

Microbiota intestinal e diabetes mellitus: revisão de literatura

Gabriela Guedes¹; Larissa Thamy¹; Leilane Junqueira¹, Bruno Ambrósio da Rocha^{1}*

¹Departamento de Medicina, Centro Universitário de Adamantina, Adamantina, SP, Brasil

*Autor correspondente: brunoambrosiorocha@fai.com.br

Resumo

A microbiota intestinal desempenha um importante papel no desenvolvimento do organismo humano, é composta por bilhões de bactérias cuja principal função é a absorção de nutrientes. A Diabetes Mellitus pode ser classificada em tipo 1 e tipo 2, e é caracterizada pela insuficiência do pâncreas de produzir insulina levando o corpo a um estado de hiperglicemia. Atualmente, a microbiota intestinal desorganizada, ou seja, a disbiose, está relacionada com o desenvolvimento de doenças como o Diabetes Mellitus. Nesse sentido, o objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão bibliográfica relacionando a microbiota intestinal com o desenvolvimento de Diabetes Mellitus. Para isso, foram utilizados como base de dados para esse estudo artigos científicos, pesquisas e revisões de literatura das plataformas Google Acadêmico, Pubmed, Scielo, Science Direct e Ovid Discovery. Estudos mostram que há uma ligação na patogênese da DM1 envolvendo o pâncreas e o trato gastrointestinal, também foi relatado uma diferença entre a microbiota de indivíduos saudáveis e portadores de DM. Na DM2 pode ocorrer um desequilíbrio na população microbiana, desencadeando a disbiose e redução da permeabilidade intestinal. A fibra prebiótica se mostrou eficaz no aumento da insulina e diminuição da liberação de glucagon, ambos os quais reduzem a glicose no sangue. Outra pesquisa revela que os probióticos aumentam a secreção do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) das células L enteroendócrinas melhorando o metabolismo de carboidratos. No conjunto, é possível destacar uma relação direta entre a microbiota intestinal e o desenvolvimento de diabetes mellitus.

Palavras-chave: Microbiota; Diabetes; Probiótico; Prebiótico.

Introdução

A microbiota humana compreende bilhões de microrganismos de diferentes espécies de bactérias, que variam de relação ecológica com o organismo humano. Para tanto, há a forma simbiótica, em que a interação dos organismos unicelulares procariontes - em sua maioria não patogênicas - vive em harmonia com o homem. Dentre elas as mais prevalentes são quatro Filos (Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria e Proteobacteria) (PINTO, 2019).

O desenvolvimento da flora intestinal é um exemplo de relação harmônica, denominada mutualismo, em que ambos se beneficiam da sua interrelação sem causar danos. Esta interação está localizada principalmente na região do cólon, devido ao baixo peristaltismo. Processo que começa desde a gestação, sendo assim influenciadas pelo tipo de parto, higiene, uso de antibióticos e, principalmente, pelos

hábitos alimentares e ocorre progressivamente até sua estabilização durante a vida adulta (LEITE, *et al.*, 2014).

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica não transmissível, de caráter multifatorial, causada por uma hiperglicemia, que ocorre quando o pâncreas não produz insulina suficiente, ou o organismo não a utiliza de maneira efetiva. O DM é a terceira maior causa de morte no mundo, dividida pelo tipo 1 e 2. O DM tipo 1 ocorre principalmente em crianças a partir de 6 anos. Por outro lado, o DM tipo 2, é o mais comum, atinge adultos entre 30 e 69 anos (CASARIN, *et al.*, 2022).

A relação entre a microbiota intestinal e o desenvolvimento de DM tipo 2, caracteriza-se por um estado inflamatório crônico leve (GOMES, *et al.*, 2014). Está relacionada com os lipopolissacarídeos (LPS), que são componentes da parede celular de bactérias gram-negativas, capazes de induzir a resposta inflamatória (OLIVEIRA, *et al.*, 2016). Pacientes com DM tipo 2 apresentam em sua flora intestinal alto número de bactérias patogênicas, na qual os receptores da mucosa intestinal não conseguem manter o equilíbrio simbiótico. (GOMES, *et al.*, 2014).

As principais características dessa ação inflamatória, deve-se por uma dieta rica em gordura, envolvendo um estresse oxidativo. Portanto, ocorre uma redução na produção de muco epitelial e na concentração sérica aumentada de LPS bacterianos (GOMES, *et al.*, 2014).

A composição microbiana de indivíduos saudáveis difere dos diabéticos, por um lado no DM tipo 2 é constituída de maior número pelos Filos Bacteroidetes e Proteobacteria, ocorrendo uma diminuição do Filo dos Firmicutes. Por outro lado, em indivíduos saudáveis prevalece a presença dos Filos Bacteroidetes e Firmicutes. Dado o exposto, entende-se que no indivíduo doente aumenta permeabilidade intestinal, resultando em endotoxemia metabólica e resistência à insulina (PINTO, 2019).

Para ocorrer este equilíbrio é necessário uma suplementação correta de probióticos, prebióticos e simbióticos em quantidades adequadas, que favorecem a saúde do hospedeiro. Segundo SANTOS (2019), os probióticos são micro-organismos encontrados em suplementos alimentares e produtos lácteos. Prebióticos são alimentos não digeríveis encontrados em alho, cebola, tomate, cereais, banana e trigo. Já os simbióticos é uma combinação de probióticos com prebióticos, como suco de frutas.

Levando em conta o papel da microbiota intestinal que atua como uma barreira contra patógenos, digestão e síntese de nutrientes para um bom desenvolvimento do sistema imunitário, possui influência no desenvolvimento de diabetes, acarretando no desequilíbrio da homeostasia (GOMES, 2017).

Dado exposto, o objetivo deste estudo consiste em apresentar uma visão para compreender a importância da microbiota intestinal no funcionamento da saúde humana e com isso, na susceptibilidade da relação do desenvolvimento do diabetes (GOMES, 2017).

Material e Métodos

Este estudo foi desenvolvido por meio de uma revisão integrativa de literatura. O método de pesquisa escolhido abrange conhecimentos científicos sobre a temática evidenciada, em vista da prática assistencial de maneira ampla e sistemática. Por

consequente, constitui informações de pesquisa quase-experimental e experimental proporcionando o entendimento da complexidade dos múltiplos resultados relacionados à saúde da sociedade (ERCOLE, *et al.*, 2014).

Para isso, foram utilizadas as bases de dados Pubmed, Scielo e Google Acadêmico, Science Direct e Ovid Discovery. Considerou, para a pesquisa, os descritores em saúde, de modo isolado e/ou associado, em português e língua inglesa, diabetes, microbiota, fisiopatologia ou patologia. Como critérios de inclusão foram considerados artigos pré-clínicos e clínicos, revisão de literatura e que correspondiam ao decurso temporal de 10 anos (2012 a 2022). Como critérios de exclusão considerou-se artigos de opinião, artigos não publicados na íntegra e que não possuíam delineamento experimental que duvidoso.

Resultados e Discussão

Diabetes

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica não transmissível, reconhecida há dois milênios antes da era cristã pelo médico grego Areteu, que criou o termo diabetes pela primeira vez, mas quem realmente descobriu a quantidade de glicose em alta concentração foi Mattheu Bodson. Porém, só foi revelado como doença em 1812 (CASARIN, *et al.*, 2022).

Segundo COSTA (2016), o Brasil ocupa a quarta posição no ranking mundial, com maior número de indivíduos diabéticos. Sendo assim, é a terceira maior causa de mortalidade no mundo, com nenhuma cura disponível no momento.

Seu aumento na incidência e prevalência, está associado ao processo de urbanização, hábitos de vida, obesidade, crescimento e envelhecimento populacional (COSTA, *et al.*, 2016) com estimativa de 425 milhões de pessoas com DM mundialmente (SBD,2019).

O DM, caracterizado por níveis altos de glicose no sangue (hiperglicemia), é decorrente de defeitos na ação ou na secreção da insulina, de etiologia múltipla, com distúrbios no metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas (MARINHO, *et al.*, 2012).

A insulina é um hormônio produzido pelo pâncreas, a qual sua principal função é fazer com que a glicose entre nas células, sendo utilizada com substrato energético. Entretanto no DM, a glicose não consegue entrar nas células, devido a falta de insulina, havendo acúmulo na corrente sanguínea (CASARIN, *et al.*, 2022).

De acordo com BARBOSA (2016), muitas vezes os sintomas são silenciosos. No entanto, as principais manifestações clínicas são: o aumento da micção (poliúria), sede excessiva (polidipsia) e fome intensa (polifagia).

Sua classificação envolve dois principais tipos de DM, tipo 1 e tipo 2. Além da diabetes gestacional e outras formas menos comuns. O DM tipo 1 acomete preferencialmente crianças e adolescentes, causado pela destruição autoimune das células beta pancreática, provocando deficiência completa na produção de insulina, com prevalência de 5 a 10%. Sua etiologia ainda não é muito bem esclarecida. Acredita-se que, principalmente o papel genético influencia no seu surgimento, assim como fatores ambientais (alimentos, vírus, toxinas) (CASARIN, *et al.*, 2022).

Adicionalmente, o DM tipo 1 subdivide-se em tipo 1A, pela presença de autoanticorpos, com associação ao antígeno leucocitário humano; e o tipo 1B, por ausência de autoanticorpos, podendo ser confundida com outras formas de diabetes (SBD,2019).

Já o DM tipo 2 é a forma mais comum, cerca de 90 a 95% dos casos, encontrada em grande parte em indivíduos adultos, entre 30 e 69 anos. Pode ocorrer em qualquer faixa etária, decorrente da resistência à insulina (CASARIN, *et al.*, 2022). A resistência insulínica é causada por uma combinação de fatores de riscos modificáveis, dentre eles o sobrepeso, obesidade, sedentarismo, hábitos alimentares; e por fatores não modificáveis como hipertensão e dislipidemia (MARINHO, *et al.*, 2012).

O diabetes gestacional é uma disfunção metabólica, que se desenvolve no segundo ou terceiro trimestre da gestação. É definida como uma tolerância aos hidratos de carbono, identificada pela primeira vez durante a gravidez. Causada pela resistência insulínica e hiperinsulinemia, devido ao aumento da concentração dos hormônios que a placenta produz (FERREIRA, *et al.*, 2018). Sua detecção precoce ajuda a reduzir o risco de complicações, entre elas a macrosomia, distocia de ombro e paralisia do plexo braquial. Além de que as crianças nascidas apresentam risco de desenvolver obesidade na adolescência ou em idade adulta (BOUGHERARA, *et al.*, 2018).

De acordo com o BATISTA (2021), aproximadamente 7% das gestações apresentam complicações perinatais. O diabetes gestacional normalmente desaparece, mas pode persistir após o parto, apresentando alto risco de desenvolver diabetes tipo 2 futuramente (BOUGHERARA, *et al.*, 2018).

Existem também outras formas de diabetes menos comum, que engloba doenças do pâncreas exócrino, como exemplo as neoplasias, fibrose cística e pancreatite. Além disso, as infecções, endocrinopatias, síndromes genéticas e diferentes tipos de medicamentos, leva a uma disfunção do metabolismo (SBD,2019).

O DM, quando mal controlado, pode causar uma série de complicações agudas ou crônicas, associadas a disfunções de órgãos, que quando em casos graves pode necessitar de hospitalização urgente (BARBOSA, *et al.*, 2016).

Dentre essas complicações, a cetoacidose diabética e a síndrome hiperosmolar hiperglicêmica não cetótica, consiste em complicações agudas, causada por uma hiperglicemia causal superior a 250mg/dl (BARBOSA, *et al.*, 2016). As complicações crônicas em pacientes diabéticos sem controle envolvem problemas no sistema cardiovascular podendo acarretar hipóxia do tecido cardíaco. Adicionalmente, nos rins, o DM pode conduzir a insuficiência renal e nefropatia diabética. Em relação a visão, pode ser evidenciado redução da acuidade visual e, até mesmo, cegueira em decorrência da diminuição da irrigação sanguínea (CASARIN, *et al.*, 2022).

Outra consequência é a neuropatia diabética, que afeta as terminações nervosas periféricas das extremidades de mãos e principalmente dos pés, causando formigamento e dormência, resultando em problemas na sua cicatrização, iniciadas a partir de lesões ou traumas na região, culminando em amputação dos membros (CASARIN, *et al.*, 2022).

De acordo com CECILIO (2015) as principais comorbidades encontradas em pacientes diabéticos prevalece, a hipertensão arterial com 66,4% e dislipidemia com 37,7%. Estes, tendem a potencializar o risco de complicações microvasculares, mencionadas no parágrafo acima.

No entanto, essas consequências podem ser evitadas, através da mudança do estilo de vida, prática de exercícios físicos, redução do peso, alimentação equilibrada e rica em nutrientes, e o uso correto das medicações (FERREIRA, *et al.*, 2018).

Microbiota

Os microrganismos que habitam o corpo humano, formam ecossistemas de relação simbiótica. Estes, auxiliam na digestão gastrointestinal, produção de vitaminas e resposta da imunidade inata (AMADOR). No entanto, quando ocorre a disbiose entre o hospedeiro e o microbioma, implica em uma vasta condição de doença para o homem, como por exemplo a doença inflamatória intestinal, a esclerose múltipla, o diabetes, as alergias, a asma, o autismo e o câncer (LLOYD-PRICE J, *et al.*, 2016). Além disso, como relatado por WANG *et al.*, (2017), a microbiota é capaz de influenciar em doenças crônicas como obesidade, síndrome metabólica, aterosclerose e diversas doenças hepáticas.

A variedade da comunidade microbiana inclui a presença dos eucariontes, archaea, bactérias e vírus. Apesar de serem encontradas espalhadas por todo organismo do ser humano, seus principais habitats estão em vias aéreas, pele, cavidade oral, intestino e vagina (NATURE, 2012). Outros microbiomas também são relatados por CARDOSO (2015), nas quais as principais bactérias gram-positivo e gram-negativo estão presentes na conjuntiva ocular, esofago, trato urinário, sistema imunológico. Não tão distante, outras variações incluem diversidade interpessoal desses microrganismos, potencial genético, localização geográfica e exposição no início da vida (LLOYD-PRICE J, *et al.*, 2016).

Embora haja conhecimento dos microbiomas, a tecnologia para estes estudos ainda encontra-se obsoletos. Em vista deste impasse, há menos atenção sobre o vírus, fungo, archaea e eucariotos, na qual, também são de suma importância para o entendimento da saúde e doença da sociedade. Tal fato evidencia-se, devido ao benefício da presença da espécie *Methanobrevibacter smithii* no intestino humano, em que potencializa a digestão de polissacarídeos dietéticos (LLOYD-PRICE J, *et al.*, 2016).

De acordo com THURSBY *et al.*, (2017), é evidente o papel da microbiota intestinal, sendo necessário seu estudo. Sabe-se que o desenvolvimento dos principais microrganismos inicia após o nascimento, com destaque a actinobacteria e proteobacteria no início da vida. Não tão distante, uma criança de aproximadamente dois anos e meio, estabiliza o crescimento expressivo da diversidade da comunidade microbiana, tal qual encontra-se passível de mudanças ao longo de sua existência através de eventos perturbadores como utilização de antibióticos, dietas e doenças (THURSBY *et al.*, 2017). Ademais, filos como bacteroidetes e firmicutes são fundamentais para relação harmônica com o intestino, pois produz ácidos graxos de

cadeia curta não nativo do ser humano, que servem de energia, e potencial supressor de tumor (LLOYD-PRICE J, *et al.*, 2016).

Relação entre microbiota intestinal no desenvolvimento do dm

A microbiota intestinal surge no ser humano a partir do período pós-natal, segundo MORAES *et al.*, (2014) ela é composta em sua maioria por bactérias não patogênicas e promotoras de saúde, mas em pequena parte, por bactérias potencialmente patogênicas. Essa vasta diversidade de bactérias desempenha importantes funções em nosso organismo de acordo com MORAES *et al.*, (2014) entre elas a absorção de nutrientes, proteção contra patógenos e modulação do sistema imune.

A microbiota intestinal desempenha um papel fundamental na saúde e é cada vez mais reconhecida como contribuinte para vários estados de doenças quando ocorre um desequilíbrio. (HO *et al.*, 2019).

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, 2021), é decorrente da hiperglicemia persistente, uma consequência da deficiência de insulina (SBD, 2020).

O diabetes tipo 1 (DM1) é causado pela destruição das células β pancreáticas em indivíduos geneticamente suscetíveis. A doença é considerada imunomediada, e o aparecimento de autoanticorpos circulantes contra células β é observado anos antes do diagnóstico (de GOFFAU, *et al.*, 2013).

O papel do sistema imunológico intestinal na patogênese do DM1 tem sido apoiado por estudos que mostram uma ligação imunológica entre o pâncreas e o trato gastrointestinal. Demonstrou-se que os antígenos orais são capazes de ativar células T antígeno-específicas nos linfonodos pancreáticos e que a interação entre o endotélio e as células T é controlada por receptores homing compartilhados em ilhotas inflamadas e no intestino (de GOFFAU, *et al.*, 2013).

Ambos os estudos em animais e humanos relataram uma diferença na composição microbiana entre aqueles que desenvolvem diabetes daqueles que não desenvolvem diabetes. Em humanos, a composição da microbiota intestinal difere entre controles saudáveis, aqueles com autoanticorpos de células β , ou seja, em risco de DM tipo 1, em pacientes com DM tipo 1 estabelecido (HO, *et al.*, 2019).

Segundo os estudos feitos por HO *et al.*, (2019) mostraram que, em comparação com indivíduos saudáveis, aqueles com autoimunidade de células β ou DM do tipo 1 estabelecido têm a função da barreira epitelial intestinal prejudicada com aumento da permeabilidade intestinal ou um "intestino permeável". O intestino permeável também mostrou anteceder o início do DM tipo 1 em humanos, potencialmente desempenhando um papel na patogênese da doença.

Segundo OLIVEIRA *et al.*, (2022), 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, além de redução da permeabilidade intestinal e conseqüentemente, alterações nos metabólitos produzidos pelas bactérias residentes no intestino (OLIVEIRA, *et al.*, 2022).

De acordo com MIRAGHAJANI *et al.*, (2017) um crescente corpo de evidências sugere que existem associações favoráveis entre o consumo de probióticos e o perfil metabólico entre indivíduos com diabetes. No entanto, os mecanismos potenciais subjacentes aos efeitos dos probióticos nos parâmetros relacionados à glicemia não são totalmente compreendidos.

Um dos principais mecanismos postulados pode envolver o aumento da secreção do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) das células L enteroendócrinas para melhorar o metabolismo de carboidratos, diminuir a glicotoxicidade e aumentar a sensibilidade à insulina das células-alvo. (MIRAGHAJANI, *et al.*, 2017)

Já os prebióticos segundo HO *et al.*, (2019) são substratos usados seletivamente pelos microrganismos do hospedeiro e conferem um benefício à saúde do hospedeiro. A fibra prebiótica demonstrou aumentar a abundância de *Bifidobacterium*, que por sua vez produz ácidos graxos de cadeia curta, que se ligam aos receptores acoplados à proteína G nas células L intestinais para estimular a liberação de peptídeo semelhante ao glucagon e peptídeo YY, resultando em aumento da insulina e diminuição da liberação de glucagon, ambos os quais reduzem a glicose no sangue. Os ácidos graxos de cadeia curta também demonstraram amortecer a inflamação através de uma diminuição na permeabilidade intestinal e redução nas endotoxinas circulantes e inflamação sistêmica. (HO *et al.*, 2019).

Outros mecanismos propostos para explicar a ação dos probióticos no diabetes relacionam-se aos efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes, imunomoduladores e alteração da expressão de alguns genes envolvidos no diabetes (MIRAGHAJANI, *et al.*, 2017).

De acordo com MIRAGHAJANI *et al.*, (2017) a ingestão de probióticos afeta a estrutura da flora intestinal, o que pode melhorar a integridade do epitélio intestinal, enfraquecer as respostas imunes e diminuir a via do receptor 4, que por sua vez reduz a sinalização pró-inflamatória e aumenta a sensibilidade à insulina.

Conclusão

Dado o exposto, a compreensão sobre o papel da microbiota intestinal no desenvolvimento da diabetes faz-se essencial para a evolução humana. Através da revisão bibliográfica, evidencia-se a mudança de agentes patogênicos no intestino humano no indivíduo saudável em relação com o doente. Para tanto, estabelecer associação do conhecimento científico fisiopatológico atualizados da microbiota humana e da doença crônica que gera hiperglicemia, vem trazendo benefícios para possível tratamento e prevenção do desenvolvimento da diabetes. Entretanto, esta concordância ainda encontra-se obscura, haja vista a vasta quantidade de microorganismos existentes em cada indivíduo, levando a limitação dos estudos.

Sendo assim, há a necessidade da realização de novos estudos para elucidar a aplicação de possíveis assistência a complicações desta doença.

Referências

- AMADOR, Samuel Antonio Sanchez. **Os 3 tipos de microbiota no corpo humano**.
BARBOSA, Silvânia Araujo; CAMBOIM, Francisca Elidivânia de Farias. **Diabetes mellitus: cuidados de enfermagem para controle e prevenção de complicações**. Temas em saúde, v. 16, n. 3, p. 404-17, 2016.
- BATISTA, Mikael Henrique Jesus *et al.* **Diabetes Gestacional: Origem, Prevenção e Riscos**. Brazilian Journal of Development, v. 7, n. 1, p. 1981-1995, 2021.
- BOUGHERARA, L. *et al.* **Diabetes gestacional**. EMC-Ginecologia-Obstetricia, v. 54, n. 1, p. 1-11, 2018.
- CARDOSO, Vanesa Marques. **O microbioma humano**. 2015. Tese de Doutorado.
- CASARIN, Daniele Escudeiro *et al.* **Diabetes mellitus: causas, tratamento e prevenção**. Brazilian Journal of Development, v. 8, n. 2, p. 10062-10075, 2022.
- CECILIO, Hellen Pollyanna Mantelo *et al.* **Comportamentos e comorbidades associados às complicações microvasculares do diabetes**. Acta paulista de enfermagem, v. 28, p. 113-119, 2015.
- COSTA, Amine Farias *et al.* **Carga do diabetes mellitus tipo 2 no Brasil**. Cadernos de Saúde Pública, v. 33, p. e00197915, 2017.
- DE GOFFAU, Marcus C. *et al.* **Fecal microbiota composition differs between children with β -cell autoimmunity and those without**. Diabetes, v. 62, n. 4, p. 1238-1244, 2013.
- DE OLIVEIRA, Eduardo Cesar Dourado; GUIMARÃES, Luan Maicá Klier; DIAS, Daniela de Araújo Medeiros. **Alterações da microbiota intestinal em portadores de Diabetes mellitus tipo 2, impactos conhecidos e perspectivas futuras**. Research, Society and Development, v. 11, n. 8, p. e48311831257-e48311831257, 2022.
- DOS SANTOS PERBELIN, Angélica *et al.* **O Papel da Microbiota como Aliada no Sistema Imunológico**. Arquivos do MUDI, v. 23, n. 3, p. 345-358, 2019.
- ERCOLE, Flávia Falci; MELO, Laís Samara de; ALCOFORADO, Carla Lúcia Goulart Constant. **Revisão integrativa versus revisão sistemática**. Revista Mineira de Enfermagem, v. 18, n. 1, p. 9-12, 2014.
- FERREIRA, Ana Filipa *et al.* **Diabetes Gestacional: Serão os Atuais Critérios de Diagnóstico Mais Vantajosos?**. Acta Medica Portuguesa, v. 31, 2018.
- GOMES, Ana Patrícia Pereira. **A microbiota intestinal e os desenvolvimentos recentes sobre o seu impacto na saúde e na doença**. 2017. Tese de Doutorado.
- GOMES, Aline Corado *et al.* **Gut microbiota, probiotics and diabetes**. Nutrition journal, v. 13, n. 1, p. 1-13, 2014.
- HO, Josephine *et al.* **Effect of prebiotic on microbiota, intestinal permeability, and glycemic control in children with type 1 diabetes**. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 104, n. 10, p. 4427-4440, 2019.
- LEITE, Luciana *et al.* **Papel da microbiota na manutenção da fisiologia gastrointestinal: uma revisão da literatura**. Boletim Informativo Geum, v. 5, n. 2, p. 54, 2014.
- LLOYD-PRICE, Jason; ABU-ALI, Galeb; HUTTENHOWER, Curtis. **The healthy human microbiome**. Genome medicine, v. 8, n. 1, p. 1-11, 2016.
- MARINHO, Niciane Bandeira Pessoa *et al.* **Diabetes mellitus: fatores associados entre usuários da estratégia saúde da família**. Acta Paulista de Enfermagem, v. 25, n. 4, p. 595-600, 2012.
- MIRAGHAJANI, Maryam *et al.* **Mecanismos potenciais ligando probióticos a diabetes: uma revisão narrativa da literatura**. Sao Paulo Medical Journal, v. 135, n. 2, p. 169-178, 2017.
- MORAES, Ana Carolina Franco de *et al.* **Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 58, p. 317-327, 2014.
- A framework for human microbiome research**. nature, v. 486, n. 7402, p. 215-221, 2012.
- OLIVEIRA, Alynne Moniellen; HAMMES, Thais Ortiz. **Microbiota e barreira intestinal: implicações para obesidade**. Clinical and biomedical research. Porto Alegre. Vol. 36, n. 4,(2016), p. 222-229, 2016.
- PINTO, Mariana Isabel Teixeira. **A influência do Microbiota Intestinal na fisiopatologia da Obesidade e Diabetes Mellitus tipo 2**. 2019. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. Clannad Editora Científica, 2019.
- THURSBY, Elizabeth; JUGE, Nathalie. **Introduction to the human gut microbiota**. Biochemical journal, v. 474, n. 11, p. 1823-1836, 2017.
- WANG, Baohong *et al.* **The human microbiota in health and disease**. Engineering, v. 3, n. 1, p. 71-82, 2017.

World Health Organization. (2021, November 10). **Diabetes.**World Health Organization.
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>