

Alterações da microbiota intestinal em portadores de *Diabetes mellitus* tipo 2, impactos conhecidos e perspectivas futuras

Intestinal microbiota changes in type 2 *Diabetes mellitus* patients, known impacts and future perspectives

Cambios en la microbiota intestinal en pacientes con *Diabetes mellitus* tipo 2, impactos conocidos y perspectivas futuras

Recebido: 01/06/2022 | Revisado: 12/06/2022 | Aceito: 15/06/2022 | Publicado: 26/06/2022

Eduardo Cesar Dourado de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2703-3350>

Centro Universitário de Brasília, Brasil

E-mail: eduardo.deoliveira@sempreceub.com

Luan Maicá Klier Guimarães

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1027-8773>

Centro Universitário de Brasília, Brasil

E-mail: luan.maica@sempreceub.com

Daniela de Araújo Medeiros Dias

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5807-3868>

Centro Universitário de Brasília, Brasil

E-mail: daniela.dias@ceub.edu.br

Resumo

A presente revisão literária buscou identificar como a fisiopatologia da *Diabetes Mellitus* Tipo 2 impacta na microbiota intestinal, bem como os aspectos metabólicos da microbiota intestinal pode estar associada a *Diabetes Mellitus* Tipo 2, além dos manejos usuais e em desenvolvimento. Para isso, foram feitas buscas em bancos de dados para identificar ensaios em modelos humanos e animais onde foram utilizados 28 estudos para o desenvolvimento desta revisão. Os estudos utilizados, sugerem que a microbiota intestinal de portadores da diabetes mellitus tipo 2 tem participação na patogênese e progressão da doença, bem como a doença tem impacto sobre microbiota do portador. No que desrespeito ao manejo, a usabilidade de fármacos está associada diretamente a patogênese e progressão da doença, sem levar em consideração a disbiose intestinal, já a usabilidade de não fármacos, é manejado levando em consideração a patogênese e progressão da doença, vias associadas e microbiota. Já o uso prebióticos, probióticos e simbióticos segue em fase de desenvolvimento, não havendo consenso em como podem impactar a doença e a microbiota intestinal do portador e nem qual dosagem pode ser indicada para o manejo. Por fim, se faz necessário mais estudos, principalmente em humanos, que possa direcionar a usabilidade dos prebióticos, probióticos e simbióticos, tanto no tipo de cepa, quanto de sua dosagem, levando em consideração fatores como, idade, sexo e raça.

Palavras-chave: *Diabetes Mellitus* Tipo 2; Microbiota intestinal; Prebióticos; Probióticos.

Abstract

The present literature review sought to identify how the pathophysiology of Type 2 *Diabetes Mellitus* impacts the intestinal microbiota, as well as the metabolic aspects of the intestinal microbiota may be associated with Type 2 *Diabetes Mellitus*, in addition to the usual and developing managements. For this, searches were carried out in databases to identify tests in human and animal models, where 28 studies were used for the development of this review. The studies used suggest that the intestinal microbiota of patients with type 2 diabetes mellitus has a role in the pathogenesis and progression of the disease, as well as the disease has an impact on the microbiota of the patient. Regarding management, the usability of drugs is directly associated with the pathogenesis and progression of the disease, without taking into account intestinal dysbiosis, whereas the usability of non-drugs is managed taking into account the pathogenesis and progression of the disease, associated pathways and microbiota. The use of prebiotics, probiotics and symbiotics is still in the development phase, and there is no consensus on how they can impact the disease and the intestinal microbiota of the carrier, nor what dosage can be indicated for management. Finally, more studies are needed, especially in humans, that can direct the usability of prebiotics, probiotics and symbiotics, both in the type of strain and in their dosage, taking into account factors such as age, sex and race.

Keywords: Type 2 *Diabetes Mellitus*; Intestinal microbiota; Prebiotics; Probiotics.

Resumen

La presente revisión bibliográfica buscó identificar cómo la fisiopatología de la *Diabetes Mellitus* Tipo 2 impacta en la microbiota intestinal, así como los aspectos metabólicos de la microbiota intestinal pueden estar asociados a la *Diabetes Mellitus* Tipo 2, además de los manejos habituales y en desarrollo. Para ello se realizaron búsquedas en bases de datos para identificar pruebas en modelos humanos y animales, donde se utilizaron 28 estudios para el desarrollo de esta revisión. Los estudios utilizados sugieren que la microbiota intestinal de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tiene un papel en la patogenia y progresión de la enfermedad, así como la enfermedad tiene un impacto en la microbiota del paciente. En cuanto al manejo, la usabilidad de los medicamentos está directamente asociada con la patogenia y progresión de la enfermedad, sin tener en cuenta la disbiosis intestinal, mientras que la usabilidad de los no medicamentos se maneja teniendo en cuenta la patogenia y progresión de la enfermedad, las vías asociadas y la microbiota. El uso de prebióticos, probióticos y simbióticos aún está en fase de desarrollo, y no hay consenso sobre cómo pueden impactar en la enfermedad y en la microbiota intestinal del portador, ni qué dosis se puede indicar para el manejo. Finalmente, se necesitan más estudios, especialmente en humanos, que puedan orientar la usabilidad de prebióticos, probióticos y simbióticos, tanto en el tipo de cepa como en su dosificación, teniendo en cuenta factores como la edad, el sexo y la raza.

Palabras clave: *Diabetes Mellitus* Tipo 2; Microbiota intestinal; Prebióticos; Probióticos.

1. Introdução

A *Diabetes Mellitus* tipo 2 (DM2) é uma doença crônica não transmissível, que surge pela incapacidade do uso eficaz da insulina pelo organismo, sendo um grande problema de saúde pública devido a alta prevalência e incidência (WHO, 2022). Estima que a nível global, a prevalência de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) em adultos entre 20 e 79 anos, até 2030, será de 578 milhões e 700 milhões até 2045 (International Diabetes Federation - IDF (2019). A nível nacional, o IDF estima que, para a mesma faixa etária, o número de portadores será 21,5 milhões até 2030 e 26 milhões até 2045. A Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico - Vigitel (2020), identificou uma prevalência de 9,1% na soma das 27 capitais, sendo de 9,6% entre as mulheres e de 8,6% entre os homens.

A *Diabetes Mellitus* tipo 2 (DM2) é decorrente da hiperglicemia persistente, uma consequência da deficiência de insulina, sua ação prejudicada ou ambos (SBD, 2020). Sabe-se que existe uma alteração na microbiota de indivíduos com diabetes. (Zheng et al., 2017).

Segundo Gurung e colaboradores (2020), a microbiota intestinal pode impactar na DM2 através da modulação do processo inflamatório, na interação com componentes da dieta, no impacto a integridade da permeabilidade intestinal, metabolismo da glicose e lipídios como na sensibilidade à insulina e a homeostase energética em geral. Tal impacto ocorre quando há um desequilíbrio na população microbiana, esse desequilíbrio desencadeia uma condição chamada disbiose (Adeshirlarijaney et al., 2020).

Estudos mostram que na microbiota intestinal do obeso e do portador de DM são formados predominantemente com mais bactérias Firmicutes em razão as Bacteroidetes em comparação com pessoas saudáveis. Outro achado, além do desequilíbrio na quantidade da população de bactérias funcionais, como Bifidobacteria, que desencadeia o aumento de bactérias patogênicas oportunistas, bem como bactérias gram-negativas produtoras de endotoxinas (Woldeamlak et al., 2019).

O manejo do DM2 envolve modificação de estilo de vida e uso de medicamentos que auxiliem na melhora glicêmica. O medicamento atualmente mais administrado para o tratamento de pacientes portadores de DM2 é a Metformina. Tal fármaco tem função anti-hiperglicêmica, ou seja, reduzir a glicose sanguínea pós-prandial e basal. Porém, recentemente observou-se a possível relação entre sua utilização e a alteração da microbiota intestinal por meio do aumento da degradação de Mucina (glicoproteínas de proteção das mucosas gastrointestinais), bem como aumento da produção de Ácidos graxos de cadeia curta, produtos da fermentação de carboidratos ingeridos pela dieta. Tais alterações dependem do microbioma individual de cada portador da síndrome (Vallianou et al., 2019).

Sabe-se ainda da possível interação simbiótica dos Probióticos no tratamento e/ou redução de sintomas relacionados a microbiota intestinal de portadores de DM2. Tal eficácia na modulação da barreira intestinal, é possivelmente causada pela

diminuição de citocinas inflamatórias (como interleucina-1 e interleucina-6) bastante presentes em pacientes acometidos pela diabetes tipo 2. Não obstante, é visto que a introdução de Probióticos (a exemplo Bacteroidetes, Blautia, Bifidobacteria, Lactobacillus, dentre outros) regula os metabólitos da microbiota intestinal em especial o acetato e o butirato, que concomitantemente melhoram a estabilização e utilização da glicose em portadores de doenças metabólicas. (Li et al., 2021).

Alguns estudos têm apontado benefícios do uso de prebióticos, probióticos e simbióticos no manejo da hiperglicemia trazendo melhoras metabólicas na hemoglobina glicada, glicemia em jejum e HOMA-IR. Dessa forma, intervenções com o foco no estilo de vida com a adoção de práticas alimentares saudáveis com acréscimo de prebióticos, probióticos e simbióticos são importantes para esses pacientes. Entretanto, não é consensual como deve ser a abordagem no sentido de tipo, dose, posologia e duração do uso dessas substâncias.

Nesse sentido, a presente revisão literária buscou relacionar a fisiopatologia do DM2 com a microbiota intestinal a fim de compreender quais impactos a doença pode exercer sobre a microbiota, quais as consequências desse impacto do ponto de vista nutricional e como realizar o manejo nutricional, pensando em melhora da sintomatologia. Além de buscar na literatura, novas estratégias em desenvolvimento para o manejo da doença e para manutenção e eubiose da microbiota intestinal.

2. Metodologia

Foi realizada uma revisão narrativa de literatura científica sobre as alterações da microbiota intestinal e seu impacto em portadores de Diabetes Mellitus Tipo 2 bem como suas perspectivas futuras.

Essa revisão literária foi realizada no período de fevereiro a maio de 2022, onde foram pesquisados artigos científicos, livros e documentos legais do Ministério da Saúde (MS) e Organização Mundial da Saúde (OMS) dos últimos 10 anos (2012-2022). Para coleta dos artigos científicos, foram utilizadas as bases de dados: PubMed, além do acervo físico e digital da Biblioteca Reitor João Herculino do Centro Universitário de Brasília - CEUB. Dentro da base de dados foram utilizados descritores DeCS em português e em inglês: “microbiota intestinal” (gut microbiota) e “Diabetes Mellitus Tipo 2” (Type 2 Diabetes Mellitus), “Diabetes tipo 2 e probióticos” (type 2 Diabetes Mellitus and probiotics), “Diabetes tipo 2 e metformina” (type 2 Diabetes Mellitus and Metformin), “Diabetes tipo 2 e probióticos” (type 2 Diabetes Mellitus and probiotics), “Diabetes tipo 2 e metformina” (type 2 Diabetes Mellitus and Metformin), correlacionando com os operador booleano AND e OR. Após pesquisado os DeCS mencionados, foi aplicado os seguintes filtros: ensaio clínico controlado, texto completo grátis e últimos 10 anos (2012-2022).

A análise foi feita a partir da leitura dos títulos, onde foram excluídos os temas não compatíveis com o tema proposto neste estudo. Posteriormente foi feita a leitura dos resumos. Após leitura prévia dos resumos, foram excluídos aqueles que não foram compatíveis ao tema. Por fim, foram lidos os artigos filtrados, na íntegra, onde foram excluídos aqueles que não condizem com a proposta do tema e nem tão pouco com os filtros previamente marcados nas bases de dados. Foram analisados aproximadamente 200 artigos e usados na composição do estudo, 28 estudos. Foram utilizados estudos sem distinção populacional, sendo avaliados revisões feitas em animais, humanos e in vitro.

Em seguida, empreendeu-se uma leitura minuciosa e crítica dos manuscritos para identificação dos núcleos de sentido de cada texto e posterior agrupamento de subtemas que sintetizam as produções.

Para a inclusão dos artigos, foram usados os seguintes critérios: artigos experimentais e com seres humanos que incluíssem todos os descritores, publicados no período de 2012 a 2022, que estabelecessem a relação entre a microbiota intestinal e DM2. Para a exclusão, foi levado em consideração os seguintes critérios: artigos que incluíssem outras doenças com impacto na glicemia, que tratassem de outras intervenções em DM2 (exceto o uso de metformina) e artigos de revisão ou desenho observacional.

Para tanto, foi adotada a seguinte estratégia de busca na literatura:

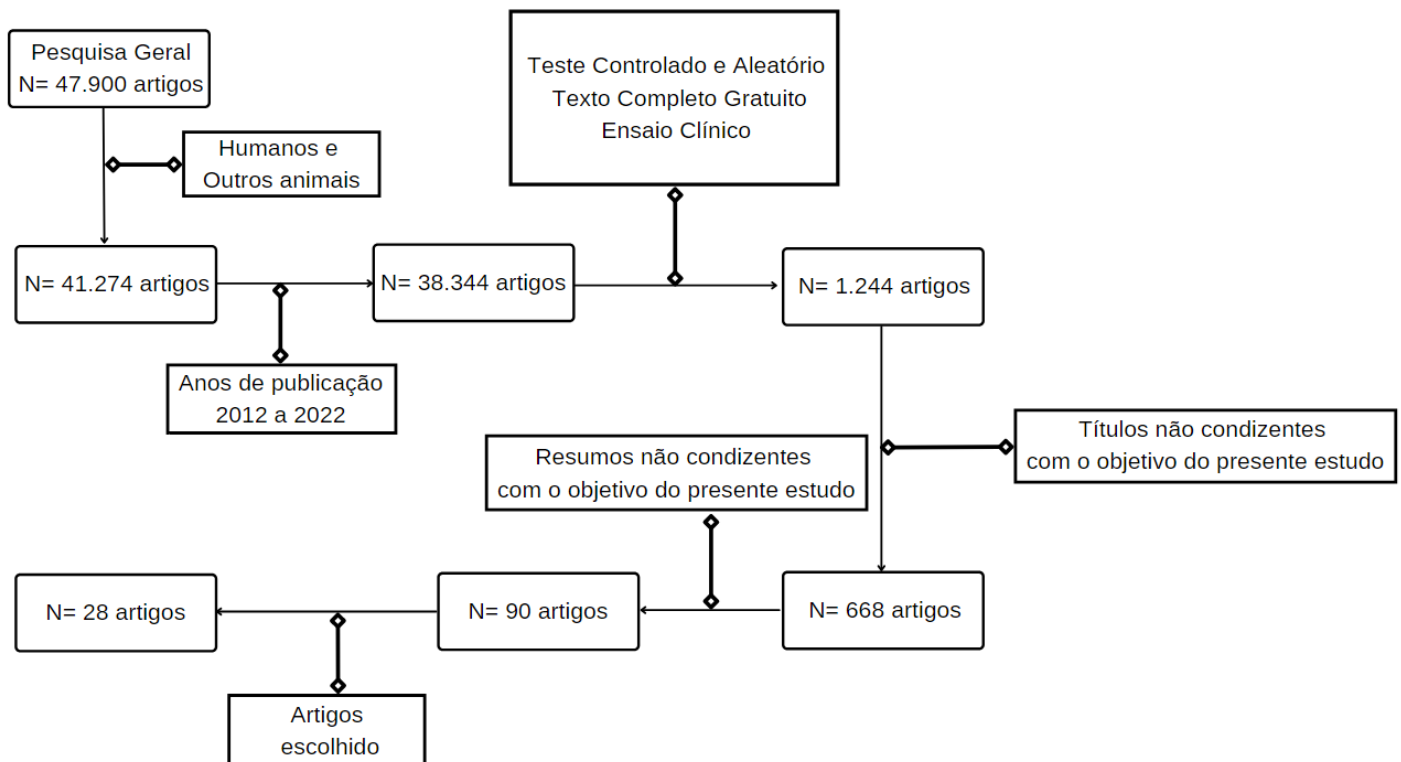
1. Foram buscados nas bases de dados artigos que contemplassem o descritor: “Diabetes Mellitus Tipo 2” (Type 2 Diabetes Mellitus).
2. Foram acrescentados os descritores: “microbiota intestinal” (gut microbiota), “probióticos” (probiotics), “metformina” (Metformin)
3. Foram acrescentados o operador booleano: AND
4. Realizou-se a busca com a combinação: “Diabetes Mellitus Tipo 2 e microbiota intestinal” (Type 2 Diabetes Mellitus and gut microbiota), “Diabetes tipo 2 e probióticos” (type 2 Diabetes Mellitus and probiotics), “Diabetes tipo 2 e metformina” (type 2 Diabetes Mellitus and Metformin).
5. Foi adicionado o filtro: humanos e outros animais.
6. Foi incluído o filtro de período de publicação entre 2012 e 2022.
7. Foram acrescentados os filtros: teste controlado e aleatório, texto completo gratuito e ensaio clínico.
8. Foi feita a exclusão a partir da leitura de títulos e resumos, removendo-se os estudos que não relacionaram ao tema.
9. Os estudos selecionados, por outro lado, seguiram para a etapa de leitura crítica e minuciosa e posterior interpretação dos dados.

Por fim, foi feita a síntese dos resultados obtidos por todos os trabalhos avaliados.

3. Resultados e Discussão

Mediante os critérios de inclusão e exclusão de artigos, foram selecionados 28 artigos para a presente revisão, conforme estratégia de busca apresentada na Figura 1.

Figura 1. Organograma de seleção dos artigos.



Fonte: Elaborada pelos autores (2022).

Quadro 1. Principais resultados dos artigos originais (N = 28).

Autor / ano	Estudo Amostra	Objetivo	Resultados
BALAKUMAR <i>Et al.</i> 2016	Ensaio clínico randomizado com animais N= 42 Camundongos machos C57BL/6J foram divididos em sete grupos (n = 6 por grupo)	Eficácia dos probióticos de origem intestinal indiana (<i>Lactobacillus plantarum</i> MTCC5690 e <i>Lactobacillus fermentum</i> (MTCC5689) juntamente com um controle positivo, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (LGG) na homeostase da glicose/lipídios em modelo animal diabético induzido por dieta gordurosa	As cepas probióticas nativas MTCC 5690 e O MTCC 5689 parecem ter potencial contra resistência à insulina e diabetes tipo 2 com mecanicismo, múltiplos tecidos e modo específico de ação.
BIRKELAND <i>Et al.</i> 2020	Estudo cruzado e controlado por placebo, N= 25 pacientes	Avaliar o efeito prebiótico de frutanos do tipo inulina sobre amicrobiota fecal e ácidos graxos de cadeia curta (SCFA) em pacientes com DM2.	A eficácia da Inulina para melhora do microbioma e sintomatologia da DM2.
CUI <i>Et al.</i> 2019	Estudo randomizado, duplo-cego, ensaio clínico controlado N= 30 ratos sendo divididos em 5 grupos de 6 ratos.	Mostrar a eficácia de uma planta medicinal comumente usada na medicina chinesa, <i>Rheum palmatum</i> L., conhecida popularmente como Ruibarbo, na redução da inflamação da microbiota intestinal dos portadores de DM2, e sua consequência na redução de níveis de glicose.	Avaliou-se que os sintomas de resistência à insulina causada pelo mau funcionamento das células beta pancreáticas foi bastante reduzido, diminuindo a DM2 dos ratos. Foi observada uma melhora da permeabilidade intestinal dos ratos, e consequente melhora na resposta inflamatória intestinal.
GU <i>Et al.</i> 2017	Estudo randomizado, aberto, de dois braços, multicêntrico Ensaio clínico. N= 06 pacientes portadores de DM2	Avaliar a relação da microbiota intestinal e ácidos biliares na estratificação da produção de bactérias intestinais benéficas.	Demonstram que a estratificação dos pacientes de acordo com a composição da microbiota intestinal basal pode fornecer uma ferramenta para selecionar a melhor estratégia de medicação e determinar os benefícios metabólicos antidiabéticos.
HASHIMOTO <i>Et al.</i> 2020	Protocolo de estudo para rótulo aberto, braço único e ensaio de pesquisa exploratória N= 40 pacientes portadores de DM2 diagnosticados com HBA1C > 9%, utilizando metformina como hipoglicemiante, e com problemas de constipação e/ou diarreia.	Avaliar a utilização do probiótico de cepa <i>Bifidobacterium bifidum</i> G9-1, na melhora de sintomas como constipação e diarreia. Bem como sua eficácia no controle glicêmico e composição da microbiota.	Mostram a utilidade do probiótico BBG9-1 na constipação ou diarreia em pacientes com DM2 que usam metformina.
HORVATH <i>Et al.</i> 2019	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo N= 26 pacientes diabéticos	Testar os efeitos de um simbiótico multiespécies (ou seja, uma combinação de probióticos e prebióticos) no metabolismo da glicose, microbiota intestinal, permeabilidade intestinal, função de neutrófilos e qualidade de vida.	Não foram encontrados resultados relevantes para o metabolismo da glicose.
KANAZAWA <i>Et al.</i> 2021	Ensaio clínico randomizado. N= 88 pacientes obesos com diabetes tipo 2	Investigar os efeitos da suplementação simbiótica de 24 semanas na Inflamação crônica e a microbiota intestinal em pacientes obesos com diabetes tipo 2.	A administração de simbióticos pelo menos parcialmente melhorou o ambiente intestinal em pacientes obesos com diabetes tipo 2.

KARUSHEVA <i>Et al.</i> 2019	Ensaio clínico cruzado controlado e randomizado. N= 50 voluntários	Avaliar a hipótese de que uma menor ingestão de BCAAs melhora a sensibilidade à insulina específica do tecido.	A redução dietética de curto prazo de BCAAs diminui secreção de insulina pós-prandial e melhora o tecido adiposo branco, metabolismo e composição do microbioma intestinal.
KASSAIAN <i>Et al.</i> 2017	Ensaio clínico controlado randomizado e triplo-cego. N= 120 pacientes com alterações metabólicas e na glicose sanguínea	Comprovar se há modulação seletiva da microbiota intestinal por suplementação de probióticos ou simbióticos pode melhorar a disfunção metabólica e prevenir diabetes em pré-diabéticos.	A microbiota intestinal manipulada traz benefícios à saúde na prevenção e gestão da síndrome metabólica em pré-diabetes.
KHALILI <i>Et al.</i> 2019	Estudo duplo-cego, randomizado controlado N= 40 voluntários com DM2 grupos probiótico (n = 20) e placebo (n = 20)	Investigar os efeitos da suplementação de L. Casei na resposta glicêmica e nos níveis de SIRT1 e fetuína-A em pacientes com DM2	De dois meses, açúcar no sangue em jejum, nível de insulina sérica e índice HOMA-IR reduziram significativamente no grupo de intervenção.
MCMURDIE <i>Et al.</i> 2022	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo N= 76 participantes com DM2 sendo (n=42) introduzidos nas cepas de probióticos, e (n=14) no grupo placebo	Avaliar a utilização de probióticos 5 tipos de cepas de formulação ('WBF-011') na melhora da glicemia pós-prandial e redução de ácidos graxos de cadeia curta na microbiota dos pacientes com DM2.	Houve um aumento das bactérias do gênero Butirato, benéficas para a saúde intestinal dos pacientes de DM2, sendo assim um importante vertente a ser introduzida no tratamento da sintomatologia da doença.
MOTIANI <i>Et al.</i> 2019	Um estudo randomizado N= 26 sendo, N= 09 pré-diabéticos e N= 17 diabetes tipo 2	Compreender se as alterações no metabolismo intestinal interagem com a microbiota intestinal e sua liberação de marcadores, estudou-se os efeitos do intervalo de sprint (SIT) e do treinamento contínuo de intensidade moderada (MICT) no metabolismo intestinal e Microbiota em indivíduos com resistência à insulina.	Ambos os modos de treinamento reduziram marcadores inflamatórios sistêmicos e intestinais. O treinamento modificou a microbiota aumentando o filo Bacteroidetes e diminuindo Firmicutes.
PALACIOS <i>Et al.</i> 2020	Ensaio clínico controlado e randomizado N= 60 pacientes com IMC > 25kg/m2 com pré-diabetes ou DM2 diagnosticada	Investigar a segurança e efeito de espécies de probióticos em marcadores glicêmicos, inflamatórios e de permeabilidade intestinal em adultos com pré-diabetes e DM2 e avaliar se o probiótico pode aumentar o efeito da Metformina sobre a glicemia.	Probióticos e a metformina tiveram uma melhora de marcador de hemoglobina glicada, redução de glicose sanguínea, bem como aumento de concentração de Butirato em relação ao placebo.
PEDERSEN <i>Et al.</i> 2016	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e estudo paralelo. N= 29 homens divididos em grupo placebo, e outro grupo prebióticos (fibras, por 12 semanas).	O objetivo principal do estudo é avaliar as possíveis alterações no microbioma e microbiota dos pacientes portadores de DM2, após a administração do Prebiótico galacto-oligosacarídeo.	Prebiótico promoveu um melhor equilíbrio e homeostase entre bactérias benéficas no intestino, com diminuição de citocinas inflamatórias como a IL-6, bem como diminuição da glicose.
REN <i>Et al.</i> 2020	Ensaio clínico randomizado N= 45 pessoas portadoras de DM2 foram aleatoriamente divididas em 2 grupos sendo o primeiro (n=22) controlados por uma dieta rica em Amêndoas e alta gordura com baixo carboidrato, e o segundo grupo (n=23) administrou-se uma dieta baixa em gorduras. O estudo teve duração de 3 meses.	Avaliar a eficácia de uma dieta baixa em carboidratos na redução de marcadores glicêmicos e controle de DM2.	Grupo que recebeu a dieta baixa em carboidratos teve uma maior produção de ácidos graxos de cadeia curta (SFCA), que pode ter contribuído para controle glicêmico e depressão dos portadores de DM2, por maior sinalização e manutenção de GLP-1, também observados neste grupo.

SATO <i>Et al.</i> 2017	Estudo controlado randomizado. N= 70 pacientes recrutados neste estudo, 35 foram designados para o grupo probiótico e 35 para o grupo controle.	Investigar se os probióticos podem reduzir a translocação bacteriana e causar alterações na microbiota intestinal de portadores de DM2.	Os resultados mostraram que a administração de probióticos reduziu a translocação bacteriana e alteração da microbiota intestinal em pacientes japoneses com DM2.
SU <i>Et al.</i> 2022	Estudo transversal N= 25 pacientes aleatórios portadores de DM2	Avaliar a segurança e eficácia de uma nova dieta composta de probióticos, prebióticos e grãos integrais, e método de tratamento combinado FMT de DM2.	Após os 90 dias de tratamento a fórmula de probióticos associado aos grãos integrais foi eficaz na redução de peso corporal, pressão arterial e glicose sanguínea.
TAKEWAKI <i>et al.</i> 2021	Ensaio Clínico N= 18 pacientes de DM2	Investigar as características da microbiota intestinal alteradas pelo medicamento Acarbose, utilizado como hipoglicemiante em pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2.	Foi observado que a Acarbose ajudou as bactérias benéficas no controle glicêmico da microbiota intestinal dos pacientes com DM2, aliados ao comportamento alimentar diário dos indivíduos.
TIAN <i>Et al.</i> 2016	Ensaio clínico N= 56 ratos machos foram divididos em 7 grupos (n=8 cada grupo)	Elucidar mecanismos como microbiota, permeabilidade intestinal, resistência à insulina e inflamação.	Probióticos foram eficazes na redução dos níveis de glicose sanguínea, bem como a diminuição de marcadores de Hemoglobina glicada dos ratos. Demonstrou maior eficácia dos probióticos quando combinados a metformina.
TOEJING <i>Et al.</i> 2020	Ensaio clínico randomizado N= 60 ratos foram aleatoriamente divididos em 6 grupos (n=10), durante 12 semanas.	Avaliar o efeito antidiabético de <i>L. Paracasei</i> HII01 em ratos diabéticos tipo 2 experimentais e explorar os possíveis mecanismos subjacentes.	Os resultados demonstraram que <i>L. Paracasei</i> HII01 melhorou a glicemia, captação de glicose, proteínas sinalizadoras de insulina, transportador de glicose (GLUT4) e fosforilação da proteína quinase ativada por AMP (pampkthr172), fator de necrose tumoral (TNF- α) e fator nuclear-kb (NF-kb) em ratos diabéticos.
TONG <i>Et al.</i> 2018	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado e aberto N= 450 pessoas portadoras de DM2 foram aleatoriamente divididas em 2 grupos, um recebendo a metformina, e outro a fórmula de ervas.	Avaliar os efeitos da Metformina e de uma fórmula de ervas naturais da medicina chinesa, no controle da glicemia e hiperlipidemia em portadores de DM2.	Sugerem que a metformina e a fórmula à base de plantas pode melhorar o diabetes tipo 2 com hiperlipidemia, enriquecendo bactérias benéficas, como <i>Blautia</i> e <i>Faecalibacterium</i> spp.
TONUCCI <i>Et al.</i> 2017	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Investigar os efeitos dos probióticos no controle glicêmico, perfil lipídico, inflamação, estresse oxidativo e ácidos graxos de cadeia curta em DM2	O consumo de probióticos melhorou o controle glicêmico em indivíduos com DM2, porém, a ingestão de leite fermentado parece estar envolvida com outras alterações metabólicas, como diminuição das citocinas inflamatórias (TNF- α e resistina) e aumento do ácido acético.
WANG <i>Et al.</i> 2020	Ensaio clínico randomizado N= 25 camundongos com DM2	Explorar os possíveis mecanismos antidiabéticos de 14 probióticos extraídos do leite de camelo fermentado.	Os probióticos melhoraram significativamente os parâmetros de glicemia e lipídios no sangue. Além disso, os probióticos aumentaram a secreção de insulina através do GLP-1 acionado por glicose.
WEI <i>Et al.</i> 2021	Ensaio clínico randomizado N= 98 indivíduos com DM2	Investigar se uma intervenção intensiva no estilo de vida combinada com o cuidado padrão convencional leva a uma composição da microbiota intestinal diferente em comparação com o padrão Tratamento isolado em indivíduos com DM2	As cepas probióticas nativas MTCC 5690 e MTCC 5689 parecem ter potencial contra resistência à insulina e a diabetes tipo 2, pelo equilíbrio entre a comunidade bacteriana da microbiota, bem como maior produção de ácidos graxos de cadeia curta com concomitante diminuição de interleucinas inflamatórias.

WU <i>Et al.</i> 2017	Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e aberto N= 45 (Grupo placebo e grupo metformina)	Avaliar os efeitos da Metformina na microbiota dos pacientes portadores de DM2, e sua eficácia no controle da sintomatologia da doença.	Os achados mais importantes foram que o grupo que recebeu metformina teve uma redução dos marcadores de glicose sanguínea e hemoglobina glicada.
ZHANG <i>Et al.</i> 2020	Estudo randomizado, duplo-cego, ensaio clínico controlado N= 566 pacientes portadores de DM2	Elucidar os efeitos da berberina e os probióticos na microbiota intestinal, e sua eficácia de manejo na DM2	A análise metagenômica mostrou um impacto significativo da Berberina no microbioma intestinal humano. Probióticos melhoraram o controle glicêmico.
ZHAO <i>Et al.</i> 2018	Estudo clínico randomizado N= 43 sendo dividido em dois grupos, N= 16 pacientes fibra + Acarbose e Grupo Medicamento Acarbose N=27	Avaliar a produção de ácidos graxos de cadeia curta em resposta ao alto teor de fibras dietéticas em pacientes com DM2.	Uma dieta rica em fibras altera a microbiota intestinal e melhora a glicose homeostase em pacientes com DM2.
ZHOU <i>Et al.</i> 2019	Ensaio Clínico N= 264 indivíduos com sobrepeso escolhidos aleatoriamente para ingerirem 4 tipos de dietas diferentes em macronutrientes, com a duração de 2 anos.	Relacionar a TMAO (N-óxido de trimetilamina) e seus precursores como por exemplo a l-carnitina com a perda de peso e mudanças de comportamento da microbiota, com a possibilidade de alteração na densidade mineral óssea de diabéticos.	Após 6 meses de protocolo, foi verificado uma redução dos níveis de TMAO no plasma sanguíneo, como consequência também uma redução nos níveis de densidade mineral óssea no corpo.

C57BL/6J= Espécie de camundongo; SCFA= Ácidos Graxos de Cadeia Curta; DM2= Diabetes Mellitus 2; BCAA= Aminoácidos de Cadeia Ramificada; SIRT1= Desacetilase Sirtuin-1; MICT= Treinamento com Intensidade Moderada; IL-6= Interleucina-6; GLP-1= peptídeo semelhante a glucagon 1; GLUT4= transportador de glicose 4; AMP= Adenosina Monofosfato; TNF- α = Fatores de Necrose Tumoral Alfa, NF-kb= Fator de Nuclear Kappa B; TMAO = N-óxido-trimetilamina. Fonte: Elaborada pelos autores (2022).

Aspectos Metabólicos e Fisiopatológicos do DM 2

O DM2 é uma doença é uma patologia complexa e multifatorial sendo que está fortemente relacionado a fatores poligênicos e de forte hereditariedade ainda não totalmente esclarecida, além de fatores ambientais, como, hábitos alimentares, sedentarismo, obesidade. Sendo que a característica principal da DM2 se dá pela resistência periférica à insulina principalmente causada pelos fatores ambientais citados (Vallianou et al., 2019).

O DM é decorrente da hiperglicemia persistente, uma consequência da deficiência insulínica, sua ação prejudicada ou ambos (SBD, 2020). Essas consequências conduzem ao desenvolvimento de condições incapacitantes e diversas complicações à saúde como doenças cardiovasculares, doença renal crônica, amputações e problemas na visão (WHO, 2021). O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é de maior prevalência e atinge cerca de 90 a 95% dos casos de DM. É uma ocorrência advinda de histórico familiar, idade, obesidade, estilo de vida, diagnóstico de pré-diabetes, diabetes mellitus gestacional (DMG), bem como fatores relacionados a síndrome metabólica como hipertensão arterial e dislipidemia (SBD, 2020).

A Diabetes Mellitus tipo 2 e suas complicações, chegaram a níveis epidêmicos nas últimas décadas, foi observado que aproximadamente 1 a cada 11 adultos têm DM2 em todo mundo, e cerca de 75%, dos pacientes, vivem em países em desenvolvimento (Zheng et al., 2017). As evidências acumuladas a partir de estudos observacionais prospectivos e ensaios clínicos randomizados, indicam que casos futuros podem ser evitados a partir da manutenção do peso corporal, focando no equilíbrio energético por meio de práticas de atividades físicas regulares e dieta saudável (Zheng et al., 2017).

Do ponto de vista não farmacológico, o manejo da DM2 se dá pela mudança do estilo de vida e readequação alimentar, recomenda-se que seja feito plano alimentar individualizado, levando em conta as metas metabólicas e nutricionais (BRASPEN, 2020). A diretriz brasileira aborda a importância do incentivo ao consumo de carboidratos com alta densidade de nutrientes, com alto teor de fibras e minimamente processados, devendo conter no plano alimentar vegetais, frutas, grãos integrais e laticínios (BRASPEN, 2020). Além disso, a diretriz descreve que uma boa distribuição de macronutriente em cada refeição é fundamental no DM2, assim com os carboidratos, proteínas e gorduras, a fibra deve ser ajustada a proporções

suficientes, levando em consideração o mínimo de 14 gramas por dia para cada 1.000 kcal (BRASPEN, 2020).

A maioria dos tratamentos conhecidos, especialmente farmacêuticos com efeitos comprovados, normalmente concentra seus agentes projetados para impactar diretamente as vias de sinalização que regulam diretamente a glicose. A metformina é um hipoglicemiante muito utilizado no manejo do DM2, sendo que os mecanismos farmacológicos atuam na a inibição da gliconeogênese hepática. Entretanto, a metformina pode alterar a microbiota intestinal (Vallianou et al., 2019).

Entender as causas que relacionam a DM2 e a microbiota intestinal é o primeiro passo para que seja criado uma abordagem direcionada aos impactos na microbiota intestinal. Estudos em modelos animais sugerem que os efeitos benéficos de alguns reagentes farmacêuticos, em partes, não mediados por impactos da microbiota intestinal (Adeshirlarijaney et al., 2020).

Após a consolidação dos resultados foi observado que alguns estudos que encontraram redução significativa de hemoglobina glicada, glicemia de jejum e HOMA-IR, após a suplementação de prebiótico, probióticos e simbióticos. Estes compostos se destacam por sua ação imunomoduladora e na microbiota intestinal. Esta ação vai de encontro com importantes mecanismos indutores das alterações glicêmicas, que são o processo inflamatório sistêmico e a disbiose (Wen et al., 2017). Desta forma, os achados desta revisão são importantes na otimização do manejo nutricional das alterações glicêmicas em pacientes com DM2 e/ou resistência insulínica, visto sua ação no sistema imune e microbiota intestinal.

Os probióticos, bactérias gram-positivas em sua maioria, são microrganismos vivos, que quando, em níveis adequados, podem trazer benefícios à saúde de seu hospedeiro (Zhang et al., 2021). Atualmente, há três tipos de probióticos estudados para o manejo do DM2. O primeiro tipo, são os probióticos comuns, compostos principalmente de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* e que possuem alta segurança em sua usabilidade, a intervenção com esse tipo de probiótico em pacientes com DM2 vem sendo estudada em diversos ensaios clínicos, mas seus resultados não apresentam consistências sólidas (Scheithauer et al., 2020). Apesar disso, é sabido que os probióticos comuns podem causar redução de insulina em jejum e HbA1c e melhora da eficácia do HOMA-IR, também foi achado redução efetiva dos marcadores de estresse oxidativo (Kassaian et al., 2017). A inconsciência dos achados pode estar relacionada o uso de cepas, doses, tempo de intervenção e cepas únicas ou múltiplas, fazendo ser necessário mais ensaios clínicos, para mitigar a inconsistência e avaliar a atuação desse tipo de probiótico na prevenção e melhoria do DM2 (Scheithauer et al., 2020).

O segundo tipo de probiótico, é os novos probióticos, onde se destaca a *A. muciniphila*, probiótico que demonstra melhorar uma variedade de doenças, entre elas o DM2, estudos demonstram que em portadores de DM2 as *A. muciniphila* estão significamente reduzida (Scheithauer et al., 2020). Estudos em camundongos, demonstraram que a administração de *A. muciniphila*, melhorou a secreção de GLP-1 nas células do cólon, melhora da tolerância à glicose, restauração da barreira intestinal, melhora do perfil lipídico e redução do processo inflamatório (Zhang et al., 2021).

Outro probiótico ainda estudado e com grande potencial no manejo do DM2 é o *Faecalibacterium prausnitzii*, importante bactéria produtora de butirato (Zhang et al., 2021). Apesar do potencial desse tipo de probiótico, a segurança na aplicabilidade desse tipo de bactéria ainda não está clara, devido à ausência de estudos em humanos mais eficazes (Zhang et al., 2021). Por fim, o terceiro e último tipo de probiótico é a bactéria de engenharia genética, cepas modificadas geneticamente, com a finalidade de produzir fatores biológicos para uma determinada doença, como por exemplo, a *Lactococcus lactis*, que foi usada como um transportador de GLP-1 no manejo do DM2 em ratos, sua administração oral reduziu a glicose sanguínea e aumento a concentração de insulinêmica. Esse tipo de probiótico ainda terá um longo caminho até sua aplicabilidade em seres humanos, mas já demonstra seu potencial para aplicação futura (Zhang et al., 2021).

Vários foram os probióticos utilizados, podendo-se destacar algumas cepas como: *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, e *Bifidobacterium longum*, onde o aumento dessas bactérias foi significativo na microbiota dos participantes dos estudos. A glicemia em jejum foi avaliada em

todos os artigos em que os probióticos foram usados, porém apresentou redução significativa em 03 (três) artigos (Khalili et al. 2019, Tian et al. 2016 e Sato et al. 2017). Quanto a HOMA-IR, foi avaliada em 04 (quatro) estudos (Khalili et al. 2019, TIAN et al. 2016, Sato et al. 2017, Tonucci et al. 2015 e Toejing et al. 2020), sua diminuição significativa só foi encontrada com as cepas *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus paracasei* (Khalili et al. 2019 e Toejing et al. 2020). Os níveis de hemoglobina glicada foram avaliados em todos os artigos, havendo alteração significativa apenas em 01 (um) estudo (Khalili et al. 2019). E apenas um artigo proposto demonstrou a eficácia na redução de todos os marcadores inflamatórios da DM2 (McMurdie et al. 2022), que utilizou as cepas probióticas *A. muciniphila*, *Anaerobutyricum hallii* (formerly *Eubacterium hallii*18), *Clostridium beijerinckii*, *Clostridium butyricum*, e *Bifidobacterium infantis*, com notável aumento de butirato.

Os prebióticos utilizados para compor os simbióticos foram inulina (Horvath et al. 2019, Kassaian et al. 2017, Kanazawa et al. 2021, Birkeland et al. 2020), frutooligossacarídeo (FOS) (Birkeland et al. 2020) e galactooligossacarídeos (GOS) (Horvath et al. 2019, Kanazawa et al. 2021 e Pedersen et al. 2016). Quanto à hemoglobina glicada, houve redução significativa em apenas 01 (um) estudo (Horvath et al. 2019), dos quatro avaliados. A HOMA-IR, foi avaliada em apenas 01 (um) estudo (Kassaian et al. 2017), porém não apresentou alterações significativas. As cepas mais utilizadas foram *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* e *Bifidobacterium longum* em conjunto ou isoladas, sendo que houve uma redução significativa principalmente na glicemia em jejum em apenas 01 (um) artigo com o uso dos simbióticos (Horvath et al. 2019).

O fármaco mais utilizado para o tratamento e até prevenção da DM2 é a Metformina, na qual avaliamos 06 (seis) artigos que estudaram a interação do medicamento com a microbiota e manejo da doença (Takewaki et al. 2021, Zhang et al. 2019, Balakumar et al. 2016, Wu et al. 2017, Tong et al. 2017 e Karusheva et al. 2019). Os achados significativos na diminuição de hemoglobina glicada ocorreram em 03 (três) artigos (Zhang et al. 2019, Wu et al. 2017 e Tong et al. 2018). Em contrapartida, a glicose em jejum foi mensurada apenas nos estudos de (Wu et al. 2017 e Tong et al. 2018) tendo mostrado a eficácia na aplicação da metformina na sua redução, bem como no índice de HOMA-IR, corroborado por mais 01 (um) artigo (Balakumar et al. 2016).

Além disso, 02 (dois) estudos com Berberina foram avaliados na presente revisão (Wang et al. 2021 e Zhang et al. 2020), haja vista que ambos foram adicionados ao tratamento com probióticos. Ambos foram eficazes em comprovar a redução da resistência insulínica pela diminuição do marcador HOMA-IR, porém, apenas Whang et al. 2020 encontrou diferenças significativas na hemoglobina glicada e glicose em jejum, corroborando para o possível efeito benéfico da BBR em tratamentos para DM2.

Outro medicamento hipoglicemiante estudado foi a Acarbose, no qual 02 (dois) artigos (GU et al. 2017 e Takewaki et al. 2021) em que ambos achados corroboram com a eficácia dos fármacos para redução da resistência insulínica (queda dos marcadores de HOMA-ir e hemoglobina glicada) e aumento de cepas bacterianas intestinais *Bifidobacterium*, *Eubacterium* e *Lactobacillus*. A glicose em jejum se manteve inalterada ou não apresentou redução significativa.

Foi analisado 01 (um) artigo que avaliou a eficácia das fibras dietéticas no manejo da sintomatologia da DM2 (ZHAO et al. 2018), que demonstrou que houve redução significativa de hemoglobina glicada, glicose em jejum e HOMA-IR. O impacto do exercício físico na microbiota foi avaliado em 01 (um) artigo (Motiani et al. 2019) mostrando aumento de Butirato, redução de hemoglobina glicada e glicose em jejum, não sendo avaliado índice HOMA nesse estudo. O tratamento alternativo de transplante fecal foi abordado em 01 (um) artigo (Su et al. 2022) em que a glicose sanguínea reduz, bem como a hemoglobina glicada, após intervenção dietética em adicional ao transplante.

Com isso, os estudos realizados para identificar os benefícios dos probióticos são um dos focos atuais para manejo, controle e até prevenção da doença. A formulação “WBF-011” que contém *Bifidobacterium infantis*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium beijerinckii*, *Akkermansia muciniphila* e *Anaerobutyricum hallii*, foi base avaliativa em 51 portadores de DM2,

constatando-se a eficácia na produção de Butirato e ácidos graxos de cadeia curta, com consequente redução de níveis de HbA1c e controle de glicose sanguínea (Mcmurdie et al., 2022).

Em contrapartida, Sato et al., 2017, conduziram uma amostra com a ingestão de leite fermentado contendo *Lactobacillus casei* Shirota (LcS), com o intuito de avaliar a translocação bacteriana e sua possível relação com os marcadores da doença. Observou-se, no entanto, que mesmo após 16 semanas de intervenção, não houve grande redução do marcador HbA1c (-0,2%), sendo assim o probiótico não foi fator de melhora na disbiose intestinal, bem como diminuição da inflamação crônica, necessitando de outras intervenções como adição de outras cepas para maior controle da doença.

Já em outra amostra avaliada, 40 diabéticos tipo 2 divididos em dois grupos (n=20) no qual um deles sofreu a intervenção com probióticos *Lactobacillus casei* por 8 semanas. Após 2 meses, o marcador de HbA1c não demonstrou alteração significativa, porém, o índice de HOMA-IR teve grande redução (p=0.002, p=0.035 e p=0.001) assim como a resposta na diminuição da glicemia em comparação com o grupo controle (p=0.013, p=0.028, p=0.07), o que corrobora com a possível eficácia do probiótico como terapia adicional nos casos de diabetes tipo 2 (Khalili et al., 2019).

Os Ácidos Graxos de Cadeia Curta (SCFA) são metabólitos oriundos da fermentação bacteriana que participam na metabolização de fibras dietéticas e acetato, ácido propionato e butirato. Os ácidos biliares primários são produzidos a partir do colesterol hepático e secretado no intestino, onde pode ser convertido em ácidos biliares secundários pela microbiota intestinal. Tanto os SCFAs, quanto os ácidos biliares secundários, podem afetar o metabolismo da glicose e a sensibilidade à insulina através da interação em diversas vias, essa interação pode afetar o desenvolvimento da DM2 (Zhang et al., 2021).

Estudos têm demonstrado que os Lipopolissacarídeo (LPS) é aumentado em portadores do DM2, esse elevado nível de LPS sérico é produto principalmente oriundo de bactérias gram-negativas, gerando permeabilidade intestinal, deslocamento do LPS para circulação periférica, o LPS é pró-inflamatório e danificadora das células β . Os Aminoácidos de Cadeia Ramificada (BCAA), são aminoácidos essenciais, portanto, não sintetizados pelo corpo humano, que devem ser obtidos a partir da dieta e produzidos principalmente pelo metabolismo da microbiota intestinal, devem ser consumidos em quantidades ideais pois o elevado nível plasmático de BCAAs é um fator de risco para desenvolvimento do DM2 e resistência insulínica (Zhang et al., 2021).

Ademais, o medicamento mais estudado e utilizado na prática do manejo, controle e até prevenção da DM2 é a Metformina. Assim, em um estudo duplo-cego e randomizado realizado na Austrália, avaliou 60 pacientes diabéticos que já utilizavam o fármaco, em adicional a um composto probiótico (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Streptococcus*) buscando fortalecer o seu efeito terapêutico por meio de intervenção da microbiota. Apesar dos probióticos sozinhos não apresentarem tanta eficácia, o presente estudo identificou que em conjunto com a Metformina houve diminuição de marcadores como: HbA1c (p=0.036), HOMA-IR (p=0.033) e Insulina Basal (p=0.044), melhorando a sensibilidade à insulina dos pacientes (Palacios et al., 2020).

Já quando se avaliou a utilização apenas de Metformina, foi observada a diminuição na porcentagem de HbA1c (-0.6%) e glicose sanguínea (Wu et al., 2017). Tal acontecimento possivelmente deve-se ao equilíbrio observado na microbiota intestinal desses pacientes, com o aumento de *Bifidobacterium* (p=0.05), SCFA (p=0.006) bem como acetato, butirato e propionato, benéficos para o bom funcionamento do microbioma do hospedeiro.

Em contrapartida, um estudo de revisão demonstrou um impacto da metformina sobre o metabolismo sistêmico de carboidratos por meio de mecanismos gastroentéricos que não envolvem diretamente a microbiota intestinal, como alterações na fisiologia dos ácidos biliares, hormônios entéricos e efeitos na sinalização da AMPK duodenal, que contribuem para supressão da gliconeogênese hepática (Vallianou et al., 2019).

Como adicional aos protocolos que utilizam Metformina, Probióticos ou ambos, encontramos terapias com a implementação de Prebióticos ou Berberina (fármaco derivado de plantas) para complemento no tratamento para a DM2. No

caso de uma relação simbiótica (probióticos + prebióticos), Horvath et al., 2019, encontrou diminuição em marcadores como: circunferência abdominal (-4cm), zonulina sérica ($p=0.004$) e lipoproteínas ($p=0.02$).

Quando administrados sozinhos, Birlerland et al. 2020 obteve achados com a utilização do prebiótico Inulina, que em 6 semanas ocorreu um aumento de bactérias como Bifidobacterium e Bacteroidetes ($p=0.045$), bem como SCFA ($p=0.04$). Já na administração do prebiótico galacto-oligossacarídeo, não houveram alterações significativas no microbioma intestinal dos pacientes mesmo após 12 semanas de intervenção, demonstrando apenas uma redução de bactérias da família Veillonellaceae (-0.9) e consequente redução de IL-6 ($p=0.042$), não sendo evidências fortes para controle glicêmico dos portadores de DM2 (Pedersen et al., 2016).

A terapia com Probióticos em adicional a Berberina se mostrou mais eficaz na diminuição de marcadores como: HbA1c (-1.04%), glicose sanguínea e HOMA-IR. Ademais, o que corrobora com essa melhora encontrada foi a relação de aumento das bactérias benéficas ao intestino humano, como Bacteroidetes, Firmicutes, Bifidobacterium e o incremento de SCFA (Zhang et al., 2020).

Os vários achados em estudos em animais e em humanos, demonstraram que a maioria dos portadores de DM2 estão em sobrepeso ou obesidade, e que essas condições estão associadas a alteração na microbiota intestinal, inflamação e permeabilidade da barreira intestinal. Nesse sentido, é razoável relacionar o desempenho da microbiota intestinal com o desenvolvimento da patogênese do DM2 e suas sintomatologias (Wen; Duffy, 2017).

Com isso, pode-se afirmar que os fármacos hoje existentes para controle e prevenção da DM2 são relativamente eficazes para redução de marcadores inflamatórios e de resistência insulínica, fatores chave para manejo da doença. Contudo, a relação das bactérias intestinais e microbiota com a sintomatologia ainda é incerta, bem como a eficácia dos tratamentos alternativos de probióticos, prebióticos ou a junção destes, necessitando assim de mais estudos, principalmente em humanos, para entendermos até que ponto essa terapia é válida no tratamento dos portadores de DM2.

4. Considerações Finais

Concluímos que os achados na presente revisão, sugerem que a DM2 pode afetar a microbiota intestinal, causando disbiose, redução da permeabilidade intestinal e consequentemente, alterações nos metabólitos produzidos pelas bactérias residentes no intestino. Inversamente, os achados também sugerem que a microbiota intestinal participa na patogênese da DM2, a disbiose e a permeabilidade intestinal podem causar resistência à insulina e piora do processo inflamatório, aspectos comumente encontrados na microbiota na população com obesidade, que é um dos principais fatores de risco para desenvolvimento da DM2. O manejo da DM2 se dá principalmente pelo tratamento farmacológico e nutricional. O tratamento farmacológico age diretamente na sintomatologia da doença, pensando em controle da progressão e manutenção das vias metabólicas associadas. O tratamento nutricional participa do controle e manutenção das vias metabólicas associadas, mas também garante as necessidades energéticas e nutricionais do portador, participa na recuperação da microbiota intestinal e reparação de sua barreira, além de não sobrecarregar outros órgãos como os fármacos. O uso de prebióticos, probióticos e simbióticos parece ser uma terceira via de tratamento na prevenção, progressão da doença e sua sintomatologia, segundo os estudos ainda em andamento.

A revisão apresentada tem limitações. Apesar dos inúmeros estudos relacionados ao objetivo desta revisão, os ensaios clínicos em humanos têm uma quantidade muito inferior se comparado aos estudos em modelos animais, o que faz dos resultados apesar de promissores, serem inconclusivos, visto a necessidade de mais ensaios e ajustes de dosagem direcionados a especificidade de cada grupo populacional (sexo, idade, nacionalidade e raça).

Apesar dos avanços nas atuais pesquisas, se fazem necessários novos estudos sobre a relação entre a DM2 e a microbiota intestinal, visto que os atuais estudos ainda divergem sobre as prevalências das bactérias nos portadores da DM2 e

como essa disbiose pode atuar na patogênese e progressão da doença. Também se fazem necessários mais estudos a respeito da dosagem de prebiótico, probiótico e simbióticos utilizados no manejo da doença, principalmente pelo fato de que os ensaios clínicos em sua maioria, utilizam a mesma dosagem nas amostras sem considerar o sexo, idade e nacionalidade, precisando assim, direcionar as dosagens para cada especificidade da população. Por fim, recomendam-se mais ensaios clínicos em humanos, pois apesar de ser um campo amplo de estudos, ainda segue em sua maioria, em modelos animais. Para os novos ensaios clínicos randomizados e controlados em humanos, sugere-se a padronização das cepas e doses de pré e probióticos ou simbióticos, bem como de seu período de utilização, para efeitos de comparabilidade dos resultados e agrupamento de efeitos em metanálises, assim como o controle de fatores de confusão (vieses) como padrão dietético utilizado e nível de atividade física praticada pelos participantes.

Referências

- Adeshirlarijaney, A., & Gewirtz, A. T. (2020). Considering gut microbiota in treatment of type 2 diabetes mellitus. *Gut Microbes*, 11(3), 253–264. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1717719>
- Balakumar, M., Prabhu, D., Sathishkumar, C., Prabu, P., Rokana, N., Kumar, R., Raghavan, S., Soundarajan, A., Grover, S., Batish, V. K., Mohan, V., & Balasubramanyam, M. (2016). Improvement in glucose tolerance and insulin sensitivity by probiotic strains of Indian gut origin in high-fat diet-fed C57BL/6J mice. *European Journal of Nutrition*, 57(1), 279–295. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1317-7>
- Birkeland, E., Gharagozian, S., Birkeland, K. I., Valeur, J., Måge, I., Rud, I., & Aas, A.-M. (2020). Prebiotic effect of inulin-type fructans on faecal microbiota and short-chain fatty acids in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *European Journal of Nutrition*, 59(7), 3325–3338. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02282-5>
- Campos, L., Chaer, V., Hafez, B., Alves Barreto, P., Gonzalez, M., Duprat Ceniccola, G., Barbosa De Abreu, H., Tepedino, J., Alves, M., Andrade, N., Segadilha, L., Kumbier, M., & Castro, M. (2020). Brazilian Society of Parenteral and Enteral Nutrition BRASPEN JOURNAL Diretriz BRASPEN de Terapia Nutricional no Diabetes Mellitus. *BRASPEN Journal*, 35(4). https://www.braspen.org/_files/ugd/66b28c_77ee5a91b6d14ade864fe0c091afde8c.pdf
- Cui, H.-X., Zhang, L.-S., Luo, Y., Yuan, K., Huang, Z.-Y., & Guo, Y. (2019). A Purified Anthraquinone-Glycoside Preparation From Rhubarb Ameliorates Type 2 Diabetes Mellitus by Modulating the Gut Microbiota and Reducing Inflammation. *Frontiers in Microbiology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01423>
- Gu, Y., Wang, X., Li, J., Zhang, Y., Zhong, H., Liu, R., Zhang, D., Feng, Q., Xie, X., Hong, J., Ren, H., Liu, W., Ma, J., Su, Q., Zhang, H., Yang, J., Wang, X., Zhao, X., Gu, W., & Wang, W. (2017). Analyses of gut microbiota and plasma bile acids enable stratification of patients for antidiabetic treatment. *Nature Communications*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01682-2>
- Gurung, M., Li, Z., You, H., Rodrigues, R., Jump, D. B., Morgun, A., & Shulzhenko, N. (2020). Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*, 51, 102590. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.051>
- Hashimoto, Y., Nakajima, H., Hata, S., Miyoshi, T., Hosomi, Y., Majima, S., Nakanishi, N., Senmaru, T., Osaka, T., Okada, H., Ushigome, E., Hamaguchi, M., Asano, M., Yamazaki, M., & Fukui, M. (2020). Effect of probiotics, *Bifidobacterium bifidum* G9-1, on gastrointestinal symptoms in patients with type 2 diabetes mellitus: study protocol for open-label, single-arm, exploratory research trial (Big STAR study). *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 67(3), 223–227. <https://doi.org/10.3164/jcfn.20-100>
- Horvath, A., Leber, B., Feldbacher, N., Tripolt, N., Rainer, F., Blesl, A., Trieb, M., Marsche, G., Sourij, H., & Stadlbauer, V. (2019). Effects of a multispecies synbiotic on glucose metabolism, lipid marker, gut microbiome composition, gut permeability, and quality of life in diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *European Journal of Nutrition*, 59(7), 2969–2983. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02135-w>
- Kanazawa, A., Aida, M., Yoshida, Y., Kaga, H., Katahira, T., Suzuki, L., Tamaki, S., Sato, J., Goto, H., Azuma, K., Shimizu, T., Takahashi, T., Yamashiro, Y., & Watada, H. (2021). Effects of Synbiotic Supplementation on Chronic Inflammation and the Gut Microbiota in Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Study. *Nutrients*, 13(2), 558. <https://doi.org/10.3390/nu13020558>
- Karuranga, S., Malanda, B., Saedi, P., & Salpea, P. (2019). *IDF diabetes atlas 463 people living with diabetes mellitus*. https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf
- Karusheva, Y., Koessler, T., Strassburger, K., Markgraf, D., Mastrototaro, L., Jelenik, T., Simon, M.-C., Pesta, D., Zaharia, O.-P., Bódis, K., Bärenz, F., Schmoll, D., Wolkersdorfer, M., Tura, A., Pacini, G., Burkart, V., Müssig, K., Szendroedi, J., & Roden, M. (2019). Short-term dietary reduction of branched-chain amino acids reduces meal-induced insulin secretion and modifies microbiome composition in type 2 diabetes: a randomized controlled crossover trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 110(5), 1098–1107. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz191>
- Kassaian, N., Aminorroaya, A., Feizi, A., Jafari, P., & Amini, M. (2017). The effects of probiotic and synbiotic supplementation on metabolic syndrome indices in adults at risk of type 2 diabetes: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s13063-017-1885-8>
- Khalili, L., Alipour, B., Asghari Jafar-Abadi, M., Faraji, I., Hassanalilou, T., Abbasi, M., Vaghef-Mehrabany, E., & Sani, M. (2019). The Effects of *Lactobacillus casei* on Glycemic Response, Serum Sirtuin1 and Fetuin-A Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *Iranian Biomedical Journal*, 23(1), 68–77. <https://doi.org/10.29252/23.1.68>
- Li, H.-Y., Zhou, D.-D., Gan, R.-Y., Huang, S.-Y., Zhao, C.-N., Shang, A., Xu, X.-Y., & Li, H.-B. (2021). Effects and Mechanisms of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Postbiotics on Metabolic Diseases Targeting Gut Microbiota: A Narrative Review. *Nutrients*, 13(9), 3211. <https://doi.org/10.3390/nu13093211>

- McMurdie, P. J., Stoeva, M. K., Justice, N., Nemchek, M., Sieber, C. M. K., Tyagi, S., Gines, J., Skennerton, C. T., Souza, M., Kolterman, O., & Eid, J. (2022). Increased circulating butyrate and ursodeoxycholate during probiotic intervention in humans with type 2 diabetes. *BMC Microbiology*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02415-8>
- Ministério da Saúde. (2020). *Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no distrito federal em 2019*. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2019_vigilancia_fatores_risco.pdf
- Motiani, K. K., Collado, M. C., Eskelinen, J.-J., Virtanen, K. A., Löyttyniemi, E., Salminen, S., Nuutila, P., Kallioikoski, K. K., & Hannukainen, J. C. (2019). Exercise Training Modulates Gut Microbiota Profile and Improves Endotoxemia. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 52(1), 94–104. <https://doi.org/10.1249/mss.0000000000002112>
- Palacios, T., Vitetta, L., Coulson, S., Madigan, C. D., Lam, Y. Y., Manuel, R., Briskey, D., Hendy, C., Kim, J.-N., Isohey, T., Soto-Giron, M. J., Schott, E. M., Toledo, G., & Caterson, I. D. (2020). Targeting the Intestinal Microbiota to Prevent Type 2 Diabetes and Enhance the Effect of Metformin on Glycaemia: A Randomised Controlled Pilot Study. *Nutrients*, 12(7), 2041. <https://doi.org/10.3390/nu12072041>
- Pedersen, C., Gallagher, E., Horton, F., Ellis, R. J., Ijaz, U. Z., Wu, H., Jaiyeola, E., Diribe, O., Duparc, T., Cani, P. D., Gibson, G. R., Hinton, P., Wright, J., La Ragione, R., & Robertson, M. D. (2016). Host–microbiome interactions in human type 2 diabetes following prebiotic fibre (galacto-oligosaccharide) intake. *British Journal of Nutrition*, 116(11), 1869–1877. <https://doi.org/10.1017/s0007114516004086>
- Ren, M., Zhang, H., Qi, J., Hu, A., Jiang, Q., Hou, Y., Feng, Q., Ojo, O., & Wang, X. (2020). An Almond-Based Low Carbohydrate Diet Improves Depression and Glycometabolism in Patients with Type 2 Diabetes through Modulating Gut Microbiota and GLP-1: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, 12(10), 3036. <https://doi.org/10.3390/nu12103036>
- Sato, J., Kanazawa, A., Azuma, K., Ikeda, F., Goto, H., Komiya, K., Kanno, R., Tamura, Y., Asahara, T., Takahashi, T., Nomoto, K., Yamashiro, Y., & Watada, H. (2017). Probiotic reduces bacterial translocation in type 2 diabetes mellitus: A randomised controlled study. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12535-9>
- Scheithauer, T. P. M., Rampanelli, E., Nieuwdorp, M., Vallance, B. A., Verchere, C. B., van Raalte, D. H., & Herrema, H. (2020). Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.571731>
- Sociedade Brasileira de Diabetes. (2020). *Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019 - 2020*. <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>
- Su, L., Hong, Z., Zhou, T., Jian, Y., Xu, M., Zhang, X., Zhu, X., & Wang, J. (2022). Health improvements of type 2 diabetic patients through diet and diet plus fecal microbiota transplantation. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05127-9>
- Takewaki, F., Nakajima, H., Takewaki, D., Hashimoto, Y., Majima, S., Okada, H., Senmaru, T., Ushigome, E., Hamaguchi, M., Yamazaki, M., Tanaka, Y., Nakajima, S., Ohno, H., & Fukui, M. (2021). Habitual Dietary Intake Affects the Altered Pattern of Gut Microbiome by Acarbose in Patients with Type 2 Diabetes. *Nutrients*, 13(6), 2107. <https://doi.org/10.3390/nu13062107>
- Tian, P., Li, B., He, C., Song, W., Hou, A., Tian, S., Meng, X., Li, K., & Shan, Y. (2016). Antidiabetic (type 2) effects of Lactobacillus G15 and Q14 in rats through regulation of intestinal permeability and microbiota. *Food & Function*, 7(9), 3789–3797. <https://doi.org/10.1039/c6fo00831c>
- Toejing, P., Khat-Udomkiri, N., Intakhad, J., Sirilun, S., Chaiyasut, C., & Lailerd, N. (2020). Putative Mechanisms Responsible for the Antihyperglycemic Action of Lactobacillus paracasei HII01 in Experimental Type 2 Diabetic Rats. *Nutrients*, 12(10), 3015. <https://doi.org/10.3390/nu12103015>
- Tong, X., Xu, J., Lian, F., Yu, X., Zhao, Y., Xu, L., Zhang, M., Zhao, X., Shen, J., Wu, S., Pang, X., Tian, J., Zhang, C., Zhou, Q., Wang, L., Pang, B., Chen, F., Peng, Z., Wang, J., & Zhao, L. (2018). Structural Alteration of Gut Microbiota during the Amelioration of Human Type 2 Diabetes with Hyperlipidemia by Metformin and a Traditional Chinese Herbal Formula: a Multicenter, Randomized, Open Label Clinical Trial. *mBio*, 9(3). <https://doi.org/10.1128/mbio.02392-17>
- Tonucci, L. B., Olbrich dos Santos, K. M., Licursi de Oliveira, L., Rocha Ribeiro, S. M., & Duarte Martino, H. S. (2017). Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Nutrition*, 36(1), 85–92. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.11.011>
- Vallianou, N. G., Stratigou, T., & Tsarakis, S. (2019). Metformin and gut microbiota: their interactions and their impact on diabetes. *Hormones*, 18(2), 141–144. <https://doi.org/10.1007/s42000-019-00093-w>
- Wang, S., Ren, H., Zhong, H., Zhao, X., Li, C., Ma, J., Gu, X., Xue, Y., Huang, S., Yang, J., Chen, L., Chen, G., Qu, S., Liang, J., Qin, L., Huang, Q., Peng, Y., Li, Q., Wang, X., & Wang, W. (2021). Combined berberine and probiotic treatment as an effective regimen for improving postprandial hyperlipidemia in type 2 diabetes patients: a double blinded placebo controlled randomized study. *Gut Microbes*, 14(1). <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.2003176>
- Wang, Y., Dilidaxi, D., Wu, Y., Sailike, J., Sun, X., & Nabi, X.-h. (2020). Composite probiotics alleviate type 2 diabetes by regulating intestinal microbiota and inducing GLP-1 secretion in db/db mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 125, 109914. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109914>
- Wei, S., Brejnrod, A. D., Trivedi, U., Mortensen, M. S., Johansen, M. Y., Karstoft, K., Vaag, A. A., Ried-Larsen, M., & Sørensen, S. J. (2021). Impact of intensive lifestyle intervention on gut microbiota composition in type 2 diabetes: a post-hoc analysis of a randomized clinical trial. *Gut Microbes*, 14(1). <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.2005407>
- Wen, L., & Duffy, A. (2017). Factors Influencing the Gut Microbiota, Inflammation, and Type 2 Diabetes. *The Journal of Nutrition*, 147(7), 1468S–1475S. <https://doi.org/10.3945/jn.116.240754>
- Woldeamlak, B., Yirdaw, K., & Biadgo, B. (2019). Role of Gut Microbiota in Type 2 Diabetes Mellitus and Its Complications: Novel Insights and Potential Intervention Strategies. *The Korean Journal of Gastroenterology*, 74(6), 314. <https://doi.org/10.4166/kjg.2019.74.6.314>
- World Health Organization. (2021, November 10). Diabetes. *World Health Organization*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>

Wu, H., Esteve, E., Tremaroli, V., Khan, M. T., Caesar, R., Mannerås-Holm, L., Ståhlman, M., Olsson, L. M., Serino, M., Planas-Fèlix, M., Xifra, G., Mercader, J. M., Torrents, D., Burcelin, R., Ricart, W., Perkins, R., Fernández-Real, J. M., & Bäckhed, F. (2017). Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nature Medicine*, 23(7), 850–858. <https://doi.org/10.1038/nm.4345>

Zhang, L., Chu, J., Hao, W., Zhang, J., Li, H., Yang, C., Yang, J., Chen, X., & Wang, H. (2021). Gut Microbiota and Type 2 Diabetes Mellitus: Association, Mechanism, and Translational Applications. *Mediators of Inflammation*, 2021, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2021/5110276>

Zhang, W., Xu, J.-H., Yu, T., & Chen, Q.-K. (2019). Effects of berberine and metformin on intestinal inflammation and gut microbiome composition in db/db mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 118, 109131. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109131>

Zhang, Y., Gu, Y., Ren, H., Wang, S., Zhong, H., Zhao, X., Ma, J., Gu, X., Xue, Y., Huang, S., Yang, J., Chen, L., Chen, G., Qu, S., Liang, J., Qin, L., Huang, Q., Peng, Y., Li, Q., & Wang, W. (2020). Gut microbiome-related effects of berberine and probiotics on type 2 diabetes (the PREMOTÉ study). *Nature Communications*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18414-8>

Zhao, L., Zhang, F., Ding, X., Wu, G., Lam, Y. Y., Wang, X., Fu, H., Xue, X., Lu, C., Ma, J., Yu, L., Xu, C., Ren, Z., Xu, Y., Xu, S., Shen, H., Zhu, X., Shi, Y., Shen, Q., & Dong, W. (2018). Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science*, 359(6380), 1151–1156. <https://doi.org/10.1126/science.aao5774>

Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2017). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(2), 88–98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>

Zhou, T., Heianza, Y., Chen, Y., Li, X., Sun, D., DiDonato, J. A., Pei, X., LeBoff, M. S., Bray, G. A., Sacks, F. M., & Qi, L. (2019). Circulating Gut Microbiota Metabolite Trimethylamine N-Oxide (TMAO) and Changes in Bone Density in Response to Weight Loss Diets: The POUNDS Lost Trial. *Diabetes Care*, 42(8), 1365–1371. <https://doi.org/10.2337/dc19-0134>