et al., 2017. Suíça	Investigar os efeitos metabólicos da suplementação oral de 12 semanas com <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 em pacientes com diabetes tipo 2 em terapia com insulina.	Estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo.	44 indivíduos de ambos os sexos com DM2. Idade: 50 a 75 anos de idade.	Conteúdo: -Grupo intervenção baixa dose: 10 ⁸ UFC/dia) of <i>L. reuteri</i> DSM 17938 -Grupo intervenção dose alta: 10 ¹⁰ UFC/dia) of <i>L. reuteri</i> DSM 17938 -Grupo placebo: pó com um sabor suave e doce administrado em um stick feito de laminado de alumínio. Dose/Duração: 1 dose por dia pela manhã antes do café da manhã por 12 semanas.	Não se observou diferenças na HbA1c entre os grupos no início do estudo, após 12 semanas de suplementação de <i>L. reuteri</i> ou no tempo intermediário (4 e 8 semanas). Os pacientes que receberam a dose mais alta de <i>L. reuteri</i> exibiram aumentos no índice de sensibilidade à insulina, mas essa mudança não permaneceu significativa nas análises entre os grupos.
Razmpoosh et al., 2018. Irã	Avaliar os efeitos de multiespécies de suplementos probióticos isoladamente, em marcadores bioquímicos de pacientes com diabetes tipo 2.	Ensaio clínico randomizado duplo cego.	60 indivíduos de ambos os sexos com DM2. Idade: 30 a 75 anos.	Conteúdo: -Grupo intervenção: 2 cápsulas probióticas (7 cepas viáveis e liofilizadas: <i>Lactobacillus acidophilus</i> [2 × 10 ⁹ unidades formadoras de colônias (UFC)], <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	O consumo de suplemento probiótico por 6 semanas causou diminuição significativa de glicemia de jejum em comparação com os níveis basais. Apesar do aumento da insulina plasmática em jejum no grupo probiótico na comparação dentro do grupo, os efeitos do probiótico nos níveis de insulina e resistência à insulina no grupo de intervenção foram semelhantes aos do

				frutooligossacarídeo com lactose como substâncias transportadoras) -Grupo controle: fruto-oligossacarídeo e estearato de magnésio Dose/Duração: 2 cápsulas probióticas, uma após o almoço e outra após o jantar por 6 semanas.	grupo placebo.
Sabico et al., 2018. Arábia Saudita	Testar a hipótese que a suplementação de probióticos de várias cepas reduz os níveis de endotoxinas e, conseqüentemente, melhora o perfil cardiometabólico em uma população árabe com DM2.	Ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo.	61 indivíduos com DM2. Idade: 30 a 60 anos.	Conteúdo: -Grupo intervenção: sachês [2 g liofilizado pó da mistura probiótica Ecologic@Barrier (Winlove probióticos, Países Baixos) (2,5 10 ⁹ ufc/g)] que contém as seguintes cepas: Bifidobacterium bifidum W23, Bifidobacterium lactis W52, Lactobacillus acidophilus W37, Lactobacillus brevis W63, Lactobacillus casei W56, Lactobacillus salivarius W24, Lactococcus lactis W19 e L. lactis W58. -Grupo controle: recebeu os mesmos sachês sem as cepas probióticas (2 g de amido de milho liofilizado e maltodextrinas) Dose/Duração: 1 dose 2 vezes ao dia, dissolvido em um copo de água, antes do café da manhã e antes de dormir durante 6 meses.	Após o ajuste para as covariáveis basais, as comparações entre os grupos não mostraram diferença significativa nos níveis de glicose entre os grupos placebo e probióticos em 3 meses e após 6 meses. Uma diferença significativa limítrofe foi observada nos níveis de insulina na comparação de 6 meses e diferenças clinicamente significativas foram observadas no HOMA-IR em 3 meses e após 6 meses a favor do grupo probióticos, com melhora na sensibilidade à insulina. No grupo dos probióticos, observou-se uma diminuição significativa nos valores de glicose, insulina e HOMA-IR ao longo do tempo.
Toejing et al., 2021. Tailândia	Avaliar a eficácia do probiótico L. paracasei HII01 no tratamento da glicemia em pacientes com DM2. Além disso, focou-se na modulação da microbiota intestinal, permeabilidade intestinal e sua contribuição para melhorar a inflamação sistêmica.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	50 indivíduos de ambos os sexos com DM2. Idade: 20 a 70 anos.	Conteúdo: -Grupo intervenção: probiótico L. paracasei HII01 50 x 10 ⁹ UFC/dia. -Grupo placebo: amido de milho 10 mg/dia durante as 12 semanas de intervenção. Dose/Duração: 01 envelope de papel alumínio por dia (20 minutos antes do jantar ou dormir) durante 12 semanas.	Não houve alteração significativa no nível de todos os parâmetros detectados no grupo placebo em comparação com o valor basal. O nível de glicemia de jejum no grupo probiótico no final do estudo reduziu significativamente em comparação com a linha de base. Além disso, o nível de glicemia de jejum

					no grupo probiótico também foi significativamente reduzido quando comparado com o grupo placebo no final do estudo.
Tonucci, et al., 2015. Brasil	Investigar a eficácia da ingestão de leite de cabra fermentado contendo <i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5 e <i>Bifidobacterium animalis</i> BB-12 no controle glicêmico, perfil lipídico, inflamação, estresse oxidativo e ácido graxos de cadeia curta fecal em DM2.	Ensaio duplo-cego, randomizado, controlado por placebo	45 indivíduos com DM2 Idade: 35 a 60 anos.	Conteúdo: -Grupo intervenção: 120 g/d de leite de cabra fermentado probiótico contendo 10 ⁹ UFCs de <i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5 e 10 ⁹ UFCs de <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12 -Grupo controle: 120 g/d de leite de cabra fermentado convencional continha <i>Streptococcus thermophilus</i> TA-40 Dose/Duração: 120 g/d por 6 semanas durante o café da manhã.	No grupo que consumiu leite fermentado probiótico os níveis de HbA1c tenderam a ser reduzidos, enquanto no grupo controle nenhum efeito significativo foi detectado no controle glicêmico. Quando as alterações medianas da HbA1c foram comparadas entre os grupos, houve diferença significativa (+ 0,31 para o grupo controle vs - 0,65 para o grupo probiótico). A glicemia de jejum, as concentrações de insulina, bem como a resistência à insulina, avaliada pelo índice HOMA, não se alteraram significativamente ao longo do período de acompanhamento em ambos os grupos.

Fonte: Autores.

Seis dos estudos revelaram que a suplementação com probióticos foi capaz de reduzir os níveis de glicemia de jejum, sete demonstraram reduções de hemoglobina glicada, e quatro evidenciaram efeitos benéficos também sobre a sensibilidade à insulina. Somente dois estudos não revelaram efeito benéfico em nenhum dos desfechos de interesse (glicemia de jejum, HbA1c, resistência à insulina) que se propuseram a investigar (Mobini et al., 2017; Feizollahzadeh et al., 2016), e a maioria revelou benefício em algum dos parâmetros. No entanto, ainda se observa a ausência de consenso na literatura a respeito do benefício do uso de probióticos sobre glicemia de jejum, hemoglobina glicada e resistência à insulina em pessoas com DM2. Atribui-se a esse fato a variabilidade das intervenções quanto ao tipo, quantidade e concentração de cepas, forma de administração e duração.

A utilização de probióticos pode alterar de forma benéfica a composição da microbiota intestinal do hospedeiro, minimizando a permeabilidade intestinal, reduzindo a circulação de LPS, e, dessa forma, atenuar a estimulação da inflamação de baixo grau (Harkins et al., 2020). Dessa forma, a atuação dos probióticos minimizam a produção de citocinas proinflamatórias e o estresse oxidativo, os quais levariam à destruição das células beta pancreáticas (Samah et al., 2016).

Além disso, os probióticos podem atuar a favor do controle glicêmico também por meio da modulação da secreção de Peptídeo Semelhante ao Glucagon (GLP-1), o qual lentifica a velocidade do trânsito intestinal, estimula a liberação de insulina

e inibe a secreção de glucagon. Adicionalmente, probióticos podem incitar uma maior produção intestinal de ácidos graxos de cadeia curta, que estão associados ao aumento da saciedade e consequente redução da ingestão alimentar. Tais efeitos em parte relacionam-se exatamente ao aumento do GLP-1 e Peptídeo YY (Patterson et al., 2016).

De forma a corroborar com alguns estudos incluídos na presente revisão, uma metanálise que investigou os efeitos dos probióticos no controle glicêmico em pacientes com DM2 não observou diferença nos níveis de HbA1c entre os grupos probióticos e controle. Esse resultado pode ser consequência do curto período (quatro a oito semanas) de acompanhamento dos estudos incluídos, considerando que a meia vida dos eritrócitos é de três a quatro meses, é menos provável a detecção de alguma alteração nos valores de HbA1c antes desse período (Samah et al., 2016). Apesar do fato de que a maioria dos estudos que demonstraram redução nos níveis de HbA1c acompanharam os indivíduos por mais tempo (12 semanas ou mais), alguns estudos mesmo com o acompanhamento mais curto (<12 semanas) revelaram reduções após a suplementação com probiótico (Tonucci, et al., 2015; Ejtahed et al., 2012).

Metanálise que objetivou avaliar a eficácia e segurança de probióticos para o controle glicêmico em adultos com pré-diabetes e DM2, incluiu estudos que usaram entre três e quatorze cepas, e a maioria destes utilizou os gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* na dose de 10^6 a 10^{19} , evidenciou que os probióticos foram mais eficazes do que o placebo na redução da glicemia de jejum desde a linha de base, tanto a curto (<12 semanas) quanto a longo prazo (>12 semanas). A magnitude do efeito probiótico nos níveis glicêmicos pareceu ser mais forte em participantes com diabetes mal controlado (GJ > 130 mg/dL) e que não faziam terapia com insulina (Rittiphairoj et al., 2021). Tanto dentre os estudos que revelaram efeito benéfico quanto dentre os que não encontraram esse mesmo resultado sobre os níveis de glicemia de jejum com o uso de probióticos, houve bastante variabilidade quanto ao tempo de intervenção, número de cepas e dose, o que dificulta a identificação dos possíveis aspectos na suplementação de probióticos que possam realmente impactar de forma positiva o controle glicêmico de pessoas com DM2.

Em relação ao efeito dos probióticos sobre a redução da resistência à insulina, assim como foi evidenciado por alguns estudos incluídos na presente revisão, metanálises que investigam os efeitos dos probióticos sobre o controle glicêmico em pessoas com DM2, observaram diminuição dos níveis de insulina sérica e de HOMA-IR (Yao et al., 2017; Akbari & Hendijani, 2016). Esses resultados favoráveis podem ser consequência das propriedades imunorregulatórias dos probióticos, os quais podem atuar reduzindo a endotoxemia e diminuindo a produção de citocinas pró-inflamatórias. Observou-se que *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium lactis* foram as cepas mais frequentemente utilizadas nos ensaios incluídos em uma das metanálises (Akbari & Hendijani, 2016). Constatação semelhante à da atual revisão, a qual detectou que dentre as cepas que mais apareceram nos estudos também estavam *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium lactis*.

Destaca-se o papel importante que demais aspectos, os quais não foram considerados nos estudos incluídos, como padrões alimentares, etnia e geografia, exercem sobre a microbiota intestinal, e como estes fatores podem influenciar nas respostas interindividuais ao uso de probióticos, configurando mais um possível motivo para a ausência de consenso acerca do assunto.

Os estudos incluídos nesta revisão apresentam algumas limitações, como o curto tempo de acompanhamento, o que pode ter comprometido alguns achados, descrição pouco detalhada da família, gênero, espécie e doses utilizadas, pequeno número de participantes, e a não consideração dos padrões alimentares e da etnia dos participantes. Apesar disso, o estudo é relevante exatamente para alertar acerca dessas lacunas presentes nos ensaios clínicos, que dificultam o estabelecimento de um consenso e de um protocolo para prática clínica, referente à utilização de probióticos no manejo do DM2.

4. Considerações Finais

A presente revisão sugere que o uso de probióticos pode ser uma estratégia para manejo do DM2, pois a maioria dos estudos revelou efeito positivo, seja sobre a glicemia de jejum, hemoglobina glicada e/ou resistência à insulina.

No entanto, observa-se a necessidade da realização de estudos futuros com maior número de participantes, tempo de acompanhamento, maior detalhamento, e que considerem os padrões alimentares dos indivíduos. Dessa forma, será possível a obtenção de conclusões mais concretas para serem aplicadas na prática clínica.

Referências

- Akbari, V.; & Hendijani, F. (2016). Effects of probiotic supplementation in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*, Oxford, 74 (12), 774-784.
- American Diabetes Association (2019). *Standards of medical care in diabetes*. Diabetes Care, 42.
- Asemi, Z., Zare, Z., Shakeri, H., Sabihi, A., & Esmailzadeh, A. (2013). Effect of Multispecies Probiotic Supplements on Metabolic Profiles, hs-CRP, and Oxidative Stress in Patients with Type 2 Diabetes. *Annals Nutrition and Metabolism*, 63, 1-9.
- Botelho, L. L. R., Cunha, C. C. de A. & Macedo, M. (2011). O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão E Sociedade*, 5 (11), 121–136.
- Ejtahed, H. S., Mohtadi-nia, J., Homayouni-rad, Z., Niafar, M., Asghari-Jafarabadi, M., & Mofid, V. (2012). Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition*, 28 (5), 539-543.
- FAO/WHO (2006). Probiotics in food: Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. FAO Food and nutrition Paper, 85.
- Feizollahzadeh, S., Ghiasvand, R., Rezaei, A.; Khanahmad, H., Sadeghi, A., & Hariri, M. (2017). 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*, 9 (1), 41-47.
- Firouzi, S., Majid, H. A., Ismail, A., Kamaruddin, N. A., & Barakatun-Nisak, M. Y. (2017). 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*, 56 (4), 1535-1550.
- Harkins, C. P., Kong, H. H., & Segre, J. A. (2020) Manipulating the human microbiome to manage disease. *JAMA*, 323 (4), 303–304.
- Hsieh, M., Tsai, W. H., Jheng, Y. P., Su, S., Wang, S. Y., Lin, C. C., Chen, Y. H., & Chang, W. W. (2018). The beneficial effects of *Lactobacillus reuteri* ADR-1 or ADR-3 consumption on type 2 diabetes mellitus: a randomized, doubleblinded, placebo-controlled trial. *Scientific Reports*, 8.
- International Diabetes Federation (2017). *IDF Atlas* (8th ed.) Bruxelas: International Diabetes Federation.
- Jiang, H., Zhang, U., Xu, D., & Wang, Q. (2021). Probiotics ameliorates glycemic control of patients with diabetic nephropathy: A randomized clinical study. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 35 (4).
- Khalili, L., Alipour, B., Jafar-Abadi, M. A., Faraji, I., Hassanalilou, T., Abbasi, M. M., Vaghef-Mehrabany, E., et al. (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: Clinical Research & Reviews*, 12 (5), 617-624.
- Madempudi, R. S., Ahire, J. J., Neelamraju, D., Tripathi, A., & Nanal, S. (2019). Efficacy of UB0316, a multi-strain probiotic formulation in patients with type 2 diabetes mellitus: A double blind, randomized, placebo controlled study. *Plos One*, 14 (11).
- Mendes, K. D. S. Silveira, R. C. C. P. & Galvão, C. M. (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto e Contexto Enfermagem*, 17(4)758 - 764.
- Mobini, R., Tremaroli, V., Ståhlman, M., Karlsson, F., Levin, M., Ljungberg, M., Sohlén, M., et al. (2017). Metabolic effects of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 19 (4), 579-589.
- Patterson, E, Ryan, P. M., Cryan, J. F., Dinan, T. G., Ross, R. P., Fitzgerald, G. F., & Stanton, C. (2016). Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgraduate Medical Journal*, 92, (1087), 286- 300.
- Razmpoosh, E., Javadi, A., Ejtahed, H. S., Mirmiran, P., Javadi, M., & Yousefinejad, A. (2018). The effect of probiotic supplementation on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes: A randomized placebo controlled trial. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 13, (1), 175-182.
- 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.

Sociedade Brasileira de Diabetes (2019-2020). *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020*. São Paulo: Clannad, 491p.

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).

Samah, S., Ramasamy, K., Lim, S. M., & Neoh, C. F. (2016). Probiotics for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 118, 172-182.

Telo, G. H., Cureau, F. V., Szklo, M., Bloch, K. V., & Schaan, B. D. (2019). Prevalence of type 2 diabetes among adolescents in Brazil: Findings from Study of Cardiovascular Risk in Adolescents (ERICA). *Pediatric Diabetes*, 20 (4), 389-396.

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 Randomized 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.

Yao, K., Zeng, L., He, Q., Wang, W., Lei, J., & Zou, X. (2017). Effect of Probiotics on Glucose and Lipid Metabolism in Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of 12 Randomized Controlled Trials. *Medical Science Monitor*, 23, 3044-3053.