



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

MARIANA MONTEIRO DO NASCIMENTO

**IMPACTOS DA MICROBIOTA INTESTINAL EM PORTADORES DE
DIABETES MELLITUS TIPO 2: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Recife

2022

Mariana Monteiro do Nascimento

IMPACTOS DA MICROBIOTA INTESTINAL EM PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à disciplina de TCC2 como parte dos requisitos para conclusão do curso de graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

Orientadora: Prof Dr.Teresinha Gonçalves da Silva

Coorientador: Msc. George Torres de Lima

Recife

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Nascimento, Mariana Monteiro do.

Impactos da microbiota intestinal em portadores de diabetes mellitus tipo 2:
uma revisão integrativa / Mariana Monteiro do Nascimento. - Recife, 2022.
36 p. : il., tab.

Orientador(a): Teresinha Gonçalves da Silva

Cooorientador(a): George Torres de Lima

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2022.

1. Doenças crônicas não transmissíveis . 2. Microbiota intestinal . 3. Modulação
do trato gastrointestinal . 4. Probióticos . 5. Farmácia . I. Silva , Teresinha
Gonçalves da. (Orientação). II. Lima, George Torres de . (Coorientação). III. Título.

610 CDD (22.ed.)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA



Aprovada em: 25/10/2022.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
gov.br TERESINHA GONCALVES DA SILVA
Data: 10/11/2022 09:17:00-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Profa. Dra. Teresinha Gonçalves da Silva
(Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br ELBA LUCIA CAVALCANTI DE AMORIM
Data: 08/11/2022 17:25:30-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Profa. Dra. Elba Lúcia Cavalcanti de Amorim
(Presidente e Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br ELIZABETH FERNANDA DE OLIVEIRA BORBA
Data: 08/11/2022 17:11:37-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Dra. Elizabeth Fernanda de Oliveira
(Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br RODRIGO RIBEIRO ALVES CAIANA
Data: 08/11/2022 15:45:02-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Me. Rodrigo Ribeiro Alves Caiana
(Suplente)
Universidade Federal de Pernambuco

Aos meus pais, Magaly e Mozart. Aos meus avós maternos, Maria de Lourdes e Pedro. À minha madrinha, Daniely. Ao meu padrinho, Diógenes. Aos meus primos, Miguel e Davi. Vocês são minha fortaleza.

AGRADECIMENTOS

“Antes de tudo, fé. Depois de tudo, gratidão”

Agradeço a Deus, Ele que é presença forte na minha vida, que me dá forças todos os dias, que me permite realizar meus sonhos e ilumina meus caminhos. Toda honra e glória seja dada.

A Nossa Senhora, que me acolhe em momentos de angústia e intercede pelas minhas súplicas.

À minha mãe, Magaly Freitas, que me apoia nas minhas decisões, que é minha amiga acima de tudo, que vibra com as minhas conquistas e torce pela minha felicidade. Sem você, nada seria. Obrigada por tanto.

Ao meu pai, Mozart José, que sempre se esforçou para que eu tivesse a melhor educação e se eu cheguei até aqui, ele é muito parte disso. Sua presença na minha vida é insubstituível.

À minha avó materna, Maria de Lourdes, que me criou, me ensinou o que é respeito e amor, me ensinou a recorrer a Deus em todos os momentos, que é poço de compreensão e afeto, minha palavra de conforto nos dias difíceis, meu porto seguro. Vó, eu sou você. Obrigada por dar sua vida em favor de todos da família.

Ao meu avô materno, Pedro Alves, que nunca me nega ajuda e está sempre presente nos meus dias. Apesar das poucas demonstrações de carinho com palavras, o amor de vô vai além e chega até mim.

Aos meus avós paternos, Regina e José, é um privilégio poder compartilhar com vocês minhas conquistas.

À minha tia e madrinha, Daniely Maria, que me trata como uma filha, me acolhe, entende meu coração e está sempre disposta a me estender a mão. Minha gratidão a você é eterna.

Ao meu tio e padrinho, Diógenes Freitas, que se faz presente na minha vida me dando a certeza que sempre poderei contar com ele. Muitas lembranças da minha infância são com você, isso é parte de quem eu sou.

À minha tia, Karine, que sempre torce por mim e me deu um dos meus maiores presentes da vida: ser madrinha de Davi. Ao meu tio, Renato, sua torcida também chega até mim. Obrigada.

Aos meus primos, Miguel e Davi, vocês dão cor aos meus dias e deixam minha vida mais leve apenas por existirem. Deus sabia que eu precisava de vocês na terra.

Ao meu namorado e grande amor, Caio César, a pessoa que Deus me apresentou de uma forma simples e pura, desde o ensino fundamental. Você veio para somar e foi meu maior apoio nesses cinco anos de universidade, quem eu dividi todas as minhas angústias e momentos de felicidade. Você sempre tem as palavras certas. Obrigada por ser meu parceiro e me impulsionar a buscar melhores caminhos. Estaremos juntos pra sempre.

Aos meus sogros, Izabel e Wellington, que são uma extensão da minha família, obrigada por todo acolhimento.

Ao meu melhor amigo, Igor Rodrigues, quem eu me sinto completamente à vontade para partilhar minhas conquistas, me entende, me escuta falar por horas, se preciso, e torce muito por mim. Nossa amizade é um bem precioso e raro.

Às minhas amigas, Ilka Daniele, Kalline Menezes, Maria Eduarda Calumby, Maria Eduarda Aquino, Maria Gabriella e Thalya Colaço. Se eu cheguei até aqui foi porque tive vocês comigo nesses anos para partilhar a montanha russa que é estar na UFPE. Vivemos com intensidade todo esse tempo e por isso guardarei sempre no meu coração os momentos pelos corredores do departamento, as idas de um centro para o outro, os horários de almoço repleto de boas risadas, os momentos de desespero pré prova e o alívio de uma nota acima da média no sig@. Obrigada pela parceria dentro e fora da universidade, torço imensamente pelo sucesso de cada uma e quero levar nossa amizade sempre comigo. Amo vocês.

Ao melhor grupo de farmácia, “Acoplamento”, por serem um ponto de apoio e tornar a rotina mais leve e divertida. Admiro cada um de vocês e tenho orgulho dos profissionais incríveis que se tornaram. Essa conquista é nossa.

Às pessoas que compõe a equipe LAFEPE, em especial, aos estagiários, técnicas e farmacêuticos do segundo turno. Vocês engradeceram meus últimos meses como estudante e me proporcionaram viver experiências profissionais incríveis que foram

importantes na decisão do que eu quero seguir como farmacêutica. Obrigada a cada um que contribuiu para isso se tornar realidade, levarei todos os momentos no meu coração.

À minha orientadora, Teresinha Gonçalves, pela oportunidade que me foi dada durante dois anos de iniciação científica e por sempre compreender as dificuldades enfrentadas.

A todos do laboratório BIOFARMATOX que em algum momento contribuíram nessa longa jornada, em especial a Jessica Andrade, que me auxiliou no meu primeiro ano de pesquisa e a George Torres de Lima, que me coorientou nesse trabalho, sou imensamente grata pela sua ajuda.

A todos meus amigos e amigas, que participaram dessa conquista, de forma direta ou indireta, mesmo que de longe, sempre mandando energias boas e torcendo por mim.

A todos que cruzaram meus caminhos durante a graduação, professores, preceptores de estágio, coordenação de Farmácia, minha imensa gratidão por tudo que foi vivido e aprendido.

A UFPE, por ser palco de realizações, lugar que eu sempre sonhei em pertencer, a oportunidade foi incrível, espero voltar em breve.

“Não fui eu que ordenei a você? Seja forte e corajosa. Não se apavore nem desanime, pois o Senhor, o seu Deus, estará com você por onde você andar.”

Josué 1:9

RESUMO

A diabetes mellitus (DM) é um importante e crescente problema de saúde para a maioria dos países do mundo. Caracterizada pelo aumento da glicemia advindo da hiporresponsividade à insulina, a DM possui vários fatores associados a sua evolução, como é o caso de alterações da microbiota intestinal, que desempenha um papel importante no distúrbio. Diante disso, uma hipótese levantada para maior controle de aspectos relacionados a glicemia é o uso de probióticos como terapia alternativa no tratamento da diabetes, que atualmente tem seu foco na utilização de medicamentos que possuam efeitos antiglicêmicos e mudança de estilo de vida. Levando isso em consideração, o estudo teve como objetivo reunir informações, através de uma revisão integrativa da literatura, sobre a relação da microbiota intestinal e a diabetes mellitus tipo 2 (DM2), avaliando o impacto das alterações da composição bacteriana em variáveis clínicas da DM2. Além disso, foi avaliado estudos com suplementação de probióticos e outras alternativas terapêuticas para síntese de dados sobre efeitos positivos da inserção dessas substâncias na diabetes. A pesquisa foi realizada nas bases de dados *PubMed* e *ScienceDirect* com os seguintes descritores “Microbiota intestinal” e “diabetes”, pesquisados em inglês. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, sendo eles, artigos publicados entre os anos de 2017 a 2022, escritos em inglês, estudos com texto completo gratuito, publicados em anais de revista internacional, artigos relacionados ao tema central e estudos clínicos, a amostra final foi de 14 artigos, os quais foram utilizados para a elaboração da presente revisão integrativa. Portanto, a síntese desses estudos forneceu uma base para a provável relação microbiota intestinal e DM2, indicando aspectos que podem ser relacionados tanto negativamente quanto positivamente com a doença metabólica. Os achados mostram que isso se dá a partir de mecanismos bacterianos que incluem: aumento da permeabilidade intestinal e alterações nos produtos do metabolismo bacteriano. Esses mecanismos desencadeiam uma série de fatores prejudiciais ao portador da DM2, como é o caso da resistência a insulina e aumento de processo inflamatório, característicos de pacientes diabéticos. Além disso, indicou uma possível relação benéfica entre uso de probióticos e melhoria do quadro clínico da diabetes, sendo assim, pode ser visto como um objeto de estudo promissor para pesquisas futuras a fim de elucidar, com maior robustez, os mecanismos entre a microbiota e o DM2.

Palavras-chaves: resistência insulínica; modulação probiótica; trato gastrointestinal; doenças crônicas não transmissíveis.

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is an important and growing health problem for most countries in the world. Characterized by the increase in blood glucose resulting from hyporesponsiveness to insulin, DM has several factors associated with its evolution, such as changes in the intestinal microbiota, which plays an important role in the disorder. Therefore, a hypothesis raised for greater control of aspects related to glycemia is the use of probiotics as an alternative therapy in the treatment of diabetes, which currently focuses on the use of drugs that have antiglycemic effects and lifestyle changes. Taking this into account, the study aimed to gather information, through an integrative literature review, on the relationship between the intestinal microbiota and type 2 diabetes mellitus (DM2), evaluating the impact of changes in bacterial composition on clinical variables of DM2. In addition, studies with probiotic supplementation and other therapeutic alternatives were evaluated for the synthesis of data on the positive effects of the insertion of these substances in diabetes. The search was performed in the PubMed and ScienceDirect databases with the following descriptors "Intestinal microbiota" and "diabetes", searched in English. After applying the eligibility criteria, which are articles published between the years 2017 to 2022, written in English, studies with free full text, published in the annals of an international journal, articles related to the central theme and clinical studies, the final sample was 14 articles, which were used to prepare this integrative review. Therefore, the synthesis of these studies provided a basis for the probable relationship between gut microbiota and DM2, indicating aspects that may be related both negatively and positively with metabolic disease. The findings show that this is due to bacterial mechanisms that include: increased intestinal permeability and changes in the products of bacterial metabolism. These mechanisms trigger a series of harmful factors for T2DM patients, such as insulin resistance and an increase in the inflammatory process, characteristic of diabetic patients. In addition, it indicated a possible beneficial relationship between the use of probiotics and improvement of the clinical picture of diabetes, thus, it can be seen as a promising object of study for future research in order to elucidate, with greater robustness, the mechanisms between the microbiota and the DM2.

Keywords: insulin resistance; probiotic modulation; gastrointestinal tract; chronic non-communicable diseases.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Fatores modificadores da microbiota intestinal.	17
Figura 2: Fluxograma das fases de seleção de acordo com critérios do PRISMA 2020	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estudos clínicos sobre alterações na microbiota intestinal de pacientes com DM2.....	24
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGCC	Ácido graxo de cadeia curta
DM	Diabetes mellitus
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
LPS	Lipopolissacarídeo
TLR5	Receptor toll-like 5
HBA1C	Hemoglobina glicada
TOTG	Teste oral de tolerância à glicose
HOMA-IR	Homeostasis model assessment for insulin resistance
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
IL-6	Interleucina 6
IL-17	Interleucina 17
TNF- α	Tumor necrosis fator alpha

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1.	Diabetes Mellitus	15
2.2.	Microbiota intestinal	16
2.2.1.	<i>Composição bacteriana da microbiota intestinal</i>	17
2.2.2.	<i>Mecanismos dos efeitos da microbiota intestinal sobre a DM2</i>	18
2.3.	Probióticos	19
3	OBJETIVOS	21
3.1.	Objetivo geral	21
3.2.	Objetivos específicos	21
4	METODOLOGIA	22
5	RESULTADOS	23
6	DISCUSSÃO	27
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
	REFERÊNCIAS	33

1 INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença metabólica, complexa e multifatorial, caracterizada pela perda de controle glicêmico (hiperglicemia) a partir da falta de resposta à insulina, quadro caracterizado como resistência à insulina (ADESHIRLARIJANEY *et al.* 2020). Segundo a Organização Mundial da saúde (OMS), a diabetes mellitus é um problema de saúde pública e estima-se que seja o terceiro fator da causa de mortalidade prematura, superada apenas por pressão arterial aumentada e uso de tabaco.

A prevalência da DM2 está aumentando rapidamente e as principais causas estão relacionadas à obesidade e sedentarismo (SBD, 2016). O tratamento da diabetes mellitus envolve associação de mudança de estilo de vida, ou seja, boa alimentação e prática de exercício físico, associados ao uso de medicamentos que auxiliem na melhora glicêmica.

A microbiota intestinal é considerada como um órgão que está envolvido na regulação de diversos fatores fisiológicos do corpo. Ela é composta por uma série de bactérias que participam do metabolismo energético e estabelecem uma ligação mutuamente benéfica com o hospedeiro (WOLDEAMLAK *et al.* 2019). Para um bom funcionamento da microbiota é necessário que seu ambiente se mantenha em equilíbrio, caso a população de bactérias sofra alterações é caracterizado um quadro de disbiose, condição de desequilíbrio da microbiota (GURUNG *et al.* 2020).

Diante disso, nas últimas décadas, considerando a grande incidência da diabetes mellitus, muitas pesquisas tem direcionado seu foco para a doença visando avanços na terapêutica. A partir do conhecimento de que a microbiota contribui amplamente para o equilíbrio energético, foi visto que ela pode desempenhar um papel importante no distúrbio metabólico (BACKHED *et al.* 2005).

O impacto da microbiota intestinal na diabetes mellitus se deve ao fato de que muitos produtos do metabolismo das bactérias que colonizam esse ecossistema podem conduzir a inflamação de baixo grau. Um dos metabolitos é o lipopolissacarídeo (LPS), que a partir de efeitos inflamatórios conduz a um aumento da permeabilidade da membrana intestinal resultando em resistência à insulina (CANI *et al.* 2007). Outro produto do metabolismo bacteriano relatado são os ácidos

graxos de cadeia curta (AGCC), eles têm a função de aumentar a oxidação de ácidos graxos e gasto de energia melhorando obesidade e conseqüentemente a DM2 (HOUMARD, 2008).

Portanto, a lógica geral é apoiada na noção de que a microbiota intestinal tem sua composição bacteriana alterada na diabetes mellitus afetando a homeostase da glicose. Muitos estudos relatam a prevalência de filos específicos de bactérias em portadores de DM2 quando comparados com pessoas saudáveis. Abundância do filotipo *Firmicutes* em razão ao *Bacteroidetes* (WOLDEAMLAK *et al.* 2019) e diminuição de bactérias produtoras de butirato, incluindo *Clostridium* e *Faecalibacterium*, são exemplos de alguns desses achados.

Então, considerando a influência da microbiota intestinal na evolução da diabetes mellitus, a inserção de probióticos como adjuvante na terapia farmacológica se mostra uma boa alternativa. Os probióticos são definidos como micro-organismos vivos que são capazes de melhorar o equilíbrio da microbiota intestinal, quando administrados em quantidade adequadas, conferindo benefício à saúde do hospedeiro (HSIEH *et al.* 2018).

O papel dessas substâncias é de ajudar a manter uma homeostase saudável da microbiota auxiliando na integridade da membrana intestinal, aumentando o nível de citocinas anti-inflamatórias e diminuindo as citocinas pró-inflamatórias (OLIVEIRA *et al.* 2017), o que justifica a investigação do seu uso em portadores da DM2. Para isso, muitas pesquisas vêm sendo realizadas para avaliar mecanismos da microbiota intestinal após um período de suplementação dessas substâncias. Como resultado, esses estudos apontam para os efeitos benéficos que trazem melhorias para as variáveis clínicas da diabetes mellitus (HASAIAN *et al.* 2022; BIRKELAND *et al.* 2020; BAGAROLLI *et al.* 2017)

Dessa forma faz-se importante a evolução dos estudos sobre a microbiota intestinal do paciente diabético e o uso de probióticos como uma forma alternativa e complementar ao tratamento. Por isso, esse estudo tem como objetivo reunir informações, através de uma revisão integrativa da literatura, sobre o impacto da microbiota intestinal em portadores da diabetes mellitus tipo 2, relacionando a isso o uso de probióticos e seus efeitos positivos como uma nova estratégia para o manejo da doença.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Diabetes Mellitus

A diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica caracterizada por uma hiperglicemia persistente decorrente da falta de produção de insulina pelo corpo ou da incapacidade de empregar seus efeitos adequadamente (SBD, 2020). Segundo a Federação Internacional de Diabetes (2019), a nível nacional, estima-se que o número de portadores de diabetes, entre 20 e 79 anos, será de aproximadamente 21 milhões até 2030 e 26 milhões até 2045. Esses dados se mostram relevantes e indicam uma preocupação global quanto ao controle da doença.

A classificação da DM baseia-se na sua etiologia sendo subdividida em diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2. A DM1 é uma doença autoimune caracterizada pela deficiência na produção de insulina devido à falta de funcionamento das células beta pancreáticas. Já a DM2, a mais frequente entre os casos de diabetes, correspondendo a 90 - 95 % deles, é definida como uma resistência à ação da insulina, ou seja, o corpo não consegue fazer uso da insulina circulante ou não produz quantidades suficientes para suprir a taxa glicêmica. Ao contrário da DM1 que é uma doença poligênica, a DM2 é multifatorial com contribuição significativa de fatores ambientais e dietéticos (SBD, 2020).

Dentre os fatores de risco para a diabetes mellitus, os principais são: a idade, o histórico familiar, a obesidade, a inatividade física, o alto consumo de açúcar e de alimentos com alto teor de gordura, além do consumo excessivo de álcool e fumo (LANDGRAF *et al.* 2019). O diagnóstico é feito a partir de exames laboratoriais que investigam variáveis clínicas como glicose em jejum, HbA1c, nível de hemoglobina glicada e o exame de TOTG, que permite avaliar a glicemia após uma sobrecarga de ingestão de glicose. É importante ressaltar que o diagnóstico precoce é imprescindível, pois possibilita o reconhecimento de casos de pré-diabetes, condição em que os níveis glicêmicos já estão acima dos parâmetros normais, mas ainda abaixo dos valores de diagnóstico para diabetes (ADA, 2019). Nesses casos a aplicação de medidas de combate aos fatores de risco pode modificar a condição clínica do paciente de forma mais eficaz a ponto de barrar a evolução da doença.

O manejo da DM envolve um conjunto de ações ligadas ao uso de medicamentos que controlem a glicemia e a mudança de estilo de vida, que incluem uma boa alimentação e atividade física recorrente. O tratamento de primeira escolha para diabetes é o fármaco Metformina, pertencente a classe das biguanidas, é o medicamento mais usado no Brasil devido ao perfil de segurança conhecido e o baixo custo (LANDGRAF *et al.* 2019).

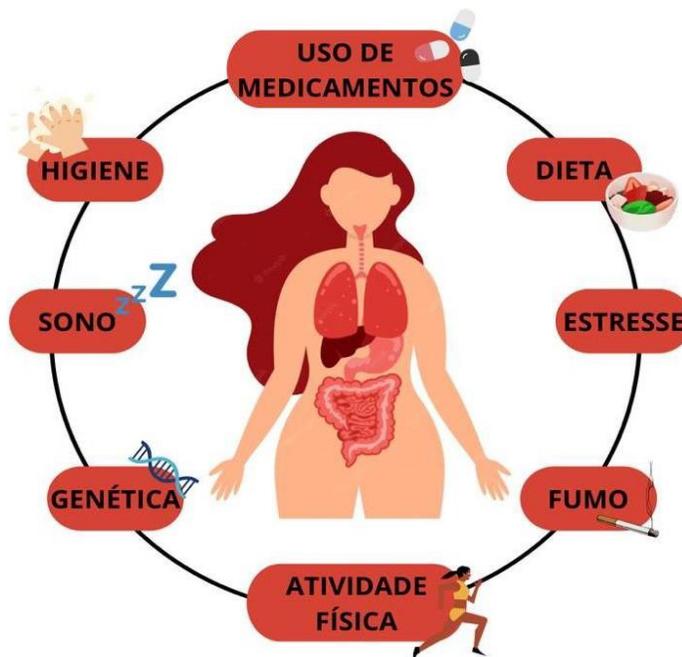
A metformina controla a glicose no sangue de pacientes diabéticos a partir de mecanismos já relatados que incluem inibição da gliconeogênese hepática e redução da produção hepática da glicose, aumento de utilização de glicose, além de melhorar o metabolismo energético (FORETZ *et al.* 2010). Existem alguns relatos sobre um possível efeito da metformina na microbiota intestinal de portadores de DM2. Os resultados desses estudos mostram a capacidade do fármaco em alterar a composição bacteriana da microbiota, tendo efeitos benéficos em aspectos clínicos relacionados à diabetes mellitus (LEE *et al.* 2014; SHIN *et al.* 2014; ZHANG *et al.* 2015; ZHOU *et al.* 2016).

2.2. Microbiota intestinal

A microbiota intestinal constitui um ecossistema composto por inúmeros micro-organismos, contendo cerca de 10 a 100 trilhões que incluem: bactérias, *eukarya* e *archae*, sendo as bactérias o grupo predominante, responsável por muitos processos fisiológicos do corpo, desempenhando um papel importante no equilíbrio da saúde humana (CANI *et al.* 2007).

Porém, elas podem se tornar prejudiciais quando estão alteradas, caracterizando uma disbiose, ou seja, um desequilíbrio na composição microbiana do trato intestinal. Essas alterações podem ser decorrentes de vários fatores: uso de medicamentos, principalmente, antibióticos, maus hábitos alimentares, estresse, estilo de vida e susceptibilidade genética (Figura 1) (ANANTHAKRISHNAN, 2015).

Figura 1: Fatores modificadores da microbiota intestinal



Fonte: Adaptado de Ananthakrishnan (2015)

Várias complicações podem advir de uma microbiota intestinal alterada. Muitos estudos já interligaram essas alterações a casos de alergia, doenças inflamatórias, doença renal, obesidade, câncer e diabetes (AKAZA, 2012).

Estudos demonstraram que a composição da microbiota intestinal e a disbiose na população de bactérias que colonizam o intestino podem ser responsáveis por mecanismos inflamatórios que atuam no desenvolvimento de casos de DM2 (WELLEN *et al.* 2005; CANI *et al.* 2013). Diante disso, a microbiota intestinal se mostra importante para o desenvolvimento de DM2 e entender as alterações bacterianas e seus efeitos é uma chave para se desenvolver outras formas de manejo da diabetes mellitus tipo 2.

2.2.1. Composição bacteriana da microbiota intestinal

Os principais filos de bactérias que colonizam o intestino humano já foram relatados, são eles: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* e *Fusobacteria* (HERMANN-BANK *et al.* 2013). Compondo esses filos, existem gêneros específicos de bactérias que são mais predominantes no intestino e tem maior impacto clínico: *Lactobacillus*, *Clostridium* e *Faecalibacterium*

(*Firmicutes*), *Prevotella* e *Bacteroides* (*Bacteroidetes*), *Bifidobacterium* (*Actinobacteria*) (GURUNG *et al.* 2020).

As bactérias intestinais contribuem efetivamente para a saúde humana, impactando no sistema imunológico e na manutenção da fisiologia gastrointestinal, porém sua composição pode ser influenciada pelo hospedeiro. (GURUNG *et al.* 2020)

Neste contexto, vários estudos apontam para uma relação entre a alteração da microbiota com casos de diabetes mellitus (ZHENG *et al.* 2017). Pesquisas já relacionam a diabetes com casos de desequilíbrio polibacteriano intestinal (L ARSEN *et al.* 2010; WU *et al.* 2010).

Essa alteração na composição da microbiota no portador de DM se dá a partir de diferentes mecanismos como a modulação da inflamação, a permeabilidade intestinal, o metabolismo de glicose e lipídios e a sensibilidade à insulina (GURUNG, *et al.* 2020).

2.2.2. Mecanismos dos efeitos da microbiota intestinal sobre a DM2

A modulação da inflamação é um dos mecanismos que está associado ao papel de bactérias presentes no microambiente intestinal. Na DM2, o aumento de várias citocinas inflamatórias, como IL-6, IL-17, TNF- α pode favorecer a colonização de exacerbada de bactérias que estimulam a produção dessas moléculas (GURUNG *et al.* 2020)

Um dos produtos do metabolismo microbiano é o lipopolissacarídeo (LPS), no qual estudos demonstraram seu aumento em portadores de diabetes mellitus. O LPS é uma substância pró-inflamatória que promove a alteração na permeabilidade intestinal entrando em contato com a circulação periférica e provocando uma forte resposta do sistema imune via receptor toll-like 5 (TLR5), o que caracteriza um caso de endotoxemia metabólica resultando em resistência à insulina (ADESHIRLARIJANEY *et al.* 2020; VIJAY-KUMAR *et al.* 2010). Uma pesquisa realizada por Diamant e colaboradores (2011) apontou para os casos de alteração de permeabilidade intestinal e aumento de LPS como requisito para inflamação crônica, resistência à insulina e DM2.

Diante disso, é observado que o aumento da permeabilidade celular também é um fator importante para a progressão da DM2, assim, a função da barreira

intestinal não se limita a impedir a passagem de produtos bacterianos, também representa um sistema da imunidade inata e ajuda a manter a composição da microbiota estável. Outro mecanismo relatado é a influência da microbiota na homeostase da glicose e resistência à insulina (GURUNG *et al.* 2020)) Em um estudo de Kim e colaboradores (2014) foi relatada a atividade antidiabética de *Bifidobacterium lactis* e foi observado seu efeito no metabolismo da glicose através do aumento da síntese de glicogênio e diminuição da gliconeogênese, mostrando que a colonização por determinados grupos de bactérias podem ajudar a reduzir os índices glicêmicos em portadores de diabetes mellitus.

Junto a isso, é observado que o aumento do metabolismo de lipídios também está ligado a um quadro de melhora da DM2. O butirato é um ácido graxo de cadeia curta (AGCC), produto do metabolismo de bactérias colonizadoras da flora intestinal de indivíduo saudável que exerce efeitos benéficos em tecidos periféricos, controlando metabolismo de carboidratos propiciando a melhora da sensibilidade à insulina (ZHANG *et al.* 2020). Foi relatado por Den Besten e colaboradores (2015) uma ligação do butirato com a oxidação de ácidos graxos resultando na melhora da obesidade e do DM2. Estudos fisiológicos mostram vários benefícios do AGCC que incluem melhorias na composição corporal, homeostase da glicose e perfis lipídicos no sangue (BYRNE *et al.* 2015)

2.3. Probióticos

O uso de probióticos tem sido bastante estudado para auxiliar no tratamento e na redução da sintomatologia da diabetes, haja vista que, os efeitos de uma microbiota intestinal desregulada são bastante importantes na evolução da doença. (RAZMPOOSH *et al.* 2016)

Os probióticos são definidos como suplementos alimentares compostos de micro-organismos vivos que ajudam a manter o equilíbrio da microbiota intestinal (GOMES *et al.* 2014). Muitas pesquisas vêm sendo desenvolvidas com o intuito de investigar os efeitos benéficos da suplementação dessas substâncias em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. (BAGAROLLI *et al.* 2017; KASSAIAN *et al.* 2020; WANG *et al.* 2022)

Os probióticos mais utilizados são membros dos filos *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*. Cepas específicas de *L. gasseri* e *L. acidophilus* demonstraram exercer efeitos antibióticos (ANDREASEN *et al.* 2010; YUN *et al.* 2009). No estudo de Li e colaboradores (2021) viu-se que a introdução de probióticos (*Bacteroidetes*, *Bifidobacteria*, *Lactobacillus*) regularam os mecanismos da microbiota intestinal, como a produção de butirato, melhorando a utilização da glicose por pacientes acometidos de doenças metabólicas.

Os mecanismos pelos quais os probióticos atuam para afetar o metabolismo do hospedeiro ainda não foram bem elucidados na literatura, mas podem ser citados: mudanças na composição da microbiota, melhora da função da barreira intestinal, produção de AGCC, modulação imune e regulação de metabolismo de ácidos biliares (ADESHIRLARIJANEY *et al.* 2020 apud YIN *et al.* 2010; HAMPE *et al.* 2017; RAZMPOOSH *et al.* 2016; GERARD *et al.* 2019).

3 OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Realizar uma revisão integrativa sobre os impactos da alteração da microbiota intestinal em pacientes portadores da diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

3.2. Objetivos específicos

- Buscar estudos de ensaios clínicos *in vivo* que comprovem a ligação de alterações da microbiota intestinal a casos de DM2;
- Buscar estudos de ensaios clínicos *in vivo* sobre o uso de probióticos e outras alternativas para o manejo dessas alterações bacterianas intestinais;
- Investigar as relações entre o desequilíbrio da microbiota intestinal e a evolução da diabetes;
- Avaliar os efeitos positivos do uso de probióticos e outras alternativas em portadores da diabetes permitindo associar a microbiota com a doença

4 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa sobre o impacto da composição da microbiota intestinal em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e como isso afeta os parâmetros clínicos relacionados a doença. Dessa forma, a pesquisa bibliográfica foi realizada através do banco de dados *National Library of Medicine (PubMed)* e *ScienceDirect* com os seguintes descritores “Microbiota intestinal” e “diabetes”, pesquisados em inglês, entre os anos de 2017 a 2022.

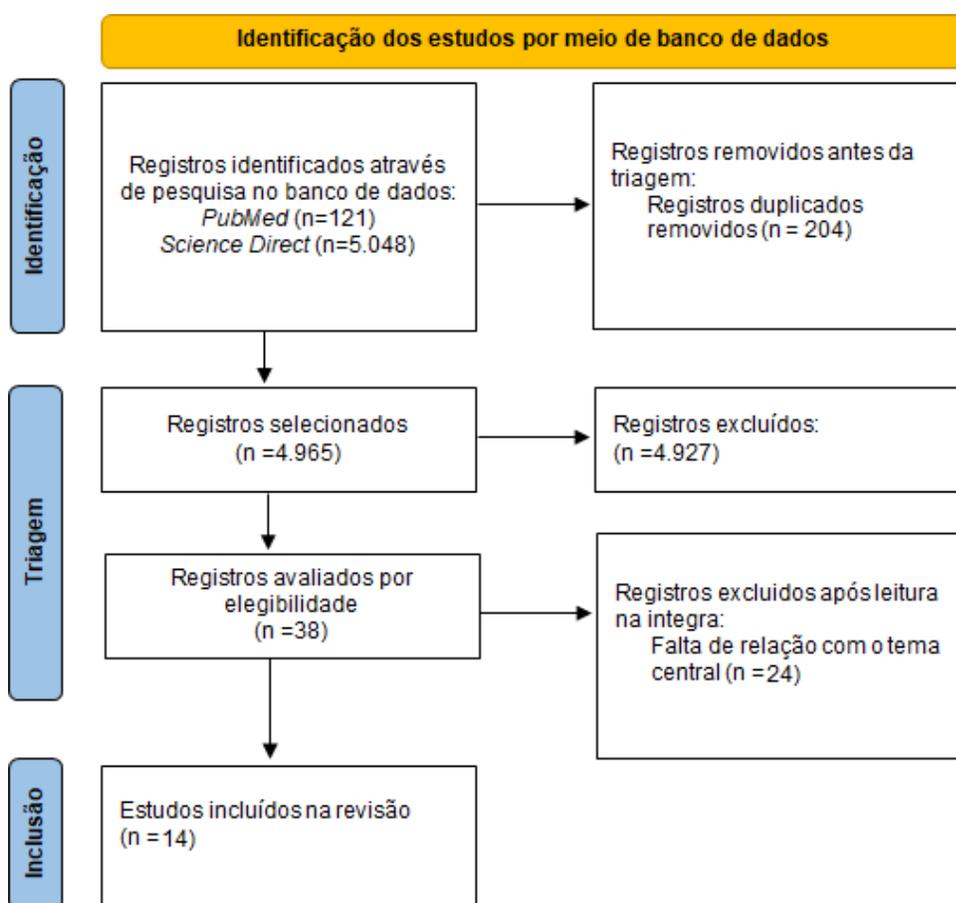
Foi adotado como critério de inclusão: artigos publicados entre os anos de 2017 a 2022, escritos em inglês, estudos com texto completo gratuito, publicados em anais de revista internacional, artigos relacionados ao tema central e estudos clínicos. Não foram utilizados livros, capítulos de livros e documentos, anais de congresso, relatórios científicos e artigos de revisão sistemática.

Primeiramente, foi feita uma triagem para exclusão de registros duplicados, após isso, foi realizada a leitura do título dos artigos e foram descartados aqueles que não tinham o foco no tema central do estudo. Em seguida, com a leitura na íntegra dos artigos selecionados, foram excluídos os que não se relacionavam com o tema. Por fim, a seleção final compreendeu um total de 14 artigos, estes usados para elaboração dos resultados deste trabalho.

5 RESULTADOS

A partir da busca nas bases de dados com os descritores predeterminados foram recuperados 5.169 artigos, somatório das bases de dados *PubMed* e *ScienceDirect*. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade permaneceram 14 artigos. No fluxograma encontram-se as informações referentes à seleção dos estudos que foram utilizados (Figura 2).

Figura 2: Fluxograma das fases de seleção de acordo com critérios do PRISMA 2020.



Os estudos selecionados, em sua maioria, foram publicados em 2017 e 2020. Todos os estudos correspondem a ensaios clínicos *in vivo* e as principais temáticas abordadas foram: alterações na microbiota intestinal e seus efeitos em pacientes com diabetes, e a suplementação de probióticos e dietas como intervenção no tratamento para combater a disbiose intestinal. As principais informações dos artigos selecionados foram sintetizadas em tabela (Tabela 1).

Tabela 1: Estudos clínicos sobre alterações na microbiota intestinal de pacientes com DM2.

Autor/ano	Estudo/amostra	Objetivo	Principais resultados
NAVAB-MOGHADAM et al. 2017	Estudo de caso controle com N=36 pacientes sendo, N=18 diabéticos e N=18 sem diabetes.	Investigar a relação entre bactérias específicas da microbiota e DM2, levando em conta as alterações na composição da microbiota intestinal de pacientes com diabetes tipo 2 em comparação a indivíduos saudáveis.	Observaram-se, por análise de Qpcr, alterações de composição bacteriana na microbiota de pacientes com diabetes em relação ao grupo controle, associando tais alterações a DM2.
SEDIGHI et al. 2017	Estudo de caso controle com N=36 pacientes sendo, N=18 diagnosticados com DM2 e N=18 saudáveis.	Avaliar a composição dos grupos de bactérias que predominam na microbiota intestinal em pacientes com DM2 comparado a pessoas saudáveis.	A microbiota de pacientes com DM2 se apresentou diferente da microbiota do grupo controle, quanto a quatro grupos de bactérias: <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Prevotella</i> e <i>Fusobacterium</i> .
SOLEIMANI et al. 2017	Ensaio clínico randomizado duplo cego controlado por placebo com N=60 pacientes com diabetes.	Determinar efeitos da suplementação de probióticos no controle de variáveis clínicas da diabetes.	Após as 12 semanas de suplementação com probióticos, a análise de glicemia de jejum, insulina sérica, homeostase de resistência a insulina, homeostase da função das células beta e HbA1c, de pacientes diabetes diminuíram significativamente quando comparados com o placebo.
WANG et al. 2017	Ensaio clínico randomizado, controlado, com animais com N=48 camundongos machos.	Avaliar os efeitos antidiabéticos da suplementação com <i>Lactobacillus casei</i> .	A administração de <i>L. Casei</i> UFC 10 ⁹ em camundongos induzidos por estreptozotocina e alto teor de gordura, em comparação com o grupo controle, atenuou vários sintomas da diabetes (glicemia de jejum e pós-prandial, intolerância a glicose e resistência a insulina), além de interferir na diminuição dos níveis de TNF- α e IL-6 e aumento de GLP-1.

HSIEH et al., 2018	Estudo duplo cego, randomizado, controlado por placebo com N=68 pacientes.	Avaliar, clinicamente, os efeitos benéficos da administração de <i>Lactobacillus reuteri</i> em pacientes com DM2.	O consumo de <i>L. reuteri</i> se apresentou seguro e sem efeito adverso, com diminuição de níveis séricos de HbA1c e diminuição da pressão arterial em pacientes com DM2.
CHEN et al. 2019	Ensaio clínico com N=50 pacientes diabéticos e N=50 participantes saudáveis	Determinar alterações na microbiota intestinal em pacientes com diabetes tipo 2.	A contagem fecal de bactérias indicou diferenças na microbiota intestinal de pacientes com diabetes tipo 2 e controles saudáveis. A presença de <i>Lactobacillus</i> foi maior nos pacientes diabéticos e se estabeleceu uma correlação positiva com parâmetros diabéticos: glicose, HbA1C e HOMA-IR
LI et al. 2019	Ensaio clínico com N= 480 pacientes hospitalizados com diabetes mellitus tipo 2 e N= 180 indivíduos saudáveis.	Investigar se a interleucina 37 (IL-37) está associada ao DM2 e o mecanismo de disbiose da microbiota intestinal.	A IL-37 foi altamente expressa no grupo sensível à terapia com insulina, indicando que a interleucina 37 poderia suprimir a disbiose da microbiota intestinal e consequentemente o desenvolvimento de diabetes.
AFOLAYAN et al., 2020	Ensaio clínico com N= 20 pacientes com DM2 e N= 22 saudáveis.	Investigar a variação da microbiota intestinal de idosos nigerianos diabéticos em relação a não diabéticos.	A associação entre os grupos de estudo e a composição da microbiota intestinal revelou diferenças taxonômicas significativas que estão ligadas ao estado diabético, em destaque as famílias <i>Coriobacteriaceae</i> e <i>Ruminococcaceae</i>
BIRKELAND et al. 2020	Estudo cruzado controlado por placebo com N= 25 pacientes com diabetes tipo 2.	Avaliar o efeito probiótico de frutanos do tipo inulina na microbiota fecal e ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) em pacientes com diabetes tipo 2.	O tratamento com frutanos do tipo inulina induziu alterações moderadas na composição da microbiota. Concentrações fecais significativamente mais altas de AGCC total, ácido acético e ácido propiônico foram detectadas após o consumo de prebiótico em comparação com placebo.
KASSAIAN et al. 2020	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com N= 120 pacientes com pré-diabetes.	Avaliar a modificação do microbioma intestinal de adultos com pré-diabetes a partir da suplementação de probióticos.	Como resultado da suplementação de probióticos e simbióticos, obteve-se um aumento na proporção <i>Bacteroides fragilis/E. coli</i> e uma diminuição na de Firmicutes/Bacteroidetes, o que inibe o desenvolvimento e a progressão do diabetes.

WU et al. 2020	Estudo de coorte com N= 1.001 indivíduos (coorte de descoberta) e N= 484 indivíduos (coorte de validação)	Investigar possíveis alterações na microbiota intestinal de indivíduos com pré-diabetes e DM2 recém-diagnosticados e como isso se associa a variáveis clínicas.	Identificaram-se alterações significativas da microbiota intestinal em indivíduos com DM2 virgens de tratamento para diabetes em uma coorte de descoberta quando comparados à coorte de validação, estando fortemente ligados a uma resistência insulínica.
ISMAEL et al., 2021	Ensaio piloto de braço único de 12 semanas com N= 9 pacientes.	Caracterização da microbiota intestinal para monitoração da intervenção da dieta mediterrânea em pacientes com DM2 após 12 semanas.	Houve modificação benéfica na composição da microbiota intestinal dos pacientes que apresentaram adesão a dieta mediterrânea, após 12 semanas, evidenciado pela diminuição na pressão arterial sistólica e nos níveis de HbA1c e HOMA-IR.
HASAIN et al. 2022	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com N=132 mulheres pós-diabete mellitus gestacional assintomáticas.	Verificar a função da suplementação de probióticos nos perfis microbianos intestinais.	Após intervenção de 12 semanas, o nível de glicose no sangue em jejum do grupo que ingeriu probiótico diminuiu significativamente. Além de apresentar diferenças em relação ao grupo placebo quanto aos níveis de HbA1c, colesterol total, triglicerídeos e proteína C reativa de alta sensibilidade e também demonstrar aumento no número de <i>Bifidobacterium</i> .
WANG et al. 2022	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com N= 56 pacientes.	Avaliar a eficácia terapêutica dos probióticos frente a níveis glicêmicos e citocinas inflamatórias em pacientes com diabetes mellitus.	Após o uso de probióticos pelo grupo de pacientes diabéticos, observou-se populações elevadas de <i>Bifidobacterium animalis</i> , <i>Akkermansia muciniphila</i> e <i>Lactobacillus salivarius</i> . Junto a isso, apresentaram níveis de glicose em jejum, HbA1c e citocinas inflamatórias reduzidos.

6 DISCUSSÃO

A disbiose na microbiota intestinal tem sido associada a fisiopatologia da diabetes apoiada na noção de que vários mecanismos desse ecossistema podem afetar a homeostase da glicose. (GURUNG *et al.* 2020). Portanto, buscar entender as causas e comportamento dessa população de bactérias é o primeiro passo para que seja criada uma abordagem terapêutica adequada.

O impacto da microbiota na diabetes está ligado a mecanismos moleculares diversos advindos de diferentes perfis de microbiota do intestino humano. Diante disso, Navab-Moghadam e colaboradores (2017), avaliou a composição bacteriana da microbiota em nível de espécie. *Bifidobacterium fragilis* e *Bifidobacterium longum* não apresentaram diferenças significativas entre o grupo controle e o diabético, em contrapartida, a concentração de *Faecalibacterium prausnitzii* foi menor em pacientes com diabetes.

Sedighi e colaboradores (2017) mostrou que a composição bacteriana de pacientes adultos com DM2, se apresentou alterada quando comparada a pessoas saudáveis. Essa alteração se deu a partir da abundância de gêneros bacterianos como *Lactobacillus* e *Fusobacterium*, que predominou em pacientes com DM2, enquanto os gêneros *Bifidobacterium* e *Prevotella*, foram mais frequentes em indivíduos saudáveis e não apresentaram diferenças significativas em ambos os grupos, respectivamente.

Junto a isso, em estudo de Chen e colaboradores (2019) foi observado uma correlação entre o aumento de *Lactobacillus* na microbiota de diabéticos tipo 2 recém diagnosticados e parâmetros clínicos, que incluem, glicose, HbA1c e HOMA-IR. Além disso, a contagem de *Clostridium leptum* e *Clostridium coccooides* foi significativamente menor nos pacientes diabéticos do que nos indivíduos saudáveis, nos quais se relacionaram inversamente com níveis de glicose e HOMA-IR.

Bifidobacterium é considerado, pela literatura, um gênero de bactéria potencialmente protetor no diabetes, seus resultados são bem consistentes na maioria dos estudos (GURUNG *et al.* 2020). O contrário pode-se falar do gênero *Lactobacillus* que apresenta uma série de resultados discordantes quanto a sua associação com a diabetes, sugerindo assim que seus efeitos sejam específicos da

espécie (GURUNG *et al.* 2020). Bactérias *Clostridium* são produtoras de butirato, com efeito no metabolismo de carboidratos, matam a integridade da barreira intestinal e previne endotoxemia causada por lipopolissacarídeos (RIVIERE *et al.* 2016). Esse cenário é favorável a DM2 e contribui para variáveis clínicas em relação a nível de glicose e resistência à insulina.

Afolayan e colaboradores (2020) em estudo comparativo da microbiota de idosos diabéticos e saudáveis residentes na Nigéria, observou diferenças significativas na taxonomia de ambos os grupos. O destaque foi para a família *Ruminococcaceae* que se apresentaram em maior abundância em indivíduos diabéticos. Os membros dessa família são comensais intestinais responsáveis pelo catabolismo de polissacarídeos vegetais (FLINT *et al.* 2012), e estão associados a dieta rica em gordura e a ocorrência de doenças metabólicas, como é o caso da diabetes mellitus tipo 2 (WANG *et al.* 2017).

Corroborando com esses resultados, Wu e colaboradores (2020) em um estudo transversal populacional sobre a microbiota em pré-diabetes e diabetes, observou-se a redução de espécies classificadas como produtoras de butirato, ácido graxo de cadeia curta (AGCC), em ambos os grupos.

As bactérias do gênero *Faecalibacterium*, especialmente, a espécie *F. prausnitzii* tem a característica de serem em sua maioria, produtoras de butirato (AGCC). Essa substância é caracterizada por auxiliar na fermentação de carboidratos e manter a barreira intestinal íntegra. Então, uma redução da concentração de bactérias desse gênero no intestino tem a tendência a causar a diminuição de produção de butirato sendo associado a uma permeabilidade intestinal aumentada e ineficiente resposta à insulina (SANNA *et al.* 2019).

Considerando esses estudos, pode-se inferir que o desequilíbrio na microbiota intestinal tem relação direta com a progressão da diabetes. Portanto, para investigar esses efeitos, muitas pesquisas são feitas com a suplementação de probióticos, simbióticos e intervenções dietéticas, visando à redução da disbiose e dos sintomas e variáveis clínicas relacionadas (BAGAROLLI *et al.* 2017; KASSAIAN *et al.* 2020; WANG *et al.* 2022).

O estudo de Kassaian e colaboradores (2020) avaliou a suplementação de um probiótico multiespécies ou simbiótico a base de inulina por 6 meses. O

resultado dessa ingestão prolongada foi o aumento da proporção entre *Bacteroides fragilis*/*E. coli* e a diminuição de *Clostridium. perfringes* (*Firmicutes*)/*Bacteroides fragilis* (*Bacteroidetes*).

Várias pesquisas mostram que a microbiota do portador de diabetes mellitus é formada por mais bactérias *Firmicutes* do que *Bacteroidetes* quando comparado a pessoas saudáveis (WOLDEAMLAK *et al.* 2019). Bactérias pertencentes ao filo *Firmicutes* são responsáveis por aumentar o nível de moléculas pró-inflamatórias como lipopolissacarídeos e peptidoglicanos, o que explica sua abundância em casa de diabetes (BOULANGÉ *et al.* 2016). Portanto, o resultado da suplementação de probióticos no estudo de Kassian e colaboradores foram benéficos, haja vista que diminuiu a proporção de *Firmicutes*/*Bacteroidetes*.

Outros estudos realizados com o objetivo de testar uma série de probióticos e seus efeitos na diabetes mellitus também tiveram resultados promissores considerando variáveis clínicas da doença. A ingestão de probióticos por pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em comparação com grupo placebo possibilitou a redução de níveis de LPS circulantes, corroborando com os achados sobre a associação do LPS a níveis altos de inflamação e consequente resistência à insulina (DIAMANT *et al.* 2011), HbA1c, citocinas pró-inflamatórias, resistência à insulina, colesterol total e triglicerídeos. Além de proporcionar a homeostase de células beta pancreáticas, responsáveis por sintetizar a insulina, e aumento nos níveis de linhagens de bactérias benéficas para o controle da diabetes, como por exemplo, *Bifidobacterium*, que tem sido como protetor contra a DM2 (SOLEIMANI *et al.* 2017; HASAIAN *et al.* 2022; WANG *et al.* 2022).

Enquanto algumas bactérias estimulam a produção de LPS, outras estimulam a produção de citocinas e quimiocinas anti-inflamatórias, por exemplo, a indução de IL-10 por espécie de *L. casei*, melhorando o metabolismo da glicose (CHEN *et al.* 2014). A pesquisa de Li e colaboradores (2019) avaliou se a IL-37 está associada a casos de diabetes mellitus tipo 2 e foi observado a superexpressão da citocina nos grupos sensíveis a insulina indicando que a interleucina 37 poderia suprimir casos de disbiose intestinal e a evolução da DM2.

Em estudo de Birkeland e colaboradores (2020) foi avaliada a suplementação de um prebiótico a base de inulina, relacionado aos fructooligossacarídeos, um dos

mais estudados devido a ideia de que essas substâncias estimulam seletivamente o crescimento de bifidobactérias no intestino em modelos de estudo *in vitro* e *in vivo*, que tem efeitos benéficos para saúde, em especialmente nos casos de DM2 (GIBSON et al. 2004). Como resultado desse estudo, após 6 semanas de suplementação ocorreu o aumento de bifidobactérias e ácidos graxos de cadeia curta totais, ácido acético e ácido propiônico, indicando o aumento de fermentação de carboidratos, fator positivo para DM2.

Como mencionado anteriormente, o gênero *Lactobacillus* apresenta resultados diferentes na literatura sobre o seu efeito no controle da diabetes e sugere-se que isso seja mediado pela espécie. Portanto faz-se necessário o avanço das pesquisas com resultados mais consistentes para a elucidação total da sua ação contra a diabetes mellitus tipo 2. A partir disso, alguns estudos objetivam a avaliação da suplementação de *Lactobacillus*, redirecionando a espécie, em casos de diabetes mellitus tipo 2, como demonstrado por Hsieh e colaboradores (2018) investigou o efeito de *Lactobacillus reuteri* em pacientes com diabetes e observou que sua suplementação se apresentou segura, sem relato de efeito adverso e proporcionou a diminuição nos níveis de HbA1c. Aliado a isso, outra pesquisa que analisou os efeitos de *Lactobacillus casei* em casos de DM2 obteve como resultado a diminuição dos níveis de glicemia em jejum, intolerância à glicose e resistência à insulina nesses pacientes além da diminuição de citocinas pró-inflamatórias (TNF-alfa e IL-6) e aumento de GLP-1, peptídeo semelhante ao glucagon, com ação hipoglicemiante.

Por fim, nessa revisão também foi vista a associação de dieta como aliada no controle da disbiose da microbiota intestinal em portadores de DM2. Ismael e colaboradores (2021) avaliou a inserção da dieta mediterrânea na rotina de pacientes com diabetes e após 12 semanas de adesão a dieta foi observada a diminuição nos níveis de Hb1Ac e HOMA-IR, medida que avalia a resistência à insulina. Portanto, com base nesse estudo é possível associar que a mudança dos hábitos alimentares também é um fator primordial para o equilíbrio da microbiota intestinal além de favorecer os pacientes com DM2 em relação à regressão da doença.

Diante do exposto, é notório que a microbiota intestinal exerce forte influência na evolução de doenças, como é o caso da diabetes mellitus tipo 2, conforme os achados literários descritos nesse manuscrito que comprovam os casos de

alterações na composição bacteriana da microbiota intestinal elevando a progressão da doença, a partir de mecanismos ligados ao metabolismo das bactérias colonizadoras. Atrelado a isto, o uso de probióticos mostra efeitos positivos no controle da DM2 pode estar relacionado a esse aspecto. Contudo, a relação das alterações do ecossistema bacteriano entre a sintomatologia e variáveis clínicas da diabetes, bem como a eficácia dos probióticos como um tratamento alternativo não está totalmente elucidado, o que impulsiona mais pesquisas na área.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos resultados, há indícios de que uma microbiota intestinal alterada é fator sugestivo para casos de diabetes mellitus tipo 2, sendo um fator importante para o agravamento da doença.

A partir disso, fica demonstrada a importância da inovação terapêutica sobre a relação da DM2 e a microbiota intestinal, haja vista que outros fatores podem contribuir para aspectos clínicos da doença. Nessa perspectiva, a possibilidade da inclusão de probióticos como uma terapia alternativa e complementar, podendo contribuir de forma significativa e preventiva na progressão da DM2.

Levando em consideração que ainda não existe um consenso geral sobre as prevalências de determinadas bactérias no intestino do portador de diabetes em relação ao indivíduo saudável, os resultados dos estudos com a inserção dos probióticos em pacientes com DM2 ainda são inconsistentes, além da falta de padronização das dosagens para cada espécie de bactéria. Atrelados a isto, existe a limitação no número de estudos clínicos sendo necessários mais estudos a cerca desse tema aqui abordado.

REFERÊNCIAS

- ADESHIRLARIJANEY, A.; GEWIRTZ, A. T. Considering gut microbiota in treatment of type 2 diabetes mellitus. **Gut Microbes**, v. 11, n. 3, p. 253-264, 2020.
- AFOLAYAN, AO. et al. Insights into the gut microbiota of Nigerian elderly with type 2 diabetes and non-diabetic elderly persons. **Heliyon**, Nigéria v.6, n.5, p. e03971, 2020.
- AKASA, H. Prostate cancer chemoprevention by soy isoflavones: Role of intestinal bacteria as the “second human genome”. **Cancer Science**, v. 103, n. 6, p. 969-975, 2012.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. **Diabetes Care**, v. 42, 2019.
- ANANTHAKRISHNAN, A. N. Epidemiology and risk factors for IBD. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 12, p. 205-217, 2015.
- ANDREASEN, A. S. et al. Effects of Lactobacillus acidophilus NCFM on insulin sensitivity and the systemic inflammatory response in human subjects. **British journal of nutrition**, v. 104, n. 12, p. 1831-1838, 2010.
- BACKHED, F. et al. Obesity alters gut microbial ecology. **PNAS**, Colorado, v. 102, n. 31, p. 11070-11075, 2005.
- BIRKELAND, M. et al. 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**, v. 59, n. 7, p. 3325-3338, 2020.
- BOULANGÉ, C. L. et al. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. **Genome medicine**, v. 8, n. 1, p. 1-12, 2016.
- CANI, P. D. Gut microbiota and obesity: lessons from the microbiome. **Briefings in functional genomics**, v. 12, n. 4, p. 381-387, 2013.
- CANI, P.D. et al. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. **Diabetes**. França, v. 56, n. 7, p. 1761-1772, 2007.
- CHEN, PEI-CHI; CHIEN, YI-WEN; YANG, SUH-CHING. The alteration of gut microbiota in newly diagnosed type 2 diabetic patients. **Nutrition**, Taiwan, v. 63-64, p. 51-56, 2019.
- DEN BESTEN, G. et al. Short-Chain fatty acids protect against high-fat diet-induced obesity via a PPARgamma-Dependent switch from lipogenesis to fat oxidation. **Diabetes**, Groningen, v. 64, n. 7, p. 2398-2408, 2015.
- DIAMANT, M.; BLAAK, E. E.; DE VOS, W. M. Do nutrient-gut-microbiota interactions play a role in human obesity, insulin resistance and type 2 diabetes?. **Obesity reviews**, v. 12, n. 4, p. 272-281, 2011.

DICKSVED, J. et al. Molecular fingerprinting of the fecal microbiota of children raised according to different lifestyles. **Applied and environmental microbiology**, v. 73, n. 7, p. 2284-2289, 2007.

FLINT, H. J. et al. The role of the gut microbiota in nutrition and health. **Nature reviews Gastroenterology & hepatology**, v. 9, n. 10, p. 577-589, 2012.

FORETZ, M. et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state. **The Journal of clinical investigation**, v. 120, n. 7, p. 2355-2369, 2010.

GERARD, C.; VIDAL, H. Impact of gut microbiota on host glycemic control. **Frontiers in endocrinology**, v. 10, p. 29. 2019.

GIBSON, G. R. et al. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Updating the concept of prebiotics. **Nutrition research reviews**, v. 17, n. 2, p. 259-275, 2004.

GOMES, A. C. et al. Gut microbiota, probiotics and diabetes. **Nutrition Journal, Goiás**, v. 13, n. 1, p. 1-13, 2014.

GURUNG, M. et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. **Ebiomedicine**, Estados Unidos, v. 51, p. 102590, 2020.

HAMPE, C. S.; ROTH, C. L. Probiotic strains and mechanistic insights for the treatment of type 2 diabetes. **Endocrine**, v. 58, n. 2, p. 207-227, 2017.

HASAIN, Z. et al. The Roles of Probiotics in the Gut Microbiota Composition and Metabolic Outcomes in Asymptomatic Post-Gestational Diabetes Women: A Randomized Controlled Trial. **Nutrients**, v. 14, n. 18, p. 3878, 2022.

HERMANN-BANK, M. L. et al. The gut microbioassay: A high-throughput qPCR approach combinable with next generation sequencing to study gut microbial diversity. **BMC genomics**, v. 14, n. 1, p. 1-14, 2013.

HOUWARD, J. A. et al. Intramuscular lipid oxidation and obesity. **American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v. 294, n. 4, p. R1111-R1116, 2008.

HSIEH, MING-CHIA. et al. The beneficial effects of Lactobacillus reuteri ADR-1 or ADR-3 consumption on type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. **Scientific reports**, v. 8, p. 16791, 2018.

ISMAEL, S. et al. A Pilot Study on the Metabolic Impact of Mediterranean Diet in Type 2 Diabetes: Is Gut Microbiota the Key?. **Nutrients**, v. 13, n. 4, p. 1228, 2021.

JERNBERG, Cecilia et al. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. **The ISME journal**, v. 1, n. 1, p. 56-66, 2007.

KASSAIAN, N. et al. The effects of 6 mo of supplementation with probiotics and synbiotics on gut microbiota in the adults with prediabetes: A double blind randomized clinical trial. **Nutrition**, Irã, v. 79-80, p. 110854, 2020.

KIM, S. H. et al. The anti-diabetic activity of bifidobacterium lactis HY8101 in vitro and in vivo. **Journal of applied microbiology**, Coreia, v. 117, n. 3, p. 834-845, 2014.

LANDGRAF, R. et al. Therapy of Type 2 Diabetes. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, Germania**, v. 127, p. S73-S92, 2019.

LARSEN, N. et al. Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults. **Plos One**, Copenhage, v. 5, n. 2, p. e9085, 2010.

LEE, H.; KO, G. Effect of metformin on metabolic improvement and gut microbiota. **Appl Environ Microbiol**, v. 80, n. 19, p. 5935-5943, 2014.

LEE, H.; KO, G. et al. Effect of metformin on metabolic improvement and gut microbiota. **Applied and environmental microbiology**, v. 80, n. 19, p. 5935-5943, 2014.

LI, T. et al. Interleukin-37 sensitize the elderly type 2 diabetic patients to insulin therapy through suppressing the gut microbiota dysbiosis. **Molecular Immunology**, v. 112, p. 322-329, 2019.

NASEER, M. I. et al. Role of gut microbiota in obesity, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. **CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)**, v. 13, n. 2, p. 305-311, 2014.

NAVAB-MOGHADAM, F. et al. The association of type II diabetes with gut microbiota composition. **Microbial Pathogenesis**, Irã, v. 110, p. 630-636, 2017.

RAZMPOOSH E.; JAVADI M.; EJTAHED H. S.; MIRMIRAN P. Probiotics as beneficial agents in the management of diabetes mellitus: a systematic review. **Diabetes Metab Res Ver**, v. 56, n. 2, p. 143-168, 2016.

SANNA, S. et al. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. **Nature Genetics**, Groningen, v. 51, n. 4, p. 600-625, 2019.

SEDIGHI, M. et al. Comparison of gut microbiota in adult patients with type 2 diabetes and healthy individuals. **Microbial Pathogenesis**, Irã, v. 111, p. 362-369, 2017.

SHIN, N. R. et al An increase in the Akkermansia spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. **Gut**, v. 63, n. 5, p. 727-735, 2014.

Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>

- VIJAY-KUMAR M. et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. **Science**, v. 328, p. 228-231, 2010
- WANG, CHUNG-HSING. et al. Adjuvant Probiotics of *Lactobacillus salivarius* subsp. *salicinius* AP-32, *L. johnsonii* MH-68, and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CP-9 Attenuate Glycemic Levels and Inflammatory Cytokines in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, p. 754401, 2022.
- WANG, G. et al. *Lactobacillus casei* CCFM419 attenuates type 2 diabetes via a gut microbiota dependent mechanism. **Food & Function**, v. 9, 2017.
- WELLEN, K. E. et al. Inflammation, stress, and diabetes. **The Journal of clinical investigation**, v. 115, n. 5, p. 1111-1119, 2005.
- WOLDEAMLAK, B.; YIRDAW, K.; BIAGDO, B. Role of Gut Microbiota in Type 2 Diabetes Mellitus and Its Complications: Novel Insights and Potential Intervention Strategies. **The Korean Journal of Gastroenterology**, Etiópia, v. 74, n. 6, p. 314-320, 2019.
- WU, H. et al. The Gut Microbiota in Prediabetes and Diabetes: A Population-Based Cross-Sectional Study. **Cell Metabolism**, Copenhage, v. 32, p. 379-390, 2020.
- YIN, YA-NI. et al. Effects of four *Bifidobacteria* on obesity in high-fat diet induced rats. **World Journal of Gastroenterology**, v. 16, n. 27, p. 3394-3401, 2010.
- YUN, S. I.; PARK, H. O.; KANG, J. H. Effect of *Lactobacillus gasseri* BNR17 on blood glucose levels and body weight in a mouse model of type 2 diabetes. **Journal of applied microbiology**, Coreia, v. 107, n. 5, p. 1681-1686, 2009.
- ZHANG, Q.; HU, N. Effects of Metformin on the Gut Microbiota in Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. **Dovepress**, República da China, v. 13, p. 5003-5014, 2020.
- ZHANG, YU-JIE. et al. Impacts of Gut Bacteria on Human Health and Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 4, p. 7493-7519, 2015.
- ZHENG, J. et al. Prebiotic mannan-oligosaccharides augment the hypoglycemic effects of metformin in correlation with modulating gut microbiota. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, China, v. 66, n. 23, p. 5821-5831, 2018.
- ZHOU, T. et al. 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**, v. 42, n. 8, p. 1365-1371, 2019.