

UNIVERSITY OF SÃO PAULO
SCHOOL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES
Post-Graduation Program in Pharmaceutical and Biochemical Technology
Food Technology

**Characteristics of the gut microbiota and potential effects of probiotic supplements in
individuals with type 2 diabetes *mellitus***

Rafael Ballan Maluhy

Dissertation presented for the Degree of Master of Science
Advisor: Full Prof. Susana Marta Isay Saad

São Paulo
2021

RESUMO

MALUHY, R.B. **Características da microbiota intestinal e potenciais efeitos de suplementos probióticos em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2.** 2021. 95 p Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Com o avanço das pesquisas relacionadas ao uso dos probióticos e prebióticos na saúde humana nas últimas décadas, tem-se buscado avaliar seu impacto na microbiota intestinal e seu efeito terapêutico nas mais variadas doenças. A composição da microbiota intestinal varia entre indivíduos e é influenciada por fatores extrínsecos (estilo de vida, padrão alimentar, localização geográfica) e intrínsecos (idade, genética) e sua mudança tem sido associada com doenças metabólicas, doenças inflamatórias intestinais, doenças neurológicas, entre outras. Dentre essas doenças, destaca-se o diabetes *mellitus* tipo 2 (T2DM), que possui uma etiologia complexa e prevalência crescente em todo o mundo. A literatura atual indica que um desbalanço na composição microbiana intestinal (disbiose) está associada a um aumento de risco para T2DM. A microbiota intestinal de indivíduos com T2DM é caracterizada pela baixa diversidade, redução de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta e bactérias produtoras de metabólitos de triptofano, além de um aumento na abundância de patógenos oportunistas, bactérias sintetizadoras de aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA) e metabolizadoras de sulfato. Em conjunto, a produção de metabólitos e componentes bacterianos como trimetilamina, BCAAs, propionato de imidazol e lipopolissacarídeos desencadeiam respostas inflamatórias que contribuem para um aumento da resistência à insulina nessa população. A utilização de probióticos visa modular essas alterações, aumentando a diversidade microbiana, reduzindo a produção de metabólitos microbianos nocivos e reduzindo processos inflamatórios, podendo resultar em melhora de parâmetros metabólicos e antropométricos no T2DM. Apesar do crescimento expressivo de publicações neste tópico, existem controvérsias relevantes a respeito da eficácia, segurança e mecanismos de ação dos probióticos. Esse trabalho teve como objetivo revisar a bibliografia publicada, realizar uma análise crítica da literatura e, dentro das limitações dos estudos publicados, elucidar e consolidar o conhecimento científico disponível até o momento.

Palavras-chaves: diabetes *mellitus* tipo 2, microbiota intestinal, metabólitos microbianos, disbiose, probióticos.

ABSTRACT

MALUHY, R.B. **Characteristics of the gut microbiota and potential effects of probiotic supplements in individuals with type 2 diabetes *mellitus***. 2021. 95 p Dissertation (Master of Science) – School of Pharmaceutical Sciences, University of São Paulo, São Paulo, 2021.

With the advance of research related to the use of probiotics and prebiotics in human health in recent decades, their impact on the gut microbiota and their therapeutic effect on a variety of diseases has been explored. The composition of the gut microbiota varies between individuals and might be influenced by extrinsic (lifestyle, dietary pattern, geographic location) and intrinsic (age, genetics) factors, and its changes have been associated with metabolic diseases, inflammatory bowel diseases, neurological diseases, and other disorders. Among these diseases, type 2 diabetes mellitus (T2DM) stands out since it has a complex etiology and increasing prevalence worldwide. Current literature indicates that an imbalance in the intestinal microbial composition (dysbiosis) is associated with an increased risk for T2DM. The intestinal microbiota in individuals with T2DM is characterized by low diversity, reduction of short-chain fatty acid-producing bacteria, as well as in tryptophan metabolite-producing bacteria, in addition to an increase in the abundance of opportunistic pathogens, branched-chain amino acid-synthesizing bacteria (BCAA), and sulfate-metabolizing bacteria. Together, microbial metabolite production and bacterial components such as trimethylamine, BCAAs, imidazole propionate, and lipopolysaccharides trigger inflammatory responses that contribute to an increase in insulin resistance in this population. The use of probiotics aims to modulate the gut microbiota, increasing microbial diversity, reducing the production of harmful microbial metabolites, and reducing inflammatory processes, which may result in an improvement in metabolic and anthropometric parameters in T2DM. Despite the significant growth of publications on this topic, there are important controversies regarding the efficacy, safety, and mechanisms of action of probiotics. This dissertation aims to review the published bibliography, carry out a critical analysis of the literature, and, within the limitations of the published studies, elucidate and consolidate the scientific knowledge available so far.

Keywords: diabetes *mellitus* type 2, gut microbiota, microbial metabolites, dysbiosis, probiotics.