

EDITORIAL

Utilização de probióticos como adjuvantes na terapia convencional do Diabetes

Patrícia Martins Bock^a

^a Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Rio Grande – FURG, Rio Grande, RS

No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, no último levantamento de dados autorelatados realizado no ano de 2023, 10,2% da população afirma ter diagnóstico médico de diabetes mellitus (DM) (1). Estima-se 537 milhões de indivíduos com diabetes no mundo, sendo 32 milhões deles na América do Sul. Projeções indicam que no ano de 2045 esse número atingirá 783 milhões de casos (2). A alta prevalência desta doença impacta os serviços de saúde pública e torna urgentes ações de saúde para prevenção de riscos associados.

Quando as metas de controle glicêmico não são alcançadas, o diabetes aumenta o risco de complicações como retinopatia, nefropatia, neuropatia, doença cardiovascular e doença arterial periférica, com risco de amputações não traumáticas de membros inferiores (3). Além da hiperglicemia, o indivíduo com diabetes pode apresentar condições coexistentes, como a dislipidemia, aumentando seu risco cardiovascular (4), sendo que melhoras no perfil lipídico geralmente estão associadas à baixa incidência de complicações relacionadas ao DM (5). Adicionalmente, como a hipertensão ocorre frequentemente em paralelo com o DM, a redução da pressão arterial (PA) nestes pacientes é associada com menor risco de mortalidade por todas as causas, eventos cardiovasculares, retinopatia e doença renal (6). Desta forma também é importante que outros parâmetros fisiológicos além da glicemia sejam mantidos dentro de valores adequados.

Além das recomendações nutricionais e de atividade física, a farmacoterapia é indicada para atingir as metas de controle do diabetes. No entanto, muitos indivíduos não atingem os alvos de controle do DM com tais estratégias (7). Uma vez que o diabetes apresenta números alarmantes globalmente, em grande parte devido à crescente prevalência de obesidade e estilos de vida pouco saudáveis (8), adjuvantes à terapia farmacológica podem ser candidatos a agentes terapêuticos eficazes e seguros no tratamento desta doença (9, 10), e podem impactar na prevenção de complicações crônicas devido ao descontrole da doença. Agentes bioativos como os prebióticos, categoria de fibras alimentares que servem como alimento para as bactérias benéficas que residem no microbioma intestinal (11), ou probióticos, microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, podem conferir um benefício à saúde do hospedeiro e alterar a microbiota intestinal (12), e, ao menos em alguma extensão, melhorar o controle metabólico em indivíduos com DM (13), podem ser alternativas de agentes terapêuticos.

O microbioma intestinal desempenha um papel crucial na saúde humana e a sua importância tem sido extensivamente estudada nos últimos anos (14). Acredita-se que fatores que afetam a composição do microbioma intestinal, como dieta, idade, genética,

meio ambiente, medicamentos e estresse, também possam exercer efeitos profundos na saúde humana. A absorção de nutrientes essenciais como vitaminas e minerais, a modulação do sistema imunológico, a melhora da resposta às doenças e a saúde digestiva, são reconhecidamente afetadas diretamente pelo microbioma (15). A relação entre o microbioma intestinal e uma ampla gama de doenças tem atraído hoje a atenção dos pesquisadores. Doenças metabólicas como obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares têm sido extensivamente estudadas nos últimos anos como condições afetadas pelo microbioma intestinal (16). A compreensão da complexa interação entre o microbioma intestinal e a saúde humana pode contribuir profundamente para o desenvolvimento de tecnologias inovadoras, terapias e tratamentos.

A modificação do perfil da microbiota intestinal saudável tem sido implicada na patogênese do diabetes, sendo que a disbiose intestinal pode ser relacionada à resistência à insulina e aumento de marcadores inflamatórios (17). De acordo com a hipótese de endotoxemia metabólica, a interação do lipopolissacarídeo (LPS), produzido por células bacterianas gram-negativas, com receptores de reconhecimento de padrões pode estimular a inflamação sistêmica por ligação a receptores presentes na superfície das células imunes inatas (18). Essa ligação resulta em uma resposta inflamatória e produção de citocinas, e desempenha um papel fundamental na resistência à insulina (19), reduzindo a captação de glicose em tecidos sensíveis à insulina e aumentando a necessidade de insulina (20). Portanto, um aumento na população de bactérias gram-positivas intestinais, pode ser vantajoso no tratamento do diabetes.

Neste contexto, os prebióticos e probióticos podem ser poderosos reguladores da microbiota intestinal, possuindo assim perspectivas de prevenção ou até mesmo tratamento de doenças metabólicas. Embora o consumo de probióticos possa não levar a uma mudança sustentável na diversidade e no número de bactérias no intestino (21), até mesmo a passagem de bactérias probióticas específicas pelo intestino pode trazer benefícios no controle glicêmico. As cepas bacterianas *L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. casei* e *L. rhamnosus* mostraram, *in vitro*, atividades inibitórias potentes e de amplo espectro das enzimas alfa-glicosidases intestinais, bem como o potencial de reduzir a glicemia *in vivo* (22). Revisões sistemáticas observaram que intervenções farmacológicas, cirúrgicas ou dietéticas utilizadas para o tratamento de indivíduos com DM, levam a um aumento de células bacterianas gram-positivas, e redução de gram-negativas (23), e o uso de probióticos, prebióticos e simbióticos como adjuvantes ao tratamento convencional de pessoas com DM2, levou a melhoras em variáveis metabólicas, incluindo a redução da glicemia de jejum, insulina, colesterol total e triglicérides, bem como aumento de HDL-colesterol (10). Além disso, a literatura mostra que a suplementação com probióticos em modelos animais e humanos pode reduzir citocinas pró-inflamatórias (24-26).

Neste cenário, a microbiota intestinal pode mediar efeitos locais e sistêmicos, uma vez que os metabólitos microbianos e a ruptura da barreira intestinal secundária à disbiose podem levar a distúrbios metabólicos relacionados à inflamação, afetando outros órgãos, como pâncreas, tecido adiposo e vasos sanguíneos. Portanto, o desequilíbrio da microbiota contribui para o desenvolvimento de diversas condições metabólicas, incluindo diabetes tipo 2, obesidade e doenças cardiovasculares (27). Desta forma, como os probióticos e prebióticos podem afetar a função metabólica, agindo na composição da microbiota, na regulação dos metabólitos e na melhora da função da barreira intestinal, a utilização de agentes probióticos específicos para melhorar as respostas regulatórias metabólicas de indivíduos com DM2 pode ter implicações importantes para a saúde pública.

Referências

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. Vigitel Brasil 2023. 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 2023. 2023.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>.
3. Reaven PD, Emanuele NV, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, McCarren M, *et al.* Intensive Glucose Control in Patients with Type 2 Diabetes – 15-Year Follow-up. *N Engl J Med.* 2019; 380(23):2215-24.
4. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, *et al.* 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):S158-S90.
5. Keng MJ, Tsiachristas A, Leal J, Gray A, Mihaylova B. Impact of achieving primary care targets in type 2 diabetes on health outcomes and healthcare costs. *Diabetes Obes Metab.* 2019.
6. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2015;313(6):603-15.
7. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, *et al.* 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):S140-S57.
8. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):88-98.
9. Caletti G, Cardoso MV, Scheffel RS, Schaan BD, Gomez R, Bock PM. Effect of taurine on glycaemic, lipid and inflammatory profile in individuals with type 2 diabetes: study protocol of a randomised trial. *Br J Nutr.* 2023;129(11):1871-6.
10. Bock PM, Telo GH, Ramalho R, Sbaraini M, Leivas G, Martins AF, *et al.* The effect of probiotics, prebiotics or synbiotics on metabolic outcomes in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2021;64(1):26-41.
11. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, *et al.* Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(8):491-502.
12. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, *et al.* Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(8):506-14.
13. Ebrahimzadeh Leylabadlo H, Sanaie S, Sadeghpour Heravi F, Ahmadian Z, Ghotaslou R. From role of gut microbiota to microbial-based therapies in type 2-diabetes. *Infect Genet Evol.* 2020;81:104268.
14. Mazziotta C, Tognon M, Martini F, Torreggiani E, Rotondo JC. Probiotics Mechanism of Action on Immune Cells and Beneficial Effects on Human Health. *Cells.* 2023;12(1).
15. de Vos WM, Tilg H, Van Hul M, Cani PD. Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut.* 2022;71(5):1020-32.
16. Li HY, Zhou DD, Gan RY, Huang SY, Zhao CN, Shang A, *et al.* Effects and Mechanisms of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Postbiotics on Metabolic Diseases Targeting Gut Microbiota: A Narrative Review. *Nutrients.* 2021;13(9).
17. Stefanaki C, Peppas M, Mastorakos G, Chrousos GP. Examining the gut bacteriome, virome, and mycobiome in glucose metabolism disorders: Are we on the right track? *Metabolism.* 2017;73:52-66.
18. Huda MN, Kim M, Bennett BJ. Modulating the Microbiota as a Therapeutic Intervention for Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:632335.
19. Zhang S, Cai Y, Meng C, Ding X, Huang J, Luo X, *et al.* The role of the microbiome in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;172:108645.
20. Ferrari F, Bock PM, Motta MT, Helal L. Biochemical and Molecular Mechanisms of Glucose Uptake Stimulated by Physical Exercise in Insulin Resistance State: Role of Inflammation. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(6):1139-48.

21. Zmora N, Zilberman-Schapira G, Suez J, Mor U, Dori-Bachash M, Bashirdes S, *et al.* Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features. *Cell*. 2018;174(6):1388-405.e21.
22. Panwar H, Calderwood D, Grant IR, Grover S, Green BD. Lactobacillus strains isolated from infant faeces possess potent inhibitory activity against intestinal alpha- and beta-glucosidases suggesting anti-diabetic potential. *Eur J Nutr*. 2014;53(7):1465-74.
23. Bock PM, Martins AF, Ramalho R, Telo GH, Leivas G, Maraschin CK, *et al.* The impact of dietary, surgical, and pharmacological interventions on gut microbiota in individuals with diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;189:109944.
24. Kou R, Wang J, Li A, Wang Y, Zhang B, Liu J, *et al.* Ameliorating Effects of. *Nutrients*. 2023;15(19).
25. Savytska M, Kyriienko D, Komisarenko I, Kovalchuk O, Falalyeyeva T, Kobylak N. Probiotic for Pancreatic β -Cell Function in Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Diabetes Ther*. 2023;14(11):1915-31.
26. Chamignon C, Mallaret G, Rivière J, Vilotte M, Chadi S, de Moreno de LeBlanc A, *et al.* Beneficial Effects of Lactobacilli Species on Intestinal Homeostasis in Low-Grade Inflammation and Stress Rodent Models and Their Implication in the Modulation of the Adhesive Junctional Complex. *Biomolecules*. 2023;13(9).
27. Portincasa P, Khalil M, Graziani A, Frühbeck G, Baffy G, Garruti G, *et al.* Gut microbes in metabolic disturbances. Promising role for therapeutic manipulations? *Eur J Intern Med*. 2023.