

# UCUENCA

Facultad de Ciencias Químicas  
Carrera de Bioquímica y Farmacia

Revisión bibliográfica de los efectos de los suplementos probióticos sobre los parámetros bioquímicos relacionados con la glucosa y los lípidos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Bioquímico Farmacéutico

**Autoras:**

María José Chumbi Landy

CI:0105834964

Correo electrónico: [majo.chumbi@gmail.com](mailto:majo.chumbi@gmail.com)

Dania Marisol Baculima Barreto

CI:0707140075

Correo electrónico: [baculima.dania95@gmail.com](mailto:baculima.dania95@gmail.com)

**Tutora:**

Bqf. Maritza Raphaela Ochoa Castro Mgt.

CI: 0301843090

**Cuenca - Ecuador**

07-Octubre-2022

## **Resumen:**

La DM2 es una enfermedad endocrino-metabólica caracterizada por hiperglucemia crónica. Los probióticos se han convertido en una novedosa modalidad terapéutica para el control y/o prevención de la DM2 a través de la modulación de la microbiota intestinal. El objetivo en esta revisión fue determinar el efecto de los suplementos probióticos sobre los parámetros bioquímicos de la glucosa y los lípidos en pacientes con DM2 mediante una revisión bibliográfica. Las bases de datos que se emplearon fueron: PubMed, ScienceDirect y Scopus para buscar ensayos clínicos que hayan examinado los efectos de la suplementación con probióticos sobre los parámetros de glucosa basal, HbA1c, insulina basal, índice HOMA-IR, CT, TG, C-HDL y C-LDL en pacientes con DM2. La calidad de los artículos seleccionados se evaluó mediante el uso de la escala PEDRO. Los resultados en esta revisión indican que gran parte de la evidencia científica reportan una disminución significativa de hasta -37.16 mg/dl de glucosa basal, -0.65% HbA1c y - 24.36 mg/dl de CT después de la ingesta de probióticos sobre todo de los géneros *Lactobacillus* y *bifidobacterium*. No existen suficientes ensayos clínicos que reporten cambios positivos sobre los TG y C-HDL, además, los cambios sobre las concentraciones de insulina basal, índice HOMA-IR y C-LDL no son del todo concluyentes. Nuestra revisión sugiere que la ingesta de probióticos es beneficiosa y que podría ser un enfoque terapéutico complementario en los pacientes con DM2.

**Palabras clave:** Diabetes. Diabetes mellitus tipo 2. Probióticos. *Lactobacillus*. *Bifidobacterium*. Glucosa. Control glicémico. Control lipídico. Biomarcadores metabólicos. Efecto antihiper glucémico. Efecto antihiperlipidémico. Ensayo clínico.

## **Abstract:**

DM2 is an endocrine-metabolic disease characterized by chronic hyperglycemia. Probiotics have become a novel therapeutic modality for the control and/or prevention of DM2 through the modulation of the intestinal microbiota. The objective of this review was to determine the effect of probiotic supplements on biochemical parameters of glucose and lipids in patients with DM2 through a literature review. The databases used are PubMed, ScienceDirect, and Scopus to search for clinical trials that have examined the effects of probiotic supplementation on basal glucose parameters, HbA1c, basal insulin, HOMA-IR index, TC, TG, C-HDL, and LDL-C in patients with DM2. The quality of the selected articles was evaluated using the “PEDRO” scale. The results of this review indicate that most part of the scientific evidence reports a significant decrease until -37.16 mg/dl of basal glucose, - 0.65% HbA1c, and - 24.36 mg/dl of TC after the intake of probiotics, especially of the genera *Lactobacillus* and *bifidobacterium*. There are not enough clinical trials that report positive changes in TG and HDL-C, in addition, the changes in basal insulin concentrations, HOMA-IR index, and LDL-C are not entirely conclusive. Our review suggests that taking probiotics is beneficial and could be a complementary therapeutic approach in patients with DM2.

**Keywords:** Diabetes. Type 2 diabetes mellitus. Probiotics. *Lactobacillus*. *Bifidobacterium*. Glucose. Glycemic control. Lipid control. Metabolic biomarkers. Antihyperglycemic effect. Antihyperlipidemic effect. Clinical trial.

## ÍNDICE

ÍNDICE	4
CLÁUSULAS	9
DEDICATORIA	14
AGRADECIMIENTOS	16
INTRODUCCIÓN	18
OBJETIVOS	20
Objetivo general	20
Objetivos específicos	20
1. CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO	21
1.1 Diabetes Mellitus	21
1.2 Diabetes Mellitus Tipo II	21
1.2.1 Epidemiología	22
1.2.2 Factores de riesgo	23
1.2.3 Cuadro clínico	23
1.3 Probióticos	24
1.3.1 Características para un probiótico	25
1.3.2 Listado de microorganismo probióticos	26
1.3.3 Relación de la microbiota intestinal, probióticos y DM2	27
1.3.4 Mecanismos de Acción de los Probióticos en la DM2	30
1.4 Control Metabólico de los Pacientes con DM2	34
1.4.1 Parámetros bioquímicos de control glucémico	34
1.4.2 Parámetros bioquímicos de control lipídico	36
2. CAPÍTULO II. METODOLOGÍA	37
2.1 Diseño de estudio	37

2.2 Criterios de elegibilidad	37
2.3 Fuentes de información y estrategia de búsqueda	37
2.4 Proceso de selección de estudios	39
2.5 Proceso de extracción de datos	41
2.6 Evaluación del riesgo de sesgo (calidad)	41
3. CAPÍTULO III. RESULTADOS	42
3.1 Microorganismos probióticos y características para uso terapéutico	42
3.2 Efecto de los probióticos sobre el metabolismo de la glucosa	45
3.3 Efecto de los probióticos sobre el metabolismo de los lípidos	49
4. CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN	54
5. CONCLUSIONES	60
6. RECOMENDACIONES	62
7. BIBLIOGRAFÍA	63
8. ANEXOS	74

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Estimaciones de diabetes Mellitus del Ecuador (20-79 años). .....	23
<b>Tabla 2.</b> Criterios para el diagnóstico de diabetes. ....	24
<b>Tabla 3.</b> Bacterias predominantes en la microbiota humana. ....	28
<b>Tabla 4.</b> Valores referenciales de la glucemia en ayunas. ....	35
<b>Tabla 5.</b> Valores referenciales de la hemoglobina glicosilada. ....	35
<b>Tabla 6.</b> Ecuaciones de búsquedas utilizadas en la búsqueda bibliográfica. ....	38
<b>Tabla 7.</b> Microorganismos probióticos y características importantes para uso terapéutico. .....	42
<b>Tabla 8.</b> Efectos de los probióticos sobre las variables bioquímicas relacionadas al metabolismo de la glucosa.....	45
<b>Tabla 9.</b> Efectos de los probióticos sobre las variables bioquímicas relacionadas al metabolismo de los lípidos .....	49

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Algunas cepas de Lactobacillus y Bifidobacterium son reconocidas como probióticos. ....	27
<b>Figura 2.</b> A la izquierda una representación general de cómo la disbiosis de la microbiota intestinal puede promover la DM2. A la derecha una representación de cómo los probióticos podrían tratar y/o prevenir este trastorno.....	32
<b>Figura 3.</b> Diagrama de flujo.....	40

## INDICE DE ANEXOS

<b>Anexo 1.</b> Resultados de la evaluación del riesgo de sesgo (calidad) utilizando la escala Pedro.....	74
<b>Anexo 2.</b> Criterios de evaluación de la Escala PEDRO.....	76
<b>Anexo 3.</b> Características generales de los artículos incluidos en la revisión. ....	77
<b>Anexo 4.</b> Datos generales sobre los efectos de los probióticos sobre las variables bioquímicas relacionadas con el metabolismo de la glucosa y lípidos.....	84

## Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

---

María José Chumbi Landy en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "Revisión bibliográfica de los efectos de los suplementos probióticos sobre los parámetros bioquímicos relacionados con la glucosa y los lípidos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 07 de octubre del 2022



---

María José Chumbi Landy

C.I: 0105834964

## Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

---

Dania Marisol Baculima Barreto en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "Revisión bibliográfica de los efectos de los suplementos probióticos sobre los parámetros bioquímicos relacionados con la glucosa y los lípidos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 07 de Octubre del 2022



---

Dania Marisol Baculima Barreto

C.I: 0707140075

## Cláusula de Propiedad Intelectual

---

María José Chumbi Landy, autora del trabajo de titulación "Revisión bibliográfica de los efectos de los suplementos probióticos sobre los parámetros bioquímicos relacionados con la glucosa y los lípidos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 07 de octubre del 2022



María José Chumbi Landy

C.I: 0105834964

## Cláusula de Propiedad Intelectual

---

Dania Marisol Baculima Barreto, autora del trabajo de titulación "Revisión bibliográfica de los efectos de los suplementos probióticos sobre los parámetros bioquímicos relacionados con la glucosa y los lípidos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 07 de Octubre del 2022



---

**Dania Marisol Baculima Barreto**

**C.I: 0707140075**

## ABREVIATURAS

**AGCC:** ácidos grasos de cadena corta

**BAL:** bacterias ácido lácticas

**B.:** *Bifidobacterium*

**C.:** *Clostridium*

**CT:** colesterol total

**C-HDL:** colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad

**C-LDL:** colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad

**DM:** Diabetes Mellitus

**DM2:** Diabetes Mellitus Tipo 2

**ECA:** Ensayo clínico aleatorio

**FID:** Federación Internacional de Diabetes

**HbA1c:** hemoglobina glicosilada

**HOMA-IR:** evaluación del modelo de homeostasis de la RI.

**INS:** insulina basal

**L.:** *Lactobacillus*

**RI:** resistencia a la insulina

**S.:** *Streptococcus*

**TG:** triglicéridos

## DEDICATORIA

Este proyecto de integración curricular está dedicado a todas las personas que me apoyaron durante mi proceso de formación profesional. A mis padres Jorge y María; a mis hermanas Valeria, Gabriela y Viviana y a mi compañero, amigo y cómplice Gabriel; quienes siempre estuvieron apoyándome, animándome y confiando en mí. En especial quiero dedicar este trabajo a mi persona, por toda la constancia, dedicación y esfuerzo que durante estos cinco años me han permitido ser la persona que soy ahora.

María José Chumbi Landy

La presente tesis le dedico a mis padres Lilia y Olmedo; A mis hermanos Valeria y Joser quienes con paciencia, amor y esfuerzo permitieron cumplir con mis sueños, también a mis amigos y compañeros que me acompañaron durante todo el proceso de mi formación profesional.

Dania Marisol Baculima Barreto

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por brindarme salud para poder cumplir este objetivo, a toda mi familia, amigos y compañeros que estuvieron prestos para contribuir de una u otra manera durante este proceso. A mis profesores, en especial a la Bqf. Maritza Ochoa que me ha impartido sus conocimientos en las aulas de clase por múltiples ocasiones, y que ha sido un ejemplo de exigencia y profesionalismo, lo cual admiro mucho.

María José Chumbi Landy

Agradezco a Dios por darme salud, sabiduría y fortaleza cuando más necesitaba. A la Universidad de Cuenca y a mis docentes por haberme compartido sus conocimientos aportando a mi formación durante estos años, en especial a nuestra tutora de tesis por su confianza, esfuerzo y dedicación. También quiero agradecer a mis amigos y familia por todo su apoyo incondicional ya que sin ellos no hubiera podido alcanzar mis metas.

Dania Marisol Baculima Barreto

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad endocrino-metabólica que se caracteriza por una hiperglucemia crónica, como consecuencia de una deficiencia en la secreción o acción de la insulina, desencadenando múltiples complicaciones que impactan directamente en la calidad de vida de la población (Reyes et al., 2016; Hu et al., 2017). Algunas de las causas para el desarrollo de la DM2 se relacionan con la edad, la genética, disminución de la calidad nutricional, aumento del sedentarismo, sobrepeso y obesidad, este último se considera uno de los factores de riesgo más comunes (Tinajero & Malik, 2021). En los últimos años se ha evidenciado que existe una relación entre la microbiota intestinal y la patogenia de la DM2, lo cual abre un posible blanco terapéutico para esta patología (He et al., 2017).

Se ha demostrado que cuando el nicho de la microbiota intestinal es alterado por falta de hábitos saludables, se produce un desequilibrio en la composición bacteriana afectando la permeabilidad intestinal, el metabolismo de la glucosa y lípidos y la sensibilidad a la insulina en los principales órganos (hígado, músculo, grasa) por lo que genera un estado de resistencia a la insulina e inflamación de bajo grado dando lugar a al desarrollo de DM2 (Yao, Zeng, Wang, et al., 2017; Ariza & García, 2016). Por esta razón, se ha sugerido la ingesta de probióticos como una novedosa modalidad terapéutica ya que son suplementos alimenticios seguros y no tóxicos con capacidad de restablecer la homeostasis de la microbiota intestinal y así prevenir y/o controlar el desarrollo de la DM2 (Wang et al., 2021).

La DM2 representa el 85 a 95% de todos los casos de DM en el mundo y su prevalencia va en incremento. En el año 2015 la FID, estimó que 415 millones de adultos

entre los 20 y 79 años tenían diabetes a nivel mundial, mientras que en el año 2021 se estima que hay aproximadamente 537 millones. En Ecuador, la DM causó 5064 defunciones en el año 2015, ubicándose como la segunda causa de mortalidad, mientras que en el 2021 el número de muertes estimado es de 3,970 adultos, considerándose como la tercera causa de defunciones después de enfermedades isquémicas del corazón y Covid-19. La prevalencia de DM2 en adultos de 20 a 79 años es del 4.4 % lo que representa 526.700 casos y se estima que para el año 2030 existirán 642.100 casos de DM2 (FID, 2021).

Su impacto no solo ocasiona una disminución de la esperanza y de la calidad de vida, sino también un impacto sobre los costos económicos directos e indirectos del sistema de salud que involucran atención ambulatoria y de urgencia, medicamentos, insumos e invalidez temporal, los cuales oscilan entre los \$ 2.280 por persona por año y aproximadamente \$1.201 anuales en los servicios de salud pública en el Ecuador (FID, 2021). En consecuencia, es necesario establecer estrategias enfocadas a la prevención y el control (Altamirano et al., 2017).

Existen varios estudios en modelos de animales que han demostrado que los probióticos tienen efectos sobre la glucemia, HbA1c, resistencia a la insulina y marcadores involucrados en el metabolismo de los lípidos (Yao, Zeng, He, et al., 2017). Sin embargo, los estudios clínicos en humanos con DM2 han demostrado resultados mixtos, algunos demuestran un efecto hipoglucemiante e hipolipemiante significativo, mientras que otros demuestran que no existe efecto alguno (Yao, Zeng, He, et al., 2017). Además, al ser un tema que ha evolucionado en los últimos años la información se encuentra dispersa, dificultando su entendimiento. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de explorar en la literatura las

nuevas evidencias científicas acerca del impacto metabólico de los probióticos como terapia coadyuvante en la DM2, como una posible estrategia para la prevención y control de esta patología que va en incremento.

Por lo anterior expuesto, se planea recopilar evidencia científica para determinar el efecto de los suplementos probióticos sobre los parámetros bioquímicos relacionados con la glucosa y los lípidos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cuya información corresponda al periodo entre 2010 hasta 2021.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Determinar el efecto de los suplementos probióticos sobre los parámetros bioquímicos de la glucosa y los lípidos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

### **Objetivos específicos**

- Conocer los microorganismos probióticos, fuente, dosis y tiempo de administración utilizados para evaluar el efecto sobre el metabolismo en pacientes con DM2.
- Identificar el efecto del consumo de probióticos sobre los siguientes parámetros bioquímicos: glucosa en ayunas, insulina y hemoglobina glicosilada (HbA1c) e índice HOMA-IR en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Identificar el efecto del consumo de probióticos sobre el perfil lipídico (C-HDL, C-LDL, Colesterol total y Triglicéridos) de los pacientes con la patología en cuestión.

## 1. CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

### 1.1 Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus (DM) es un trastorno metabólico crónico que se caracteriza por una hiperglucemia persistente, debido a una alteración de la secreción de insulina, resistencia a las acciones periféricas de la insulina o ambas (OMS, 2021). La insulina es una hormona producida por el páncreas que permite que la glucosa del torrente sanguíneo entre en las células del cuerpo donde se transforma en energía o se almacena. Además, es fundamental para el metabolismo de las proteínas y las grasas (OPS, 2018). Por lo tanto, la falta de insulina o la incapacidad de responder a ella, conduce a un estado de hiperglucemia con disturbios en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas. De modo que una hiperglucemia mal controlada con el tiempo daña gravemente muchos órganos y sistemas del cuerpo, sobre todo los nervios y los vasos sanguíneos (FID, 2021).

### 1.2 Diabetes Mellitus Tipo II

La DM2 es una enfermedad metabólica degenerativa, que se caracteriza por una hiperglucemia crónica con alteración de los procesos metabólicos de los carbohidratos, lípidos y proteínas, como consecuencia de una deficiencia en la secreción, resistencia a la acción de la insulina, o ambas. Es el tipo más común de diabetes, representando el 90% en todo el mundo y es considerada como una de las enfermedades con mayor impacto socio-sanitario, dada su alta prevalencia, morbilidad y mortalidad (Goyal & Jialal, 2022).

Inicialmente la hiperglucemia es el resultado de la incapacidad de las células del cuerpo para responder a la acción de la insulina, condición denominada como resistencia a la insulina (OPS, 2018). Durante este estado, la insulina es ineficaz, por lo que el páncreas

aumenta progresivamente la secreción de insulina produciendo una hiperinsulinemia para mantener la homeostasis de la glucosa, pero con el tiempo, la producción de insulina disminuye como resultado de la incapacidad de las células  $\beta$  pancreáticas para satisfacer la demanda, incrementando las glucemias (FID, 2021).

## ***1.2.1 Epidemiología***

A nivel mundial, la prevalencia de la DM2 es alta y está aumentando drásticamente en todas las regiones. Los países con el mayor número de casos son China, India y Pakistán.

Según la FID, en el año 2015 había aproximadamente 415 millones de casos de DM en adultos entre los 20 y 79 años a nivel mundial, mientras que en el año 2021 existió 537 millones de casos lo que representa una prevalencia de 10,5%. Se prevé que para el año 2030 existirán 643 millones de casos (11,3 %) y para el año 2045, 783 millones (12,2 %) (FID, 2021).

En Sudamérica y América central, la FID estima que 32 millones de adultos tienen diabetes, lo que representa una prevalencia regional de 9.5 %, de los cuales el 90% de los casos corresponden a personas con DM2 y se prevé que para el año 2030 aumente a 10.6 % (40 millones). Los países de esta región con mayor número de casos son Brasil, Colombia, Venezuela, Argentina y Chile (FID,2021).

En el 2021, la prevalencia de DM2 en adultos ecuatorianos de 20 a 79 años es del 4.4 % lo que representa 526.700 casos y el número de muertes estimado es de 3,970 y se estima que para el año 2030 los casos incrementen a 642.100 (4.6%) (FID, 2021) (Tabla 1). Según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) en Ecuador, actualmente la DM es la

tercera causa de muerte en el país, detrás de las enfermedades isquémicas del corazón y Covid-19 (Carrera, 2021).

**Tabla 1.** *Estimaciones de diabetes Mellitus del Ecuador (20-79 años).*

<b>Estimaciones de diabetes (20-79 años) /Año</b>	Año 2000	Año 2011	Año 2021	Año 2030
Personas con diabetes, en miles	209.1	524.2	526.7	642.1
Prevalencia comparativa de diabetes ajustada por edad, %	-	6.6	4.4	4.6
Personas con diabetes no diagnosticada, en miles	-	-	105.3	-
Muertes atribuibles a la diabetes	-	5,126.0	3,970.0	-

**Fuente:** FID, 2021.

### **1.2.2 Factores de riesgo**

Dentro de las causas para desarrollar diabetes se reconocen factores de riesgo modificables (reversibles) como el sobrepeso y obesidad, sedentarismo, factores dietéticos como el bajo contenido de fibra, el consumo aumentado de carnes procesadas y azúcares refinados, hipertensión arterial y el consumo de tabaco o alcohol y factores de riesgo no modificables como: la etnia, genética, edad, síndrome de ovario poliquístico y antecedente de diabetes gestacional (ALAD, 2019; Salomón, 2020).

### **1.2.3 Cuadro clínico**

DM2 tiene una presentación clínica muy diversa, puede aparecer con la sintomatología típica de la hiperglucemia como polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida de peso, o no presentar síntomas y ser detectable solo cuando ya se han producido lesiones propias de las complicaciones crónicas de la enfermedad (Muñoz Et al., 2016). Las complicaciones crónicas pueden ser macrovasculares produciendo enfermedad cardíaca coronaria, cerebrovascular y vascular periférica, las microvasculares incluyen la retinopatía,

nefropatía, neuropatía e isquemia de miembros inferiores, causando ceguera, insuficiencia renal y pie diabético (Mediavilla, 2001; Zavala & Fernández, 2018). Las complicaciones macrovasculares provocan un incremento de 3 a 4 veces la morbimortalidad por ECV, constituyendo la principal causa de muerte en los diabéticos (Zavala & Fernández, 2018). Los criterios diagnósticos se observan en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Criterios para el diagnóstico de diabetes.

Prueba	Descripción	Diagnóstico
<b>HbA1c</b>	La prueba debe realizarse con un método que esté certificado por NGSP y estandarizado para el ensayo DCCT*.	≥ 6.5% (48 mmol/mol)
<b>Glucosa plasmática en ayunas</b>	El ayuno se define como la ausencia de ingesta calórica durante al menos 8 h*.	≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/L)
<b>Glucosa plasmática de dos horas durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT).</b>	Se utiliza una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua*.	≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L)
<b>Glucosa plasmática aleatoria</b>	Se recomienda para personas con síntomas clásicos de hiperglucemia.	≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L)

**Nota:** \*En ausencia de hiperglucemia inequívoca, los criterios 1 a 3 deben confirmarse mediante pruebas repetidas. **Fuente:** Ramachandran Et al., 2017.

### 1.3 Probióticos

La palabra “probiótico” es un término que significa “a favor de la vida”, según la Organización mundial de la Salud para la alimentación y Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) los probióticos se definen como “*microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio para la salud del huésped*” (Sánchez et al., 2015).

## *1.3.1 Características para un probiótico*

Es necesario tener presente que para considerar el uso de un microorganismo como agente probiótico tiene que cumplir con varias características a nivel de funcionalidad, seguridad y tecnológico.

### **Aspectos funcionales**

Los probióticos deben hacer frente a desafíos específicos de estrés a lo largo todo el tracto gastrointestinal, por lo tanto, debe tener tolerancia al ácido y jugo gástrico, tolerancia a las sales biliares y enzimas proteolíticas del páncreas, capacidad de adherirse a las superficies epiteliales y colonizar temporalmente el colon, capacidad de provocar estimulación inmunitaria sin desencadenar un efecto proinflamatorio y ejercer actividad antagonista contra los microorganismos patógenos (Covarrubias, 2020; Usca et al., 2020).

### **Aspectos de seguridad**

Su ingestión no debe causar ningún riesgo de salud al huésped, las cepas de preferencia deberían ser de origen humano, deben ser considerados históricamente como cepas no patógenas; no deben tener una asociación previa a trastornos gastrointestinales o de otra índole y no deben poseer genes transmisibles que codifican la resistencia a los antibióticos (Covarrubias, 2020).

### **Aspectos tecnológicos**

Las cepas deben permanecer estables durante el proceso de fabricación y almacenamiento; las sustancias vehículos o relleno no deben afectar la viabilidad de la cepa; deben tener evidencia científica como respaldo, como por ejemplo estudios controlados de eficacia en seres humanos (Covarrubias, 2020). La nomenclatura debe ser específica de tal

manera que la cepa probiótica esté bien identificada por su género, especie y denominación alfanumérica (Rondón et al., 2015)

### ***1.3.2 Listado de microorganismo probióticos***

Los microorganismos más comúnmente utilizados como probióticos son las bacterias ácido lácticas (BAL), entre las cuales se destacan las del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, ya que son cepas bacterianas que se encuentran principalmente en el tracto gastrointestinal humano adulto (Cardona & López, 2019) (Figura 1). Otros géneros como el *Enterococo*, *Streptococo* y *Leuconostoc* también son utilizados. Además de las bacterias, las levaduras como *Saccharomyces boulardii* (levadura no patógena) históricamente han sido utilizadas por sus propiedades probióticas (Butel, 2014).

Las BAL comprenden un diverso grupo de bacterias que producen ácido láctico como producto de fermentación. Se tratan de cocos o bacilos Gram positivos, anaerobios facultativos, catalasa negativo, no esporulados, inmóviles y que crecen en su gran mayoría a un pH entre 4 – 4.5 (Ramírez et al., 2011). Las BAL o bacterias iniciadoras, contribuyen al sabor, aroma, textura y el valor nutricional por lo que son ampliamente utilizados en la industria alimenticia (Parra, 2010).

Género <i>Lactobacillus</i>	Género <i>Bifidobacterium</i>
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>B. adolescentis</i>
<i>Lactobacillus johnsonii</i>	<i>B. angulatum</i>
<i>Lactobacillus paracasei</i>	<i>B. animalis</i>
<i>Lactobacillus casei</i>	<i>B. asteroides</i>
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	<i>B. dum BIFI</i>
<i>Lactobacillus plantarum</i>	<i>B. boum</i>
<i>Lactobacillus delbrueckii</i> <i>subsp bulgaricus</i>	<i>B. breve</i>
<i>Lactobacillus delbrueckii</i> <i>subsp lactis</i>	<i>B. catenulatum</i>
<i>Lactobacillus cellobiosus</i>	<i>B. choerinum</i>
<i>Lactobacillus curvatus</i>	<i>B. coryneforme</i>
<i>Lactobacillus fermentum</i>	<i>B. cuniculi</i>
<i>Lactobacillus reuteri,</i>	<i>B. dentium</i>
<i>Lactobacillus brevis</i>	<i>B. gallicum</i>
<i>Lactobacillus salivarius</i>	<i>B. gallinarum</i>
<i>Lactobacillus helveticus</i>	<i>B. indicum</i>
<i>Lactobacillus amylovorus</i>	<i>B. longum</i>
<i>Lactobacillus crispatus</i>	<i>B. magnum</i>
<i>Lactobacillus gallinarum</i>	<i>B. merycicum</i>
<i>Lactobacillus gasseri</i>	<i>B. mínimo</i>

**Figura 1.** Algunas cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* son reconocidas como probióticos.

**Fuente:** Cardona & López, 2019.

### 1.3.3 Relación de la microbiota intestinal, probióticos y DM2

La microbiota intestinal hace referencia a la comunidad de microorganismos vivos residentes en el tubo digestivo (Icaza, 2013). Es un ecosistema muy dinámico y de alta complejidad, compuesto por 10-100 trillones de células microbianas. Pueden considerarse como un órgano microbiano que lleva a cabo funciones clave de nutrición y metabolismo (glúcidos, proteínas y lípidos), acción protección al ejercer un efecto barrera, acción moduladora y de mantenimiento promoviendo la renovación de microvellosidades (Allin Et al., 2015; González & Tello, 2021). Más del 90% de las 1000 especies bacterianas

predominantes se pueden agrupar principalmente en 4 filos bacterianos *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* y *Proteobacterias* encontrándose en diferentes proporciones (Muñoz Et al., 2016) (Tabla 3).

**Tabla 3.** Bacterias predominantes en la microbiota humana.

<b>Firmicutes (60-80%)</b>	<b>Bacteroidetes (20-30%)</b>	<b>Actinobacteria (&lt;10%)</b>	<b>Proteobacterias (&lt;1%)</b>
<i>Mycoplasma</i>	<i>Bacteroides</i>	<i>Bifidobacterium</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Ruminococcus</i>	<i>Prevotella</i>		<i>Enterobacteria</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Xylanibacter</i>		<i>Salmonella</i>
<i>Lactobacillus</i>			<i>Helicobacter</i>

**Fuente:** Adaptado de Muñoz Et al., 2016.

En los últimos años se ha evidenciado que existe una relación entre la microbiota intestinal y el inicio de la patología de la DM2 (He et al., 2017). Se ha demostrado que el nicho de la microbiota intestinal se ve alterada por falta de hábitos saludables como el elevado consumo de azúcar/ grasas, o uso inadecuado de antibióticos u otros medicamentos, esto conduce a un desequilibrio (disbiosis) en la composición bacteriana en comparación con el patrón considerado normal, afectando la permeabilidad intestinal, el metabolismo de la glucosa y lípidos y la sensibilidad a la insulina en los principales órganos (hígado, músculo, grasa) por lo que genera un estado de resistencia a la insulina e inflamación de bajo grado dando lugar a al desarrollo de DM2 (Yao, Zeng, Wang, et al., 2017; Ariza & García, 2016).

Zhang et al. (2021), menciona que en los pacientes con DM2 existe una disminución de bacterias productoras de butirato (*Clostridiales* sp., *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis*, *Eubacterium rectale* y *Roseburia inulinivorans*); aumento de

bacterias patógenas oportunistas como: *Bacteroides caccae*, *Clostridium*, *Lactobacillus gasseri*, *Streptococcus mutans* y *Escherichia coli*; y bacterias reductoras de sulfato (*Desulfovibrio*).

El nuevo enfoque terapéutico se basa en que para restablecer la homeostasis de la microbiota intestinal es necesario la administración directa de bacterias beneficiosas como los probióticos cuya abundancia reducida se asocia a una patológica en particular (Adeshirlarijaney & Gewirtz, 2020). Numerosos estudios en animales han señalado que los probióticos pueden mejorar la sensibilidad a la insulina y la disfunción de las células B. Algunas cepas como *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. gasseri* y *L. casei* han demostrado ejercer efectos antidiabéticos en modelos de animales con DM2 (Woldeamlak et al., 2019). Estudios clínicos han informado que cepas de *L. plantarum* mejoran el control glucémico en pacientes diabéticos, probablemente a través de sus genes que utilizan carbohidratos (Adeshirlarijaney & Gewirtz, 2020). En 2012, Ejtahed y sus colaboradores reportaron la disminución de los niveles de HbA1c posterior a la ingesta de yogur que contenía *L. acidophilus* y *B. lactis*. Otros estudios evidencian que los probióticos pueden ser capaces de prevenir el incremento del colesterol total, triglicéridos y c-LDL (Hu et al., 2017).

Por lo tanto, se contempla que la administración de probióticos como suplemento es una estrategia novedosa sobre todo cuando la administración es mayor a ocho semanas o cuando existe un consumo de múltiples cepas ya que se potencian los efectos (Woldeamlak et al., 2019; Estrada et al., 2019).

## *1.3.4 Mecanismos de Acción de los Probióticos en la DM2*

Debido a que existen una gran variedad de cepas y formulaciones de productos probióticos, los mecanismos de acción correspondientes en la DM2 son bastante complejos y aún no se encuentran del todo definidos. Hasta la fecha, se proponen cuatro mecanismos en los cuales actúan los probióticos:

- Disminución de la endotoxemia metabólica.
- Producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC)
- Regulación del metabolismo de sales biliares
- Inhibición de la  $\alpha$ -glucosidasa

Estos mecanismos están asociados con la normalización de la adipogénesis y la regulación de la insulina, la acumulación de grasa, la homeostasis energética y los niveles de colesterol plasmático, lo que a su vez se traduce en efectos antiobesidad, antiinflamatorios, control glucémico y lipídico (He & Shi, 2017).

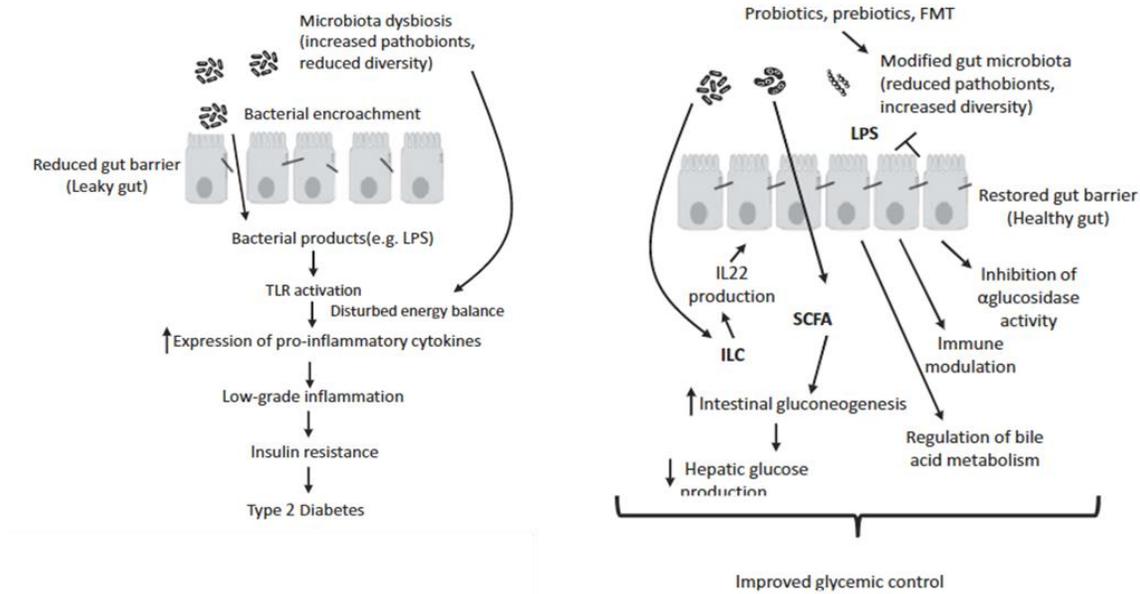
### **Disminución de la endotoxemia metabólica**

La función inmunológica de la mucosa intestinal es altamente funcional cuando se encuentra en homeostasis y la permeabilidad es normal, como resultado, tiene la capacidad de evitar la translocación de diversos factores patógenos a la circulación sanguínea y, por lo tanto, proteger al huésped de una enfermedad. En condiciones patológicas, la disbiosis existente genera que la función de barrera de la mucosa intestinal se vea gravemente dañada y con una baja expresión de proteínas de unión a las células epiteliales, y como consecuencia, la permeabilidad intestinal aumenta, dando paso al desarrollo o el empeoramiento de la DM2 (Salgado et al., 2019).

Al aumentar la permeabilidad algunos factores patógenos como las endotoxinas bacterianas, en especial los lipopolisacárido (LPS) de las bacterias Gram negativas, pueden ingresar fácilmente al torrente sanguíneo conduciendo a un estado de endotoxemia metabólica e inflamación de bajo grado que estimula al sistema inmunitario activando los receptores tipo Toll y provocando tanto la liberación de citocinas inflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1) como daño a las células beta de los islotes pancreáticos dando paso a la resistencia a la insulina y diabetes (Wang et al., 2021) (Figura 2).

El uso de probióticos genera cambios favorables en la composición bacteriana, promoviendo la proliferación de bacterias intestinales benéficas e impidiendo la proliferación de patógenos Gram negativos, lo que puede restablecer la permeabilidad intestinal, y como consecuencia, ocasionar una reducción la concentración de LPS, aliviar la inflamación de bajo grado y la resistencia a la insulina (Wang et al., 2021; He & Shi, 2017). Además, también pueden modular la microbiota intestinal a través de procesos metabólicos en cascada, mejorando los perfiles lipídicos (LDL disminuido, normalización de CT, HDL aumentado), disminuir la glicemia, hemoglobina A1c y niveles de insulina en ayunas (Salgado et al., 2019).

De manera particular para aliviar la inflamación de bajo grado algunas especies como *Roseburia intestinalis* puede aumentar la producción de IL-22, una citocina antiinflamatoria conocida por restaurar la sensibilidad a la insulina y aliviar la diabetes. Asimismo, otras especies como *L. paracasei* y *B. fragilis* pueden actuar mediante la inhibición de citocinas proinflamatorias (IL-6) (Gurung et al., 2020).



**Figura 2.** A la izquierda una representación general de cómo la disbiosis de la microbiota intestinal puede promover la DM2. A la derecha una representación de cómo los probióticos podrían tratar y/o prevenir este trastorno. **Fuente:** Adeshirlarijaney & Gewirtz, 2020.

## Producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC)

Los probióticos aumentan los niveles de AGCC y conducen a una mejoría en los niveles de glucosa e insulina. Los AGCC son metabolitos producidos por las bacterias intestinales durante la fermentación de la fibra dietética en el íleon terminal y el colon. Estos AGCC, que incluyen principalmente acetato, propionato y butirato se absorben a circulación sanguínea a través del colon. Estudios han informado que la DM2 está relacionada con una menor abundancia de microorganismos productores de butirato (Woldeamlak et al., 2019). Los AGCC pueden estimular directamente la activación del receptor GPR43, que es un receptor acoplado a proteína G, capaz de promover la liberación de hormonas gastrointestinales (Wang et al., 2021). Al estimularse la expresión del receptor GPR43 se promueve la secreción de péptido similar a glucagón 1 (GLP-1) y péptido YY (PYY) en las células L intestinales (Wang et al., 2021). El GLP-1 es una hormona implicada en el

mantenimiento de la homeostasis de la glucosa, sus funciones fisiológicas se basan en estimular la secreción de insulina, inhibir la secreción de glucagón y promover la proliferación de células  $\beta$  (Escalada, 2014). El PYY es una hormona gastrointestinal implicada en la reducción del apetito y la ingesta de alimentos y con una gran capacidad de aumentar la captación de glucosa en el tejido adiposo (Wang et al., 2021). Así, el incremento de los niveles de AGCC mediado por bacterias probióticas, pueden conducir a una mejoría en: la resistencia a la insulina, concentraciones séricas de glucosa e insulina, regular el apetito y el balance energético (Wang et al., 2021). Por este motivo, los AGCC se han estudiado ampliamente en el contexto de las enfermedades metabólicas y actualmente se reconocen como un factor potencial en el alivio de la diabetes tipo II.

## **Regulación del metabolismo de los ácidos biliares**

La enzima ácido biliar hidrolasa (HSB) es una enzima producida por la microbiota intestinal que se encarga de metabolizar los ácidos biliares primarios producidos en el hígado en ácidos biliares secundarios (Marquéz et al., 2017). Las bacterias con actividad de HSB pueden disminuir los niveles de colesterol en sangre al desconjugar enzimáticamente los ácidos biliares, aumentando sus tasas de excreción, y con ello disminuir la solubilización y absorción de los lípidos en el intestino. Las sales biliares desconjugadas son menos eficientes para formar micelas, y por lo tanto, existe una menor cantidad de colesterol disponible para ser absorbido y metabolizado, disminuyendo los niveles de colesterol sanguíneo. Algunas bacterias con potencial actividad HSB son las siguientes: *Bifidobacterium adolescentis*, *B. animalis*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*, *Bifidobacterium sp*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. gasseri*, *L. helveticus*, *L. paracasei*, *L. Rhamnosus* y *L. plantarum* (Marquéz et al., 2017).

Además, los ácidos biliares actúan sobre receptores de ácido biliar (TGR-5) que promueve la secreción de péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) por parte de las células endocrinas intestinales, lo que aumenta la secreción de insulina por parte de las células beta de los islotes en respuesta a la estimulación de la glucosa (Wang et al., 2021).

## **Inhibición de la $\alpha$ -glucosidasa**

El consumo de probióticos en pacientes con DM2 puede mejorar el control glucémico. Se ha visto que algunos probióticos como *Bifidobacterium adolescentis* estimula la inhibición de citoquinas proinflamatorias y de  $\alpha$ -glucosidasa y  $\alpha$ -amilasa. Al inhibir estas enzimas, se puede prolongar la digestión de los carbohidratos y disminuir la tasa de absorción de glucosa, lo que puede reducir la hiperglucemia (Zepeda et al., 2017).

## **1.4 Control Metabólico de los Pacientes con DM2**

Se ha demostrado que un adecuado control metabólico de los pacientes diabéticos previene o retrasa las complicaciones crónicas asociadas a la diabetes (Ayala et al., 2019). Este control no sólo debe restringirse al estricto control de la glucemia, sino también debe contemplarse el control de la dislipemia por ser un factor de riesgo importante para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular (ECV) (Calle et al., 2003; Muñoz et al., 2016).

### ***1.4.1 Parámetros bioquímicos de control glucémico***

#### **Glucosa en ayunas (FPG)**

La glucosa plasmática en ayunas es la prueba de elección para diagnóstico de la DM2, aunque no basta con una sola determinación (Rojas et al., 2012). Los valores iguales o mayores a 126 mg/dl indican un diagnóstico de DM (Tabla 4). Los objetivos del control glucémico son una glucosa en ayunas entre 70-130 mg/l.

**Tabla 4.** Valores referenciales de la glucemia en ayunas.

Resultado	Glucosa en ayunas (mg/dl)
Normal	< 100
Prediabetes	100 – 125
Diabetes	≥ 126

Fuente: FID, 2021.

## Hemoglobina glucosilada (HbA1C)

La HbA1C es la fracción más abundante de la hemoglobina en los eritrocitos humanos. La glucosa sanguínea se une a la porción N-terminal de la cadena beta de la hemoglobina A de forma no enzimática e irreversible durante los 120 días de vida de los eritrocitos, de tal manera que, a mayor glicemia mayor es la adición de glucosa a la hemoglobina (Bracho et al., 2015). Como esta proteína se renueva cada 120 días, el porcentaje de la hemoglobina que está glicosilada es el mejor índice para estimar el control de la glucemia durante los 2-3 meses previos (Tisso & Contreras, 2011). La diabetes se diagnostica con un valor mayor o igual a 6.5% (Tabla 5).

La ADA propone como meta terapéutica una HbA1c menor a 7%, ya que se ha demostrado que disminuye la posibilidad de desarrollo de complicaciones microvasculares y macrovasculares (Tisso & Contreras, 2011).

**Tabla 5.** Valores referenciales de la hemoglobina glicosilada.

Resultado	HbA1c (%)
Normal	< 5.7
Prediabetes	5.7 - 6.4
Diabetes	≥ 6.5

Fuente: FID, 2021.

## Insulina Basal e Índice HOMA-IR

El Homeostasis Model Assessment de la resistencia a la insulina (HOMA-IR) es uno de los métodos más utilizados para evaluar la resistencia a la insulina. Este se calcula en base a la medición de concentración de glucosa e insulina en ayunas mediante la siguiente ecuación planteada por Matthews y colaboradores (Unger et al., 2014).

$$HOMA - IR = \frac{Insulina\ en\ ayunas\ uU/ml \times Glucosa\ en\ ayunas\ (mmol/L)}{22.5}$$

Según Muñoz et al., 2017, una referencia igual o mayor a 2,6 sirve para establecer RI junto con la clínica del paciente.

### 1.4.2 Parámetros bioquímicos de control lipídico

La ADA menciona que los objetivos de tratamiento en el paciente diabético son: C-LDL < 100 mg/dl, C-HDL > 40 mg/dl y TG < 150 mg/dl. El C-HDL es la lipoproteína encargada del transporte del colesterol desde los tejidos hacia el hígado, por lo tanto, es un marcador de menor riesgo cardiovascular, mientras que el C-LDL al estar encargado del transporte del colesterol a los tejidos extrahepáticos se considera un marcador de alto riesgo de ECV (Muñoz et al., 2007). A nivel de laboratorio, para el cálculo del C-LDL en pacientes con valores de triglicéridos menor a 400 mg/dl se utiliza la fórmula de Friedwald:

$$C - LDL = Colesterol\ total - \left(\frac{TG}{5}\right) + C - HDL$$

## 2. CAPÍTULO II. METODOLOGÍA

### 2.1 Diseño de estudio

Se trata de una revisión bibliográfica de la literatura de carácter cualitativo.

### 2.2 Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión para esta revisión fueron: ensayos clínicos en humanos que manejen un grupo de intervención con probióticos y un grupo control, una población de estudio con Diabetes Mellitus tipo 2, que analicen uno o más de los siguientes parámetros bioquímicos: glucosa en ayunas, insulina sérica, HOMA-IR, hemoglobina glicosilada (HbA1c), lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), Colesterol total (CT) y Triglicéridos (TG), limitados al idioma inglés y español durante el periodo de revisión 2010 al 2021.

Se excluyeron todos los artículos de tipo sistemáticos y descriptivos, aquellos que no utilicen probióticos en su estudio, poblaciones con Diabetes Mellitus Tipo 1, Diabetes gestacional, Prediabetes, Síndrome Metabólico u otras patologías no relacionadas, ensayos clínicos en animales, estudios que analicen otras variables bioquímicas, artículos con idioma diferente al inglés y español, y todos aquellos que se encuentren fuera del periodo de revisión ya establecido.

### 2.3 Fuentes de información y estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se realizó en conforme a la pregunta clínica realizada basada en la metodología PICO (Población, Intervención, Control y Desenlace): ¿Cuál es el efecto del consumo de probióticos sobre los parámetros bioquímicos relacionados con la glucosa y lípidos en pacientes con diabetes mellitus II?

Se realizó la búsqueda en las bases digitales: PubMed, ScienceDirect y Scopus, utilizando las siguientes palabras claves como términos de búsqueda: Diabetes, Type 2 diabetes mellitus, probiotics, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, glucose, glycemic control, lipid control, metabolic biomarkers, antihyperglycemic effect, antihyperlipidemic effect y clinical trial. Se emplearon combinaciones entre las palabras clave mediante el uso de operadores booleanos (AND / OR) y términos MESH para obtener resultados más específicos, resultando las siguientes ecuaciones de búsqueda:

**Tabla 6.** Ecuaciones de búsquedas utilizadas en la búsqueda bibliográfica.

Bases digitales	Ecuación
Pubmed	(("lactobacillus"[MeSH Terms] OR "bifidobacterium"[MeSH Terms]) AND "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]) AND (2010:2021[pdat]); (((("probiotics"[MeSH Terms] OR "lactobacillus"[MeSH Terms] OR "bifidobacterium"[MeSH Terms]) AND ("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR "type 2"[Other Term]) AND ("glucose"[MeSH Terms] OR "lipids"[MeSH Terms] OR "biomarkers"[MeSH Terms])) OR "antihyperglycemic"[Other Term] OR "antihyperlipidemic"[Other Term]) AND ((clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2010:2021[pdat]))
Scopus	TITLE-ABS-KEY ("type 2 diabetes mellitus" AND probiotics AND glucose AND trial ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ); (TITLE-ABS-KEY ( probiotic OR lactobacillus ) AND TITLE-ABS-KEY ( control AND lipid ) AND TITLE-ABS-KEY ( type 2 diabetes ) AND trial ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ); Probiotics AND "metabolic biomarkers" AND diabetes AND mellitus AND "type 2" AND (LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ); Probiotics AND antihyperlipidemic AND "TYPE 2 DIABETES MELLITUS" AND trial;
Science Direct	Probiotics AND "diabetes mellitus" AND glucose OR lipid OR "metabolic biomarkers"; Lactobacillus AND "diabetes mellitus" AND glucose OR lipid OR "metabolic biomarkers"; Probiotics OR lactobacillus OR bifidobacterium AND diabetes mellitus type 2 AND lipid control OR glycemic control AND trial.

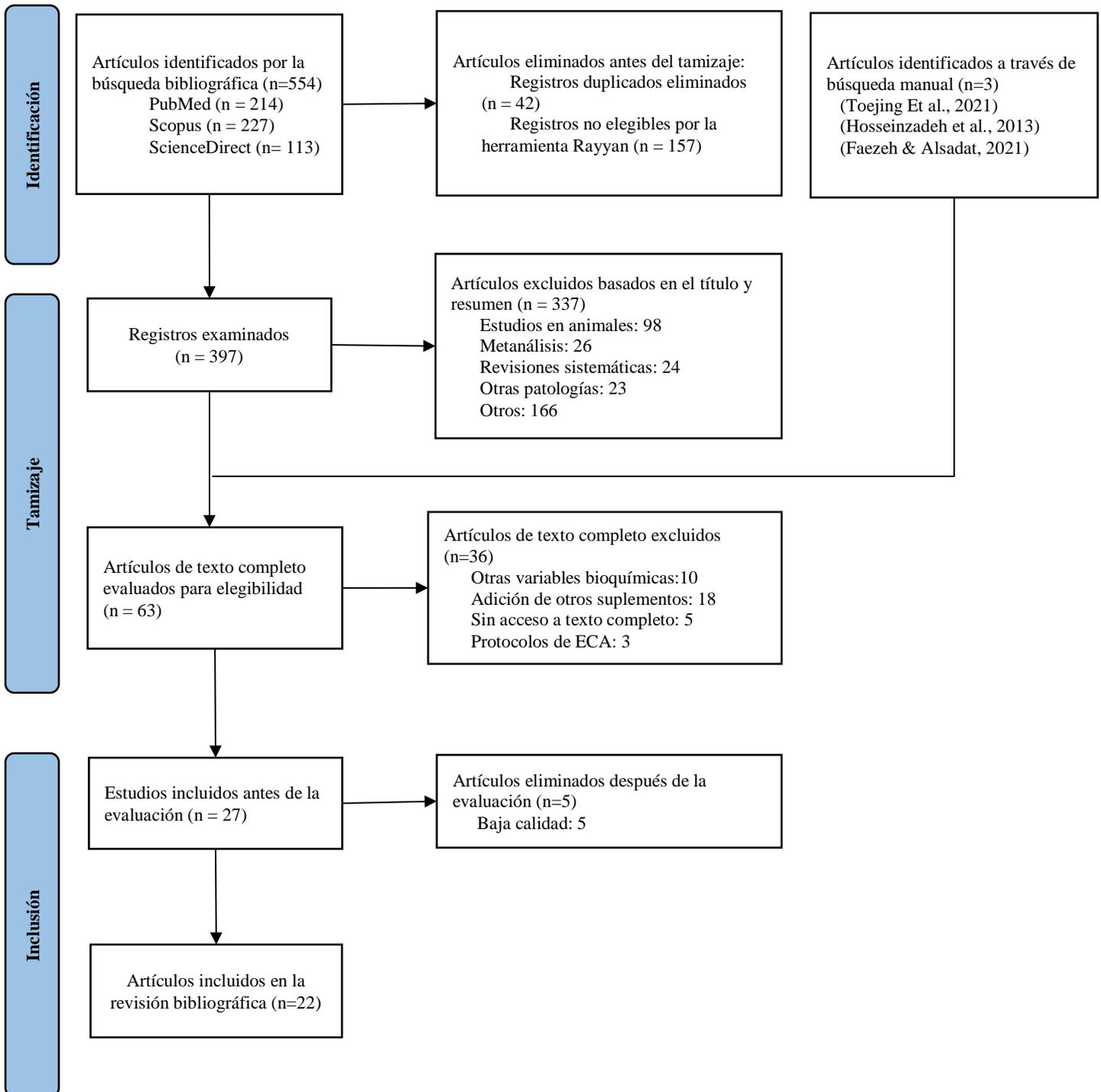
Para aumentar la probabilidad de identificar todos los estudios relevantes se realizaron búsquedas manuales en las listas de referencia de los metaanálisis y estudios sistemáticos recuperados para localizar al artículo original.

## **2.4 Proceso de selección de estudios**

El proceso de selección de los estudios se realizó mediante el uso de la plataforma Rayyan Qcri. Primero se realizó la eliminación de los artículos duplicados, seguido de la revisión del título y el abstract de los demás artículos para clasificarlos en uno de los 3 grupos: incluidos, excluidos o quizás. El grupo “incluidos” estaba conformado por aquellos artículos que cumplían con todos los criterios de inclusión, en el grupo “excluidos” constaban los artículos que no cumplían con los criterios de inclusión y en el grupo “quizás” se encontraban los artículos que, por diferentes motivos no estaban claros su inclusión o exclusión. Para una mejor selección todo este proceso se realizó en modo BLIND ON dentro de la plataforma y de manera independiente por cada una de las autoras, solamente para resolver los artículos que se encontraban en el grupo “quizás” se desactivo el modo siego y se discutió con la tutora del presente trabajo sobre la exclusión o inclusión los mismos. Al final, se realizó una lectura completa individual de todos los artículos seleccionados para verificar el cumplimiento de los criterios. El proceso realizado para la búsqueda y selección de artículos se refleja en el diagrama de flujo PRISMA (figura 4).

## Identificación de artículos a través de bases digitales

## Identificación de artículos por otros métodos



**Figura 3.** Diagrama de flujo.

## 2.5 Proceso de extracción de datos

La extracción de los datos se realizó de manera independiente por las autoras del trabajo, siempre con la posibilidad de un debate para resolver cualquier incertidumbre por parte de los mismos. Se extrajeron las características de los artículos en base a las recomendaciones del Centro de Gestión Basada en Evidencia (CEBMA, 2020) por sus siglas en inglés, el cual fue adaptado con la finalidad de cumplimiento de los objetivos del proyecto. Por lo tanto, se realizó la extracción de los siguientes datos: título, autor, tipo de estudio, lugar de estudio, número de participantes, rango de edad, fuente, tipo de probiótico, probiótico de intervención, placebo, dosis, frecuencia, duración en semanas y efectos sobre las variables bioquímicas relacionadas al metabolismo de la glucosa y de lípidos (Anexo 3 y Anexo 4). Los resultados de los efectos se clasificaron como: disminución significativa (DS), disminución no significativa (DNS), aumento significativo (AS), aumento no significativo (ANS), cambios no significativos (CNS) y evita el aumento (EA). Además, los valores de los cambios en los niveles de glucosa en ayunas, CT, TG, HDL-C y LDL-C se expresaron en mg/dl, HbA1C en % e insulina basal en uU/ml.

## 2.6 Evaluación del riesgo de sesgo (calidad)

Se llevó a cabo una evaluación de la calidad de la literatura mediante el uso de la Escala Pedro (basada en la lista Delphi) que está basada en 10 preguntas (Anexo 2), en donde clasifica la calidad de la evidencia en tres niveles: alta ( $\geq 8$  puntos), mediana (6 - 8 puntos) o baja calidad ( $\leq 6$  puntos). Ingresaron 27 artículos para la calificación, como resultado se obtuvieron 17 artículos con calidad alta, 5 con calidad moderada y 5 con calidad baja (Anexo 1). Se decidió incluir sólo aquellos con calidad metodológica alta y moderada resultando un total de 22 artículos incluidos

## 3. CAPÍTULO III. RESULTADOS

### 3.1 Microorganismos probióticos y características para uso terapéutico

En la Tabla 7 se presentan los microorganismos probióticos, fuente, dosis, frecuencia y duración utilizados en los 22 ensayos controlados aleatorios, para evaluar el efecto terapéutico de los probióticos sobre los parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo de la glucosa y los lípidos. Se recalca la importancia de la información expuesta ya que describe de manera clara las pautas terapéuticas bajo las cuales se evalúan efectos beneficiosos.

**Tabla 7.** Microorganismos probióticos y características importantes para uso terapéutico.

Cód.	Fuente	Probiótico	UFC	Dosis	Frecuencia	Duración (semanas)	Bibliografía
1	Leche de cabra fermentada	<i>L.acidophilus La-5</i> <i>B. animalis subsp. lactis BB-12.</i>	1 x 10 <sup>9</sup> UFC 1 x 10 <sup>9</sup> UFC	120 g	1 vez/ día	6	(Tonucci et al., 2017)
2	Leche fermentada	<i>L. helveticus Cardi 04</i>	No menciona	300 ml	1 vez/ día en las mañanas	12	(Hove et al., 2015)
3	Polvo liofilizado en sobre	<i>B. bifidum W23</i> <i>B. lactis W52</i> <i>L. acidophilus W37</i> <i>L. brevis W63</i> <i>L. casei W56</i> <i>L. salivarius W24</i> <i>Lactococcus lactis W19</i> <i>Lactococcus lactis W58</i>	2.5 x 10 <sup>9</sup> UFC/g 2.5 x 10 <sup>9</sup> UFC/g	2 g	2 veces / día disuelto en un vaso de agua antes del desayuno y merienda	6	(Sabico et al., 2018)
4	Polvo liofilizado en sobre	<i>B. bifidum W23</i> <i>B. lactis W52</i> <i>L. acidophilus W37</i> <i>L. brevis W63</i> <i>L. casei W56</i> <i>L. salivarius W24</i> <i>Lactococcus lactis W19</i> <i>L. lactis W58</i>	2.5 x 10 <sup>9</sup> UFC/g 2.5 x 10 <sup>9</sup> UFC/g	2 g	2 veces / día disuelto en un vaso de agua antes del desayuno y merienda	12	(Sabico et al., 2017)
5	Yogurt	<i>L. acidophilus La-5</i> <i>B. lactis Bb-12</i>	3.7 × 10 <sup>6</sup> UFC/mg	300 g	2 veces /día almuerzo y cena	8	(Mohamadshahi , et al., 2014)
6		<i>Lactobacillus + Lactococcus</i>	6 × 10 <sup>10</sup> UFC/g	10 g	1 vez / día	8	(Kobyliak et al.,

	Sobre "Symbiter"	<i>Bifidobacterium</i> <i>Propionibacterium</i> <i>Acetobacter</i>	$1 \times 10^{10}$ UFC/g $3 \times 10^{10}$ UFC/g $1 \times 10^6$ UFC/g				2018)
7	Cápsulas	<i>L. acidophilus</i> <i>L. casei</i> <i>L. rhamnosus</i> <i>L. bulgaricus</i> <i>B. breve</i> <i>B. longum</i> <i>S. thermophilus</i>	$2 \times 10^9$ UFC $7 \times 10^9$ UFC $1.5 \times 10^9$ UFC $2 \times 10^8$ UFC $2 \times 10^{10}$ UFC $7 \times 10^9$ UFC $1.5 \times 10^9$ UFC	1 Cáp.	1 vez / día	8	(Asemi et al., 2013)
8	Sobres	<i>L. acidophilus</i> <i>L. casei</i> <i>L. lactis</i> <i>B. bifidum</i> <i>B. longum</i> <i>B. infantis</i>	$3 \times 10^{10}$ UFC $3 \times 10^{10}$ UFC	No específica	2 veces/ día disuelto en agua (mañana y noche)	12	(Firouzi et al., 2017)
9	Leche de soya	<i>L. plantarum</i> A7	$2 \times 10^7$ UFC	200 ml	1 vez / día	8	(Feizollahzadeh Et al., 2017)
10	Yogur	<i>L. bulgaricus</i> + <i>S. thermophilus</i> + <i>B. lactis Bb12</i> . <i>L. acidophilus</i> La5	$3,61 \times 10^6$ UFC/g $4,14 \times 10^6$ UFC/g	300 g	1 vez / día	6	(Ejtahed Et al., 2011)
11	Cápsula	<i>L. salivarius</i> UBLS22 <i>L. casei</i> UBLC42 <i>L. plantarum</i> UBLP40 <i>L. acidophilus</i> UBLA34 <i>B. breve</i> UBBr01 <i>B. coagulans</i> Unique IS2	$5 \times 10^9$ UFC $5 \times 10^9$ UFC	100 mg	2 veces / día	12	(Madempudi Et al., 2019)
12	Cápsula	<i>Akkermansia muciniphila</i> <i>C. beijerinckii</i> <i>C. butyricum</i> <i>B. infantis</i> <i>Anaerobutyricum hallii</i>	$1.2 \times 10^9$ UFC $1.6 \times 10^{10}$ UFC $3.3 \times 10^9$ UFC $2.0 \times 10^9$ UFC $9.0 \times 10^8$ UFC	3 Cáp.	2 veces / día antes de los 30 minutos de las comidas (mañana y noche)	12	(Perraudeau Et al., 2020)
13	Polvo	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	$1 \times 10^{10}$ CFU	No específica	1 vez / día por la mañana antes del desayuno	12	(Mobini Et al., 2017)
14	Yogurt	<i>L. acidophilus</i> La5 <i>B. lactis</i> Bb12	$7.23 \times 10^6$ UFC/g $6.04 \times 10^6$ UFC/g	300 mg	1 vez / día	6	(Ejtahed Et al., 2012)
15	Yogurt	<i>L. acidophilus</i> La-5 <i>B. lactis</i> BB-12	$1 \times 10^8$ UFC/g $1 \times 10^6$ UFC/g	100 ml	1 vez / día	4	(Lestari Et al., 2019)
16	Cápsulas	<i>L. reuteri</i> ADR-1L vivas	$4 \times 10^9$ UFC	No específica	1 vez / día	24	(Hsieh Et al., 2018)
17	Cápsulas	<i>L. casei</i>	$1 \times 10^8$ UFC	1 Cáp.	1 vez / día	8	(Khalili Et al., 2019)

18	Cápsulas	<i>L. acidophilus</i> <i>L. casei</i> <i>L. rhamnosus</i> <i>L. bulgaricus</i> <i>B. breve</i> <i>B. longum</i> <i>S. thermophilus</i>	$2 \times 10^9$ UFC $7 \times 10^9$ UFC $1.5 \times 10^9$ UFC $2 \times 10^8$ UFC $3 \times 10^9$ UFC $7 \times 10^9$ UFC $1.5 \times 10^9$ UFC	2 Cáp.	2 veces / día después del almuerzo y cena	6	(Razmpoosh Et al., 2019)
19	Cápsulas	<i>L. casei 01</i>	$1 \times 10^8$ UFC	No especifica	1 vez / día junto o antes de la comida.	8	(Khalili et al., 2019)
20	Yogurt	<i>B. animalis subsp. lactis</i> Bb12 <i>L. acidophilus strain La5</i>	$3.7 \times 10^6$ UFC $3.7 \times 10^6$ UFC	300 g	1 vez / día	8	(Mohamadshahi et al., 2014)
21	Batido en viales	<i>L. acidophilus</i> <i>B. bifidum</i>	$4 \times 10^8$ UFC/ml $4 \times 10^8$ UFC/ml	100 ml	2 veces / día	4	(Moroti Et al., 2012)
22	Sobres	<i>L. paracasei HII 01</i>	$50 \times 10^9$ UFC	10 mg	1 vez / día (20 min antes de cenar)	12	(Toejing Et al., 2021)

**Nota:** *L.*: lactobacillus; *B.*: Bifidobacterium; *C.*: Clostridium; *S.*: Streptococcus; **Cáp.**: cápsula

La fuente de probióticos que predominó en los ensayos clínicos incluidos en esta revisión fueron las cápsulas (7 artículos), seguido de sobres con polvo liofilizado (6 artículos), yogurt (5 artículos), leche de diferentes orígenes (3 artículos) y batido (1 artículo). Los géneros de los microorganismos probióticos más utilizados para evaluar el efecto hipoglucemiante e hipolipemiante son los géneros *Lactobacillus* (53%) y *Bifidobacterium* (29%). La minoría corresponde a los géneros *Lactococcus*, *Propionibacterium*, *Streptococcus*, *Acetobacter*, *Akkermansia*, *Clostridium*, *Anaerobutyricum*.

Las UFC son dependientes de los microorganismos probióticos utilizados, el estudio que utilizó menor UFC es el de Ejtahed Et al., 2011 ( $3,61 \times 10^6$  UFC/g) mientras que el realizado por Kobylak et al., 2018 las UFC fueron mayores ( $6 \times 10^{10}$  UFC/g). En cuanto a la frecuencia de la ingesta, existe una variación de una a dos veces al día dependiendo de la dosis diaria y de las UFC utilizadas en el grupo de intervención. El tiempo de administración para evaluar algún cambio en las variables relacionadas al metabolismo glucosa y los lípidos

después de la ingesta de probióticos varía entre 4 a 24 semanas, sin embargo, en su mayoría los estudios manejan entre 6, 8 y 12 semanas.

### 3.2 Efecto de los probióticos sobre el metabolismo de la glucosa

En la Tabla 8, se puede observar los microorganismos probióticos y los efectos obtenidos sobre la glucosa, hemoglobina glicosilada, insulina e índice HOMA-IR en pacientes con DM2 que recibieron la intervención con probióticos.

**Tabla 8.** Efectos de los probióticos sobre las variables bioquímicas relacionadas al metabolismo de la glucosa: glucosa en ayunas, hemoglobina glicosilada, insulina, índice HOMA-IR.

Cód.	Probiótico	FBG (mg/dl)	HbA1C (%)	INS (uU/ml)	HOMA-IR	Bibliografía
1	<i>L.acidophilus La-5; B. animalis subsp. lactis BB-12.</i>	CNS <sup>b</sup>	DS <sup>b</sup> ↓ -0,65 p = 0,02	CNS <sup>b</sup>	CNS <sup>b</sup>	(Tonucci et al., 2017)
2	<i>L. helveticus Cardi 04</i>	DS <sup>b,2</sup> ↓ p=0.022	CNS <sup>b2</sup>	CNS <sup>b2</sup>	CNS <sup>b2</sup>	(Hove et al., 2015)
3	<i>B. bifidum W23; B. lactis W52; L. acidophilus W37; L. brevis W63; L. casei W56; L. salivarius W24 Lactococcus lactis W19; Lactococcus lactis W58</i>	DS <sup>a2</sup> ↓ p < 0.05	NA	DS <sup>a2, b2</sup> ↓ -6.1 p < 0.05	DS <sup>a2</sup> ↓ -0.38 p < 0.01	(Sabico et al., 2018)
4	<i>B. bifidum W23; B. lactis W52; L. acidophilus W37; L. brevis W63; L. casei W56; L. salivarius W24; Lactococcus;lactis W19; LLactococcus lactis W58</i>	DS <sup>a2</sup> ↓ -19.22 p < 0.01	NA	DS <sup>a2</sup> ↓ -3.00 p < 0.01	DS <sup>a2, b2</sup> ↓ -3.20 p < 0.01	(Sabico et al., 2017)
5	<i>L. acidophilus La-5; B. lactis Bb-12</i>	NA	DS <sup>b2</sup> ↓ 8.09 a 7.09 p = 0.038	NA	NA	(Mohamadsha hi, et al., 2014)
6	14 cepas probióticas vivas de: <i>Lactobacillus Lactococcus; Bifidobacterium Propionibacterium Acetobacter</i>	CNS <sup>a2, b2</sup>	DS <sup>a,2,4</sup> ↓ -0,39 p=0.022	CNS <sup>a2, b2</sup>	DS <sup>a2</sup> ↓ 6.85 a 5.13 p=0.047	(Kobyliak et al., 2018)
7	7 cepas viables y liofilizadas de: <i>L. acidophilus; L. casei; L. rhamnosus; L. bulgaricus; B. breve; B. longum; S. thermophilus</i>	EA <sup>a2</sup>	NA	AS <sup>a2</sup> ↑	AS <sup>b2</sup> ↑	(Asemi et al., 2013)

8	<i>L. acidophilus; L. casei; L. lactis; B. bifidum; B. longum; B. infantis</i>	CNS <sup>b2</sup>	DS <sup>b2</sup> ↓ -0,14 p < 0.05	DS <sup>b2</sup> ↓ -2,9 p < 0.05	DS <sup>a2</sup> ↓ -0.4 p < 0.05	(Firouzi et al., 2017)
9	<i>L. plantarum A7</i>	CNS <sup>b2</sup>	NA	NA	NA	(Feizollahzadeh Et al., 2017)
11	<i>L. salivarius UBLS22; L. casei UBLC42; L. plantarum UBLP40; L. acidophilus UBLA34; B. breve UBBr01; B. coagulans Unique IS2</i>	DS <sup>b2</sup> ↓ -11.00 p=0.016	DS <sup>b2</sup> ↓ 0.00 ± 1.04 p < 0.001	CNS <sup>a2, b2</sup>	CNS <sup>a2, b2</sup>	(Madempudi Et al., 2019)
12	<i>Akkermansia muciniphila; C. beijerinckii C. butyricum; B. infantis; Anaerobutyricum hallii</i>	CNS <sup>b2</sup>	DNS <sup>b2</sup> ↓ -0.6 p=0.0540	CNS <sup>b2</sup>	CNS <sup>b2</sup>	(Perraudeau Et al., 2020)
13	<i>L. reuteri DSM 17938</i>	CNS <sup>b</sup>	CNS <sup>b</sup>	NA	NA	(Mobini Et al., 2017)
14	<i>L. acidophilus La5; B. lactis Bb12</i>	DS <sup>a2</sup> ↓ 8,68% p<0.01	DS <sup>b2</sup> ↓ -0.12 p=0.019	CNS <sup>b2</sup>	NA	(Ejtahed Et al., 2012)
15	<i>L. acidophilus La-5; B. lactis BB-12</i>	DNS <sup>a2</sup>	NA	NA	NA	(Lestari Et al., 2019)
16	<i>L. reuteri ADR-IL vivas</i>	CNS <sup>b2</sup>	DS <sup>b2</sup> ↓ -0.39 p=0.0212	CNS <sup>b2</sup>	CNS <sup>b2</sup>	(Hsieh Et al., 2018)
17	<i>L. casei</i>	DS <sup>b2</sup> ↓ -28.32 p=0.013	DNS <sup>a2</sup>	DS <sup>a2, b2</sup> ↓ -3.12 p=0.028	DS <sup>a2, b2</sup> ↓ -32.31 p=0.007	(Khalili Et al., 2019)
18	<i>L. acidophilus; L. casei; L. rhamnosus; L. bulgaricus; B. breve; B. longum; S. thermophilus</i>	DS <sup>a2</sup> ↓ -13.8 p=0.001	NA	CNS <sup>a2, b2</sup>	CNS <sup>a2, b2</sup>	(Razmpoosh Et al., 2019)
19	<i>L. casei 01</i>	DS <sup>b2</sup> ↓ -28,32 p= 0,013	CNS <sup>a2, b2</sup>	DS <sup>b2</sup> ↓ -3.12 p= 0.028	DS <sup>b2</sup> ↓ -32.31 p=0.007	(Khalili et al., 2019)
20	<i>B. animalis subsp. lactis Bb12 L. acidophilus strain La5</i>	DNS <sup>b2</sup>	DS <sup>a2</sup> ↓ p=0.032	NA	NA	(Mohamadshahi et al., 2014)
21	<i>L. acidophilus; B. bifidum</i>	DS <sup>a2</sup> ↓ 38,89 % p<0.05	NA	NA	NA	(Moroti Et al., 2012)
22	<i>L. paracasei HII 01</i>	DS <sup>b2</sup> ↓ -37.16 p=0.004	CNS <sup>a2, b2</sup>	NA	NA	(Toejing Et al., 2021)

**Nota:** **L:** *Lactobacillus*; **B:** *Bifidobacterium*; **C:** *Clostridium*; **S:** *Streptococcus*; **FBG:** fasting blood glucose (glucosa en sangre en ayunas); **HbA1c:** hemoglobina glicosilada; **ISN:** insulina; **HOMA-IR:** Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina); **AS:** aumento significativo; **ANS:** aumento no significativo; **DS:** disminución significativa; **DNS:** disminución no significativa; **CNS:** cambio no significativo; **EA:** evita el aumento; **SE:** sin efecto; **NA:** no aplica; **a:** datos obtenidos a partir de las comparaciones dentro del grupo probióticos como diferencia entre línea base y punto final; **b:** Datos obtenidos a partir de las comparaciones entre grupos (control vs probiótico), como diferencia estadística en los cambios; **1:** sin ajuste estadístico de las diferencias; **2:** con el ajuste estadístico de las variables correspondientes; **3:** en el análisis de subgrupos, sólo mujeres; **4:** en el análisis de subgrupos, sólo entre pacientes respondedores a probióticos (pacientes con disminución del índice HOMA-IR).

## Glucosa en ayunas

En la Tabla 8, se puede observar que 20 artículos analizaron la glucosa en ayunas. Se evidencia que 10 artículos reportaron una disminución significativa, 1 evitan el aumento, 2 una disminución no significativa y 7 un cambio no significativo. Es decir, la mayor parte de la evidencia reporta que existe una disminución significativa de esta variable.

En los estudios realizados por Hove et al., 2015; Khalili Et al., 2019; Toejing Et al., 2021 se demuestra un efecto de disminución sobre la glucosa basal utilizando cepas con especies únicas de *L. helveticus* Cardi 04, *L. casei* 01 y *L. paracasei* HII 01 respectivamente, los demás artículos utilizaron multiespecies de probióticos, dentro de los cuales se encuentran las siguientes cepas bacterianas: *L. acidophilus* W37, *L. acidophilus* UBLA34, *L. brevis* W63, *L. casei* W56, *L. casei* UBLC42, *L. salivarius* W24, *L. salivarius* UBLS22, *L. plantarum* UBLLP40, *L. rhamnosus*, *L. bulgaricus*, *B. bifidum* W23, *B. lactis* W52, *B. lactis* Bb12, *B. longum* y *B. breve* UBBR01.

El artículo que reporta efectos con mayor disminución de la glucosa en ayunas es el realizado por Toejing Et al., 2021 en donde demostraron un cambio de -37.16 mg/dl  $p=0.004$  de glucosa en ayunas cuando se compararon el grupo probiótico vs el placebo, utilizando una

única especie de probiótico *L. paracasei HII 01* en sobres, que contenían  $50 \times 10^9$  UFC una vez al día durante 12 semanas.

## **Hemoglobina glicosilada**

Un total de 14 artículos analizan la variable de HbA1c, 8 concluyeron que existe una disminución significativa, 2 artículos una disminución no significativa y 4 un cambio no significativo (Tabla 8). La mayor parte de la evidencia demuestra que existe disminución significativa de esta variable.

Tonucci et al., 2017 demostraron los mejores resultados. Los investigadores indicaron que el consumo de leche fermentada con *L.acidophilus La-5* y *B. animalis subsp. lactis BB-12* con  $1 \times 10^9$  UFC de cada cepa, 1 vez al día durante 6 semanas mejora en el control glucémico al mejorar los niveles de HbA1c. El cambio medio fue significativo al realizar la comparación entre los grupos (+ 0.31% grupo placebo vs - 0.65% grupo probiótico  $p = 0.02$ ). Además, la comparación dentro del grupo probióticos también fue significativa (0.67%;  $p = 0.06$ ), por lo que concluyen que se sugiere la ingesta de probióticos ya que mejora el índice glucémico en pacientes con DM2.

## **Insulina basal e Índice HOMA-IR**

De los 22 artículos incluidos solo 13 evaluaron el efecto sobre la insulina basal (Tabla 8). A pesar de que existen 5 estudios que demuestran una disminución significativa, la mayor parte (7 artículos) concluye que no existen cambios significativos en la ingesta de probióticos sobre este parámetro.

En lo que respecta al índice HOMA-IR, de 13 estudios que evaluaron este parámetro, 6 estudios coincide en que existe una disminución significativa, mientras que otros 6 afirman

que no existen cambios significativos cuando se administra una terapia coadyuvante con probióticos, por lo tanto, aún es controversial el efecto sobre esta variable.

Solo 1 estudio que analiza las variables de insulina basal e índice HOMA-IR reportan un incremento significativo (Asemi et al., 2013). Los autores indican que el aumento tras la intervención en los grupos probióticos y placebo, podría atribuirse a los medicamentos que tomaban los pacientes. A pesar de que no se observaron problemas en el uso de medicamentos a lo largo del estudio se piensa que pudieron ser insuficientes para detener la resistencia a la insulina y poder efectuar el estudio. Además, parece ser inadecuada la dosificación de los probióticos en estudio.

### 3.3 Efecto de los probióticos sobre el metabolismo de los lípidos

En la Tabla 9, se puede observar los microorganismos probióticos y los efectos obtenidos sobre el colesterol total, triglicéridos, lipoproteína de alta densidad y lipoproteína de baja densidad en pacientes con DM2 que recibieron la intervención con probióticos.

**Tabla 9.** Efectos de los probióticos sobre las variables bioquímicas relacionadas al metabolismo de los lípidos: Colesterol total, triglicéridos, lipoproteína de alta densidad y lipoproteína de baja densidad.

Cód.	Probiótico	CT (mg/dl)	TG (mg/dl)	C-HDL (mg/dl)	C-LDL (mg/dl)	Bibliografía
1	<i>L.acidophilus La-5; B. animalis subsp. lactis BB-12.</i>	DS <sup>b</sup> ↓ - 22.43 p=0.04	CNS <sup>a</sup>	CNS <sup>a</sup>	DS <sup>b</sup> ↓ - 7.73 p=0.03	(Tonucci et al., 2017)
2	<i>L. helveticus Cardi 04</i>	CNS <sup>b2</sup>	CNS <sup>b2</sup>	CNS <sup>b2</sup>	CNS <sup>b2</sup>	(Hove et al., 2015)
3	<i>B. bifidum W23; B. lactis W52; L. acidophilus W37; L. brevis W63; L. casei W56; L. salivarius W24; Lactococcus lactis W19; Lactococcus lactis W58</i>	DS <sup>a2</sup> ↓ - 18.17 p < 0.05	DS <sup>a2</sup> ↓ - 19.72 p < 0.05	CNS <sup>a2</sup>	CNS <sup>a2</sup>	(Sabico et al., 2018)

4	<i>B. bifidum</i> W23; <i>B. lactis</i> W52; <i>L. acidophilus</i> W37; <i>L. brevis</i> W63; <i>L. casei</i> W56; <i>L. salivarius</i> W24; <i>Lactococcus</i> ; <i>lactis</i> W19; <i>L. lactis</i> W58	DS <sup>a2</sup> ↓ - 24.36 p < 0.02	DS <sup>a2</sup> ↓ - 30.16 p=0.04	CNS <sup>b2</sup>	DS <sup>a2</sup> ↓ - 15.85 p=0.02	(Sabico et al., 2017)
5	<i>L. acidophilus</i> La-5; <i>B. lactis</i> Bb-12	DS <sup>a2</sup> ↓ - 9.83 p= 0.044	DNS <sup>a2</sup>	AS <sup>a2</sup> ↑ + 6.76 p = 0.007	DS <sup>a2</sup> ↓ - 30.33 p =0.013	(Mohamadshahi, et al., 2014)
6	14 cepas probióticas vivas de: <i>Lactobacillus</i> <i>Lactococcus</i> ; <i>Bifidobacterium</i> <i>Propionibacterium</i> <i>Acetobacter</i>	NA	NA	NA	NA	(Kobyliak et al., 2018)
7	7 cepas viables y liofilizadas de: <i>L. acidophilus</i> ; <i>L. casei</i> ; <i>L. rhamnosus</i> ; <i>L. bulgaricus</i> ; <i>B. breve</i> ; <i>B. longum</i> ; <i>S. thermophilus</i> .	DS <sup>a2</sup> ↓ p=0.001	CNS <sup>b2</sup>	AS <sup>a2</sup> ↑	AS <sup>b2</sup> ↑	(Asemi et al., 2013)
8	<i>L. acidophilus</i> ; <i>L.casei</i> ; <i>L. lactis</i> ; <i>B. bifidum</i> ; <i>B. longum</i> ; <i>B. infantis</i>	CNS <sup>b2</sup>	CNS <sup>b2</sup>	CNS <sup>b2</sup>	CNS <sup>b2</sup>	(Firouzi et al., 2017)
9	<i>L. plantarum</i> A7	NA	CNS <sup>a2, b2</sup>	AS <sup>a2, b2</sup> ↑ + 10.1 p=0.017	DS <sup>a2, b2</sup> ↓ - 17.4 p=0.023	(Feizollahzadeh Et al., 2017)
10	<i>L.bulgaricus</i> ; <i>S. thermophilus</i> ; <i>B. lactis</i> Bb12. <i>L. acidophilus</i> La5	DS <sup>a2, b2</sup> ↓ - 9.28 p=0.008	CNS <sup>b2</sup>	CNS <sup>b2</sup>	DS <sup>b2</sup> ↓ - 9.66 p=0.004	(Ejtahed Et al., 2011)
11	<i>L. salivarius</i> UBLS22; <i>L. casei</i> UBLC42; <i>L. plantarum</i> UBLP40; <i>L. acidophilus</i> UBLA34; <i>B. breve</i> UBBr01; <i>B. coagulans</i> Unique IS2	CNS <sup>a2, b2</sup>	CNS <sup>a2, b2</sup>	CNS <sup>a2, b2</sup>	CNS <sup>a2, b2</sup>	(Madempudi Et al., 2019)
12	<i>Akkermansia muciniphila</i> ; <i>C. beijerinckii</i> ; <i>C. butyricum</i> ; <i>B.infantis</i> ; <i>Anaerobutyricum hallii</i>	NA	NA	NA	NA	(Perraudeau Et al., 2020)
13	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	CNS <sup>2</sup>	CNS <sup>b</sup>	CNS <sup>b</sup>	CNS <sup>b</sup>	(Mobini Et al., 2017)
14	<i>L.acidophilus</i> La5; <i>B. lactis</i> Bb12	NA	NA	NA	NA	(Ejtahed Et al., 2012)
15	<i>L.acidophilus</i> La-5; <i>B. lactis</i> BB-12	AS <sup>a</sup> ↑ p=0.001	CNS <sup>a</sup>	AS <sup>a</sup> ↑ + 11.35	DNS <sup>a</sup>	(Lestari Et al., 2019)

				p=0.001		
16	<i>L. reuteri ADR-IL vivas</i>	DS <sup>b2</sup> ↓ - 20.94 p=0.046	DS <sup>b2</sup> ↓ - 22.70 p=0.075	CNS <sup>b2</sup>	DNS <sup>b2</sup>	(Hsieh Et al., 2018)
17	<i>L. casei</i>	NA	NA	NA	NA	(Khalili Et al., 2019)
18	<i>L. acidophilus; L. casei; L. rhamnosus; L. bulgaricus; B. breve; B. longum; S. thermophilus.</i>	CNS <sup>a2, b2</sup>	CNS <sup>a2, b2</sup>	AS <sup>a2</sup> ↑ + 10.8 p=0.002	AS <sup>a2, b2</sup>	(Razmpoosh Et al., 2019)
19	<i>L. casei 01</i>	NA	NA	NA	NA	(Khalili et al., 2019)
20	<i>B. animalis subsp. lactis Bb12 L. acidophilus strain La5</i>	NA	NA	NA	NA	(Mohamadshahi et al., 2014)
21	<i>L. acidophilus; B. bifidum.</i>	DNS <sup>a2</sup>	DNS <sup>a2</sup>	AS <sup>a2</sup> ↑ + 11.08 p < 0,05	NA	(Moroti Et al., 2012)
22	<i>L. paracasei HII 01</i>	CNS <sup>a2, b2</sup>	CNS <sup>a2, b2</sup>	AS <sup>b2</sup> ↑ + 14.53 p=0.046	DS <sup>b2</sup> ↓ - 18.54 p=0.002	(Toejing Et al., 2021)

**Nota:** **L:** lactobacillus; **B:** Bifidobacterium; **C:** Clostridium; **S:** Streptococcus; **CT:** Colesterol total; **TG:** Triglicéridos; **HDL-C:** lipoproteína de alta densidad; **LDL-C:** lipoproteína de baja densidad; **AS:** Aumento significativo; **ANS:** aumento no significativo; **DS:** disminución significativa; **DNS:** disminución no significativa; **CNS:** cambio no significativo; **EA:** evita el aumento; **NA:** no aplica; **a:** datos obtenidos a partir de las comparaciones dentro del grupo probióticos como diferencia entre línea base y punto final; **b:** Datos obtenidos a partir de las comparaciones entre grupos (control vs probiótico), como diferencia estadística en los cambios; **1:** sin ajuste estadístico de las diferencias; **2:** con el ajuste estadístico de las variables correspondientes.

## Colesterol total (CT)

De los artículos seleccionados que evaluaron el uso de probióticos en pacientes con DM2, 15 estudios analizaron como variable el CT en plasma, de los cuales la mayoría informan una disminución significativa (Tabla 9). El artículo que reporta efectos con mayor disminución de CT es el realizado por Sabico Et al., 2017, quienes reportan una disminución significativa al comparar dentro del grupo de probióticos utilizando una mezcla de 8 tipos de

probióticos (*B. bifidum* W23; *B. lactis* W52; *L. acidophilus* W37; *L. brevis* W63; *L. casei* W56; *L. salivarius* W24; *Lactococcus lactis* W19; *Lactococcus lactis* W58), con una dosis de 2g ( $2.5 \times 10^9$  UFC) dos veces al día durante 12 semanas reportando una disminución de 24.36 mg/dl ( $p < 0.05$ ).

El ensayo clínico asociado de manera positiva con el CT que utilizó monoespecies fue el de Hsieh Et al. 2018, utilizando cepas *L. reuteri*. Mientras que, los demás estudios utilizaron múltiples especies de probióticos (*L. bulgaricus*; *L. acidophilus* La5, *L. casei*; *L. rhamnosus*; *L. bulgaricus*; *L. acidophilus* W37; *L. brevis* W63; *L. casei* W56; *L. salivarius* W24; *L. lactis* W58, *B. lactis* Bb12, *B. breve*, *B. longum*, *B. bifidum* W23, *B. lactis* W52, *Lactococcus lactis* W19, *S. thermophilus*) mostrando un efecto significativo.

## **Triglicéridos (TG) y C-LDL**

En la tabla 3, se identifica que 16 artículos analizan la variable de TG, donde se evidencia que 3 reportan como resultado una disminución significativa, 2 estudios con disminución no significativa y 11 con cambios no significativos. En este caso Hsieh Et al., 2018 reporta que el probiótico monoespecie que disminuyó significativamente los TG fue *L. reuteri* ADR-1L, mientras que los estudios de Sabico et al., 2017 y Sabico et al., 2018 utilizaron multiespecies (*B. bifidum* W23; *B. lactis* W52; *L. acidophilus* W37; *L. brevis* W63; *L. casei* W56; *L. salivarius* W24; *Lactococcus lactis* W19; *Lactococcus lactis* W58).

Por otra parte, 16 artículos analizan la variable LDL-C, reportando el 50% con disminuciones significativas y el otro 50% como cambios no significativos como se muestra en la tabla 9. Por lo que estos resultados se consideran como controversiales para llegar a una conclusión clara. El artículo realizado por Mohamadshahi, et al., 2014, reporta el efecto con mayor disminución significativa utilizando como probióticos a *L. acidophilus* y La-5; *B.*

*lactis Bb-12* ( $4,14 \times 10^6$  UFC/g), con una dosis de 300 g dos veces al día por ocho semanas dando una diferencia media de 30.33 mg/dl ( $p=0.013$ ).

## **C-HDL**

En la tabla 9, se evidencia que 16 artículos analizan este parámetro y 10 de ellos reportan cambios no significativos, sin embargo, hay que destacar que si existen reportes de aumento de la concentración sérica de C-HDL como los realizados por Mohamadshahi, et al., 2014 (+6.76;  $p=0.007$ ); Feizollahzadeh Et al., 2017 (+10.1;  $p=0.017$ ); Lestari Et al., 2019 (+11.35;  $p=0.001$ ); Razmpoosh Et al., 2019 (+10.8;  $p=0.002$ ); Moroti Et al., 2012 (+11.08;  $p < 0,05$ ) y Toejing Et al., 2021 (+ 14.53;  $p=0.046$ ).

## 4. CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN

En esta revisión bibliográfica la mayor parte de los ensayos controlados aleatorios (ECA) incluidos utilizaron como grupo intervención probióticos en cápsulas. Es probable que esto se deba a que los estudios desean diferenciar las cepas provenientes de la matriz alimenticia de las cepas probióticas y, por lo tanto, se haya optado por el uso de presentaciones suplementarias como sobres, cápsulas y viales que contengan cepas y cantidades específicas en UFC para facilitar su estudio (Rondon et al., 2015). Para la intervención probiótica en su mayoría utilizaron cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en un lapso de tiempo de 6, 8 y 12 semanas. Según Samah et al., 2016 el efecto hipoglucemiante es significativo cuando el período de intervención es > 6 semanas mientras que el efecto sobre el perfil lipídico generalmente puede observarse cuando la administración de una dosis moderada de probióticos se realiza durante un periodo > 8 semanas (Hu et al., 2017).

Con respecto a los efectos de los probióticos sobre la glucosa en ayunas y hemoglobina glicosilada, al revisar otros estudios como el metaanálisis realizado por Kocsis et al., 2020 en donde el objetivo fue evaluar los efectos de los probióticos sobre los parámetros metabólicos en pacientes con DM2, concluyeron que existe una reducción significativa de los niveles de glucosa basal con una diferencia media de (-16,52 mg/dl;  $p < 0,001$ ) y una disminución de HbA1c leve pero significativamente menor en los grupos de probióticos en comparación con el placebo (-0,33 %;  $p = 0,001$ ). También, según Yao et al., 2017 en su metaanálisis indicaron que 7 de 9 estudios demostraron una disminución significativa de glucosa en el grupo de probióticos, con una diferencia de medias de (-0,18 mg/dl;  $p = 0,04$ ) lo cual concuerda con nuestra revisión bibliográfica.

Como es de conocimiento, el uso de la HbA1c es imprescindible en el manejo clínico de los pacientes con DM2, una reducción del 1 % en la HbA1c se ha asociado con una reducción del 21 % del riesgo de las complicaciones macrovasculares y una reducción del 37 % del riesgo de complicaciones microvasculares asociadas a la diabetes. Es así que una reducción del 1% de HbA1c se considera clínicamente relevante (Samah et al., 2016). Algunos metaanálisis como el realizado por Kasińska & Drzewoski 2015, reportan una disminución de hemoglobina glicosilada de (-0.81%; p=0.0021) y el de Yao et al., 2017 (-0.38%; p=0.002). Esos reportes son similares a los reportes de los ensayos clínicos incluidos en esta revisión bibliográfica como por ejemplo el realizados por Tonucci et al., 2017; Kobyliak et al., 2018; Firouzi et al., 2017 que indicaron una disminución significativa del (-0,65%; p = 0,02), (-0,39%; p = 0.022) y (-0,14 %; p <0,05) respectivamente. Si bien, los cambios reportados hasta el momento son pequeños, es decir, no son superiores al 1% como lo menciona Samah et al.,2016, son beneficiosos, ya que pueden sumarse los efectos sobre la glucosa en ayunas y perfil lipídico y conducir a una reducción en la gravedad de las complicaciones relacionadas con la diabetes tipo 2 a través de la suplementación (Kocsis et al., 2020).

Los efectos de los probióticos sobre la insulina basal e índice HOMA-IR son controversiales, no se ha logrado establecer con claridad si los probióticos influyen positivamente sobre estas variables. Por un lado, algunos autores mencionan que es notorio el descenso de insulina (-2,36 uU/ml; p = 0,005) e índice HOMA-IR (-1,05; p < 0,001) cuando se administra probióticos a un grupo con DM2, lo cual concuerda con lo reportado por 6 de los artículos incluidos en la revisión Sabico et al., 2018; Sabico et al., 2017; Firouzi et al., 2017; Khalili et a l., 2019; Khalili Et al., 2019. Estos resultados indican que los

probióticos inducen una mejoría en la resistencia a la insulina por lo que podría ser utilizado cuando se cursa por la etapa prediabética, retrasando y evitando la progresión hacia DM2 y sus complicaciones, ya que como es bien conocido la resistencia a la insulina es la base patológica de esta enfermedad (Hu et al., 2017). Por otro lado, varios artículos como los realizados por Tonucci et al., 2017; Hove et al., 2015; Kobyliak et al., 2018; Madempudi Et al., 2019; Perraudeau Et al., 2020; Razmpoosh Et al., 2019 indican que no se evidencian cambios significativos en estas dos variables, los autores mencionan que la principal dificultad que atraviesan es el tiempo corto de intervención por falta de recursos económicos y materiales y el tamaño pequeño de muestra, lo cual dificulta el entendimiento sobre estos parámetros.

En relación al metabolismo de los lípidos, algunos estudios sugieren que los probióticos tienen efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico retrasando con éxito la aparición de complicaciones micro y macrovasculares de la DM2. En la revisión bibliográfica se sugiere que la suplementación con probióticos tiene un efecto beneficioso pero modesto sobre los niveles del perfil lipídico dando como resultado un efecto significativo en la reducción de CT. Las diferencias medias en el grupo de probióticos se encuentran entre -9.28 y 24.36 mg/dl ( $p=0.008$ ,  $p < 0.02$  respectivamente) y al comparar con otras revisiones como el realizado por Hu Et al., 2017 quienes evalúan los efectos del suplemento de probióticos confirman al igual que nuestra revisión un efecto reductor significativo del CT (8,49 mg/dl;  $p=0,014$ ) y de la misma manera Kocsis et al., 2020 (10.06 mg/dl;  $p=0,001$ ).

Cada incremento de 1 mmol/L (38.61 mg/dl) en los niveles de CT aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares en un 20% en mujeres y en un 24% en hombres (Kocsis

et al., 2020). Por lo tanto, se puede decir que el consumo de probióticos tiene una relación favorable al actuar disminuyendo el riesgo cardiovascular.

Se reportan cambios no significativos de los niveles de TG en la mayor parte de los artículos de la revisión. Sin embargo, según el metaanálisis realizado por Yao Et al., 2016 sugieren que sólo la duración del tratamiento durante  $\geq 8$  semanas podría reducir significativamente los TG en  $-24,47$  mg/dl ( $p = 0,001$ ) y la duración del tratamiento  $< 8$  semanas no resulta en una reducción significativa de los TG ( $-4,31$  mg/dL;  $p = 0,8$ ). Por ello, los artículos que mencionan un efecto reductor como es el caso de Hsieh Et al., 2018 ( $-22,70$  mg/dl,  $p=0,075$ , 24 semanas) y Sabico et al., 2017 ( $-30,16$  mg/dl,  $p=0,04$ , 12 semanas) y Sabico et al., 2018 ( $-19,72$  mg/dl;  $p < 0,05$ ) concuerdan con el análisis. Hu Et al., 2017, también mencionan una diferencia media de  $-24,47$  mg/dl ( $p=0,001$ ) y que es necesario un tratamiento igual o mayor a 8 semanas para obtener resultados más favorables, además de considerar otras variables como el tipo de probiótico, dosis, frecuencia, entre otros.

Con respecto al C-HDL se evidencio que la mayoría de artículos tuvo aumentos no significativos, concordando con el estudio realizado por Wang Et al, 2020 quienes mencionan que debido a la heterogeneidad de los estudios no tuvieron aumento significativo ( $p=0,22$ ). Sin embargo 6 estudios seleccionados reportan un incremento significativo concordando con los metaanálisis realizados por Hu Et al., 2017 ( $3,92$  mg/dl;  $p<0,01$ ) y Kocsis et al., 2020 ( $1,62$  mg/dl;  $p=0,025$ ). Se considera que un nivel elevado de HDL-C es un factor protector que reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular y además de que se considera como un indicador de dislipidemia (Wang Et al., 2020).

Los efectos de los probióticos sobre el C-LDL no se ha logrado establecer con claridad, debido a que hay igual cantidad de artículos que reportan disminución significativa

y cambios no significativos, generando esto cierta controversia en los resultados. Por una parte, autores como Kocsis et al., 2020 y Hu Et al., 2017 mencionan en sus análisis que no se observaron diferencias significativas ( $-3.77$  mg/dl,  $p=0.116$  y  $-0,84$  mg/dl;  $p=0,75$  respectivamente), concordando con 6 artículos estudiados (Hove et al., 2015; Sabico et al., 2018; Firouzi et al., 2017; Madempudi Et al., 2019; Mobini Et al., 2017) que reporta cambios no significativos. Por otro lado, artículos incluidos como los de Tonucci et al., 2017; Sabico et al., 2017; Mohamadshahi, et al., 2014; Feizollahzadeh Et al., 2017; Ejtahed Et al., 2011 y Toejing Et al., 2021 mencionan disminución significativa concordando con un estudio realizado por Hendijani & Akbari, 2017 ( $- 8,32$  mg/dl;  $p=0,037$ ).

Neverovsky, Et al., 2021 mencionan que una disminución pronunciada de CT y LDL ( $1$  mmol/L) en pacientes con DM2 reduce el riesgo de un evento coronario agudo en un 10-20 % y una reducción del 20 % o más en los niveles de riesgo cardiovascular. Estos cambios beneficiosos en muchos parámetros pueden sumarse y conducir a una reducción en la gravedad de las complicaciones relacionadas con la DM2 y generando una menor mortalidad.

Los ensayos que se incluyeron mencionan que sus resultados se ven influenciados por la heterogeneidad en el diseño del estudio como tamaño de la muestra, duración de la intervención, dosis y cepas utilizadas lo que dificulta la comparación con otros estudios que investigan la eficacia de los probióticos (Hu Et al., 2017).

Los resultados de esta revisión bibliográfica son de importancia porque al presentar la información en forma de tablas, brinda a los investigadores una visión clara y sistematizada de la información disponible sobre el uso de probióticos y su efecto en las variables bioquímicas, por lo tanto, se considera un aporte a la literatura. Segundo, los resultados de esta búsqueda pueden ser utilizados para futuras revisiones sistemática y metaanálisis ya que

al contener artículos que fueron rigurosamente seleccionados y evaluada la calidad, facilitará la tarea a otros investigadores para que, a partir de esta información, incorporen una técnica estadística y puedan emitir un metaanálisis con resultados cuantitativos del beneficio total de los estudios. Tercero, al conocer los nombres de los microorganismos probióticos, la fuente, dosis, tiempo de duración de la terapia y su influencia sobre los marcadores bioquímicos en cuestión, servirá como una guía para sugerir el consumo de suplementos probióticos como una posible estrategia en el control y/o prevención de la DM2.

Algunas limitaciones surgieron en el desarrollo de este proyecto, una de ellas fue al momento de seleccionar la población debido a que dentro del grupo de DM2 existen pacientes con una gran variedad de tratamientos antidiabéticos, IMC y tiempo transcurrido a partir del diagnóstico, por lo que no se pudo realizar una selección más específica. Existieron varios artículos que a pesar de cumplir los criterios de inclusión y exclusión no estaban del todo disponibles, y, por lo tanto, no se los pudo incluir en la revisión. Los resultados respecto a algunas variables bioquímicas fueron heterogéneos, es decir, existieron igual cantidad de artículos que reportan cambios significativos y no significativos por lo que no nos permitió llegar a un resultado claro.

## 5. CONCLUSIONES

Los microorganismos probióticos son bacterias beneficiosas, no tóxicas y con múltiples efectos beneficiosos y prometedores en la DM2. La mayoría de las cepas implicadas pertenecen a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* utilizados por un lapso de tiempo de 6, 8 y 12 semanas. Los efectos de la suplementación con probióticos sobre los parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo de la glucosa y los lípidos en pacientes con DM2 se evidencian cuando la administración corresponde a cepas, dosis y UFC específicas.

Gran cantidad de artículos reportan una disminución significativa de la glucosa en ayunas y HbA1c. Es posible una disminución de hasta -37.16 mg/dl de glucosa basal y -0.65% de HbA1c en los pacientes con DM2 después de la ingesta de probióticos, ya sean estos monoespecie o multiespecies. Si bien son pequeños los cambios, son de gran importancia porque sus efectos pueden sumarse entre sí y contribuir a la disminución de complicaciones macro y microvasculares. Los cambios sobre las concentraciones de insulina basal e índice HOMA-IR fueron controversiales.

Los probióticos modifican el perfil lipídico sólo en una variable. La concentración de CT puede disminuir significativamente hasta -24.36 mg/dl bajo la ingesta de probióticos. Son varios los ensayos clínicos que reportan que no existen cambios significativos sobre los TG y C-HDL, además, los cambios sobre el C-LDL hasta el momento no son concretos.

Sin duda, sugerimos la ingesta de probióticos ya que los resultados obtenidos hasta el momento son esperanzadores, y, al tratarse de cepas seguras y no tóxicas abre un blanco terapéutico que puede irse incorporando en la dieta con la finalidad de prevenir, retrasar y evitar la progresión de la enfermedad. Sin embargo, es necesario la realización de ECA y

metanálisis de ECA más grandes, bien diseñados y a largo plazo para comprender cualquier relación potencialmente beneficiosa.

## 6. RECOMENDACIONES

- Se recomienda una revisión sistemática específica enfocada a conocer los efectos de los probióticos sobre la variable de insulina basal e índice HOMA-IR en otras poblaciones como prediabetes y/o DG ya que, hasta el momento, no hay resultados concluyentes.
- Se recomienda adicionar como criterio de inclusión aquellos análisis que utilizan un tiempo de intervención > 6 semanas debido a que la evidencia demuestra que existen mejores efectos a partir de este tiempo, y, por lo tanto, amplía el conocimiento sobre el tema.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- Adeshirlarijaney, A., & Gewirtz, A. T. (2020). Considering gut microbiota in treatment of type 2 diabetes mellitus. In *Gut Microbes* (Vol. 11, Issue 3, pp. 253–264). <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1717719>
- ALAD. (2019). Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019. *Asociación Latinoamericana de Diabetes*. [www.revistaalad.com](http://www.revistaalad.com)
- Allin, K., Nielsen, T., & Pedersen, O. (2015). Mechanism in Endocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Endocrinology*, *172*(4), 167–177. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0874>
- Asemi, Z., Zare, Z., Shakeri, H., Sabihi, S. S., & Esmailzadeh, A. (2013). Effect of multispecies probiotic supplements on metabolic profiles, hs-CRP, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes. *Annals of Nutrition and Metabolism*, *63*(1–2), 1–9. <https://doi.org/10.1159/000349922>
- Ayala, Y., Acosta, M., & Zapata, L. (2019). Control metabólico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Rev. Soc. Peru. Med. Interna*, *26*(2), 68–70. <http://revistamedicinainterna.net/index.php/spmi/article/view/359/413>
- Bracho, M., Stepenka, V., Sindas, M., Rivas, Y., Bozo, M., & Durán, A. (2015). Glycosylated hemoglobin or glycated hemoglobin, which of the two? *Saber*, *27*(4), 521–529. [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1315-01622015000400002](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-01622015000400002)
- Butel, M. J. (2014). Probiotics, gut microbiota and health. *Médecine et Maladies Infectieuses*, *44*(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2013.10.002>
- Calle, H., Costa, À., Díez, J., Franch, J., & Goday, A. (2003). Evaluación del cumplimiento de los objetivos de control metabólico de la diabetes mellitus tipo

2. Estudio TranSTAR. *Medicina Clínica*, 120(12), 446–450.

[https://doi.org/10.1016/s0025-7753\(03\)73735-x](https://doi.org/10.1016/s0025-7753(03)73735-x)

Cardona, M., & López, B. (2019). Los probióticos: alimentos funcionales para

lactantes Probiotics: functional foods for infants. *MÉD. UIS.*, 32(2), 31–39.

<https://doi.org/10.18273/revmed.v32n2-2019004>

Carrera, S. (2021). Boletín Técnico Registro Estadístico de Defunciones Generales.

Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). [www.ecuadorencifras.gob.ec](http://www.ecuadorencifras.gob.ec)

Covarrubias, J. (2020). *Manual de Probióticos - Joshué Covarrubias Esquer*.

<https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=EnQLEAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT3&dq=probioticos+generalidades&ots=sBXIPbDRHP&sig=OMUjm6kiJ3vUDG6EgximycSPitI#v=onepage&q=probioticos+generalidades&f=false>

Ejtahed, H., Mohtadi, J., Homayouni, A., Niafar, M., Asghari, M., Mofid, V., &

Akbarian, A. (2011). Effect of probiotic yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis* on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Dairy Science*, 94(7), 3288–3294.

<https://doi.org/10.3168/jds.2010-4128>

Ejtahed, H. S., Mohtadi-Nia, J., Homayouni-Rad, A., Niafar, M., Asghari-Jafarabadi,

M., & Mofid, V. (2012). Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition*, 28(5), 539–543.

<https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.08.013>

Escalada, F. (2014). Fisiología del GLP-1 y su papel en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. *Medicina Clínica*, 143(Supl 2), 2–7.

[https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(14\)70101-0](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(14)70101-0)

Estrada, I., Vizzuett, K. A., Cruz, J. C., Ortega, A. Q., García, R. I., & Garduño, A.

(2019). Uso de probióticos para el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Revista Del Hospital Juárez de México*, 86(4), 202–205.

Feizollahzadeh, S., Ghasvand, R., Rezaei, A., Khanahmad, H., sadeghi, A., & Hariri, M. (2017). Effect of Probiotic Soy Milk on Serum Levels of Adiponectin, Inflammatory Mediators, Lipid Profile, and Fasting Blood Glucose Among Patients with Type II Diabetes Mellitus. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 9(1), 41–47. <https://doi.org/10.1007/s12602-016-9233-y>

FID. (2021). IDF Diabetes Atlas 10th edition 537 million people worldwide have diabetes. [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org)

Firouzi, S., Majid, H. A., Ismail, A., Kamaruddin, N. A., & Barakatun-Nisak, M. Y. (2017). Effect of multi-strain probiotics (multi-strain microbial cell preparation) on glycemic control and other diabetes-related outcomes in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *European Journal of Nutrition*, 56(4), 1535–1550. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1199-8>

Gonzalez, J., & Tello, M. (2021). Rol de los probióticos en el desarrollo de una microbiota saludable en el tratamiento de la obesidad: Revisión sistemática [Universidad de Cuenca]. <https://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/37520/1/Trabajo%20de%20Titulaci%C3%B3n.pdf>

Goyal, R., & Jialal, I. (2022). Diabetes mellitus tipo 2 Actividad de Educación Continua. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/>

Gurung, M., Li, Z., You, H., Rodrigues, R., Jump, D. B., Morgun, A., & Shulzhenko, N. (2020). Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*, 51, 102–590. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.051>

Hata, S., Nakajima, H., Hashimoto, Y., Miyoshi, T., Hosomi, Y., Okamura, T., Majima, S., Nakanishi, N., Senmaru, T., Osaka, T., Okada, H., Ushigome, E., Hamaguchi, M., Asano, M., Yamazaki, M., & Fukui, M. (2021). Effects of probiotic *Bifidobacterium bifidum* G9-1 on the gastrointestinal symptoms of patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin: An open-label,

single-arm, exploratory research trial. *Journal of Diabetes Investigation*, 13(3), 489–500. <https://doi.org/10.1111/jdi.13698>

He, M., & Shi, B. (2017). Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: The role of probiotics and prebiotics. *Cell and Bioscience*, 7(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s13578-017-0183-1>

Hosseinzadeh, P., Djazayeri, A., Mostafavi, S. A., Javanbakht, M. H., Derakhshanian, H., Rahimiforoushani, A., & Djalali, M. (2013). Brewer's yeast improves blood pressure in type 2 diabetes mellitus. *Iranian Journal of Public Health*, 42(6), 602–609.

Hove, K. D., Brøns, C., Færch, K., Lund, S. S., Rossing, P., & Vaag, A. (2015). Effects of 12 weeks of treatment with fermented milk on blood pressure, glucose metabolism and markers of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: A randomised double-blind placebo-controlled study. *European Journal of Endocrinology*, 172(1), 11–20. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0554>

Hsieh, M. C., Tsai, W. H., Jheng, Y. P., Su, S. L., Wang, S. Y., Lin, C. C., Chen, Y. H., & Chang, W. W. (2018). 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*, 8(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35014-1>

Hu, Y. Meng, Zhou, F., Yuan, Y., & Xu, Y. cheng. (2017). Efectos del suplemento de probióticos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: metaanálisis de ensayos aleatorizados. *Medicina Clínica*, 148(8), 362–370. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.11.036>

Icaza, M. (2013). Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Revista de Gastroenterología de México*, 78(4), 240–248. <https://doi.org/10.1016/J.RGMX.2013.04.004>

- Ismail, A. A., Darwish, O. A., Tayel, D. I., Elneily, D. A., & Elshaarawy, G. H. (2021). Impact of probiotic intake on the glycemic control, lipid profile and inflammatory markers among patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Diabetology*, *10*(6), 468–475. <https://doi.org/10.5603/DK.a2021.0037>
- Kasińska, M., & Drzewoski, J. (2015). Effectiveness of probiotics in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, *125*(11), 803–813. <https://doi.org/10.20452/pamw.3156>
- Khalili, L., Alipour, B., Asghari Jafarabadi, M., Hassanalilou, T., Mesgari Abbasi, M., & Faraji, I. (2019). Probiotic assisted weight management as a main factor for glycemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, *11*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0400-7>
- Khalili, L., Alipour, B., Jafar-Abadi, M. A., Faraji, I., Hassanalilou, T., Abbasi, M. M., Vaghef-Mehrabany, E., & Sani, M. A. (2019). The effects of lactobacillus casei on glycemic response, serum sirtuin1 and fetuin-A levels in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Iranian Biomedical Journal*, *23*(1), 68–77. <https://doi.org/10.29252/IBJ.23.1.68>
- Kobyliak, N., Falalyeyeva, T., Mykhalchyshyn, G., Kyriienko, D., & Komissarenko, I. (2018). Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients: Randomized clinical trial. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, *12*(5), 617–624. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.04.015>
- Kocsis, T., Molnár, B., Németh, D., Hegyi, P., Szakács, Z., Bálint, A., Garami, A., Soós, A., Márta, K., & Solymár, M. (2020). Probiotics have beneficial metabolic effects in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Scientific Reports*, *10*(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68440-1>

- Lestari, L. A., Ratnasari, D., Azizah, E. F., Farida, I. N., Nuriannisa, F., Yuliani, K., Kusuma, R. J., Huriyati, E., & Kertia, N. (2019). Short-term consumption of probiotic yogurt improved HDL-C of type 2 diabetes mellitus patients: A double-blind randomized controlled trial. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases*, 26(4), 381–392. <https://doi.org/10.2478/rjdnmd-2019-0041>
- Madempudi, R., Ahire, J., Neelamraju, J., Tripathi, A., & Nanal, S. (2019). Efficacy of UB0316, a multi-strain probiotic formulation in patients with type 2 diabetes mellitus: A double blind, randomized, placebo controlled study. *PLoS ONE*, 14(11), 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225168>
- Marqu ez, F., López, H., Reyes, M., & Ramirez, J. (2017). Uso de Probióticos para el Control de la Hipercolesterolemia. *Imedpub*, 13(2), 1–5. <https://doi.org/10.3823/1371>
- Mazloom, Z., Yousefinejad, A., & Dabbaghmanesh, M. H. (2013). Effect of probiotics on lipid profile, glycemic control, insulin action, oxidative stress, and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes: A clinical trial. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 38(1), 38–43.
- Mediavilla, J. (2001). Complicaciones de la diabetes mellitus. Diagnóstico y tratamiento. *Elsevier*, 27, 132–145. [http://www.elsevier.es/S0923-0268\(09\)70151-0](http://www.elsevier.es/S0923-0268(09)70151-0). Copiaparausopersonal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.
- Mirousefiata, S. F., & Ata, F. A. M. (2021). The effect of Familact probiotic supplement in patients with diabetes (Evaluation of Blood Glucose Parameters, Lipid Profile). *Medicina Balear*, 36(3), 52–63. <https://doi.org/10.3306/AJHS.2021.36.03.52>
- Mobini, R., Tremaroli, V., St hlman, M., Karlsson, F., Levin, M., Ljungberg, M., Sohlin, M., Bert us Forslund, H., Perkins, R., B ckhed, F., & Jansson, P. A. (2017). Metabolic effects of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in people with type

2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 19(4), 579–589. <https://doi.org/10.1111/dom.12861>

Mohamadshahi, M., Veissi, M., Haidari, F., Javid, A. Z., Mohammadi, F., & Shirbeigi, E. (2014). Effects of probiotic yogurt consumption on lipid profile in type 2 diabetic patients: A randomized controlled clinical trial. In *Journal of Research in Medical Sciences* (Vol. 19, Issue 6, pp. 531–536).

Mohamadshahi, M., Veissi, M., Haidari, F., Shahbazian, H., Kaydani, G. A., & Mohammadi, F. (2014). Effects of probiotic yogurt consumption on inflammatory biomarkers in patients with type 2 diabetes. *BioImpacts*, 4(2), 83–88. <https://doi.org/10.5681/bi.2014.007>

Moroti, C., Souza Magri, L., De Rezende Costa, M., Cavallini, D. C. U., & Sivieri, K. (2012). Effect of the consumption of a new symbiotic shake on glycemia and cholesterol levels in elderly people with type 2 diabetes mellitus. *Lipids in Health and Disease*, 11(1), 29. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-11-29>

Muñoz, A., Díaz, C., & Tinahones, F. (2007). Dislipidemia y diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinología y Nutrición*, 63(10), 560–568. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2016.07.008>

Muñoz, E., Martínez, M., Ortega, C., Arce, L., Carrasco, A., & Zamora, R. (2017). Valores de referencia de HOMA-IR y QUICKI durante el embarazo en mujeres mexicanas. *Ginecol Obstet Mex.*, 85(5), 306–313.

Muñoz, A., Diaz, C., & Tinahones, F. (2016). Microbiota y diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinología y Nutrición*, 63(10), 560–568. <https://doi.org/10.1016/J.ENDONU.2016.07.008>

Neverovskiy, A., Chernyavskiy, V., Shypulin, V., Hvozdetzka, L., tishchenko, V., Nechypurenko, T., & Mikhn, N. (2021). El probiótico *Lactobacillus plantarum* puede reducir el riesgo cardiovascular: un estudio experimental. *National Library*

*of medicine*, 17(4), 1-10.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9137235/>

Organización Mundial de la Salud. (2016). Informe mundial sobre la diabetes.

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf>

Ostadrahimi, A., Taghizadeh, A., Mobasseri, M., Farrin, N., Payahoo, L.,

Beyramalipour Gheshlaghi, Z., & Vahedjabbari, M. (2015). Effect of probiotic fermented milk (Kefir) on glycemic control and lipid profile in type 2 diabetic patients: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Iranian Journal of Public Health*, 44(2), 228–237.

Parra, R. (2010). Review. bacterias ácido lácticas: papel funcional en los alimentos.

*Biotecnología En El Sector Agropecuario y Agroindustrial: BSAA*, 8(1), 93–105.

Perraudau, F., McMurdie, P., Bullard, J., Cheng, A., Cutcliffe, C., Deo, A., Eid, J.,

Gines, J., Iyer, M., Justice, N., Loo, W. T., Nemchek, M., Schicklberger, M., Souza, M., Stoneburner, B., Tyagi, S., & Kolterman, O. (2020). Improvements to postprandial glucose control in subjects with type 2 diabetes: A multicenter, double blind, randomized placebo-controlled trial of a novel probiotic formulation. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 8(1), 1–10.

<https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001319>

Ramirez, J., Ulloa, P., Velazquez, M., Ulloa, J., & Arce, F. (2011). Bacterias lácticas:

Importancia en alimentos y sus efectos en la salud. *Repositorio Institucional Aramara*, 9, 44–51.

[http://dspace.uan.mx:8080/jspui/bitstream/123456789/436/1/Bacterias lácticas%2C Importancia en alimentos y sus efectos en la salud.pdf](http://dspace.uan.mx:8080/jspui/bitstream/123456789/436/1/Bacterias%20lácticas%20Importancia%20en%20alimentos%20y%20sus%20efectos%20en%20la%20salud.pdf)

Razmpoosh, E., Javadi, A., Ejtahed, H. S., Mirmiran, P., Javadi, M., & Yousefinejad, A. (2019). The effect of probiotic supplementation on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes: A randomized placebo controlled trial.

*Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 13(1), 175–182. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.08.008>

Rojas, E., Molina, R., & Rodríguez, C. (2012). Definición, Clasificación Y Diagnóstico De La Diabetes Mellitus. *Definición, Clasificación Y Diagnóstico De La Diabetes Mellitus*, 10(1), 7–12. <http://ve.scielo.org/pdf/rvdem/v10s1/art03.pdf>

Rondon, L., Añez, M., Salvatierra, A., Meneses, R., & Heredia, M. (2015). GUÍAS DE MANEJO CLÍNICO: CONSENSO DE PROBIÓTICOS. *Archivos Venezolanos de La Puericultura y Pedíatria*, 78(4), 123–128. <http://ve.scielo.org/pdf/avpp/v78n4/art06.pdf>

Sabico, S., Al-Mashharawi, A., Al-Daghri, N. M., Wani, K., Amer, O. E., Hussain, D. S., Ahmed Ansari, M. G., Masoud, M. S., Alokail, M. S., & McTernan, P. G. (2019). Effects of a 6-month multi-strain probiotics supplementation in endotoxemic, inflammatory and cardiometabolic status of T2DM patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition*, 38(4), 1561–1569. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.009>

Sabico, S., Mashharawi, A., Daghri, N., Yakout, S., Alnaami, A., Alokail, M., & McTernan, P. (2017). Effects of a multi-strain probiotic supplement for 12 weeks in circulating endotoxin levels and cardiometabolic profiles of medication naïve T2DM patients: A randomized clinical trial. *Journal of Translational Medicine*, 15(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1354-x>

Salgaco, M., Oliveira, L., Costa, G., Bianchi, F., & Sivieri, K. (2019). Relationship between gut microbiota, probiotics, and type 2 diabetes mellitus. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 103(23–24), 9229–9238. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-10156-y>

Salomón, M. S. (2020). Detección de riesgo potencial de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y riesgos asociados a la enfermedad [Universidad Católica de Córdoba]. [http://pa.bibdigital.ucc.edu.ar/2795/1/TE\\_Salomon.pdf](http://pa.bibdigital.ucc.edu.ar/2795/1/TE_Salomon.pdf)

- Samah, S., Ramasamy, K., Lim, S. M., & Neoh, C. F. (2016). Probiotics for the management of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *118*, 172–182. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.06.014>
- Sánchez, M., Ruiz, M., & Morales, M. (2015). Microorganismos probióticos y salud. In *Ars Pharm* (Vol. 56, Issue 1). <http://farmacia.ugr.es/ars>
- Tisso, A., & Contreras, F. (2011). Relación entre hemoglobina glicosilada y descompensación en pacientes diabéticos tipo 2. *Diabetes Internacional*, *3*(1), 17–26.
- Toejing, P., Khampithum, N., Sirilun, S., Chaiyasut, C., & Lailerd, N. (2021). Influence of *Lactobacillus paracasei* HII01 Supplementation on Glycemia and Inflammatory Biomarkers in Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Foods*, *10*(7), 1455. <https://doi.org/10.3390/foods10071455>
- Tonucci, L., Olbrich dos Santos, K., Oliveira, L., Ribeiro, S., & Martino, H. (2017). Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Nutrition*, *36*(1), 85–92. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.11.011>
- Unger, G., Benozzi, S. F., Perruzza, F., & Pennacchiotti, G. L. (2014). Índice triglicéridos y glucosa: Un indicador útil de insulinorresistencia. *Endocrinología y Nutrición*, *61*(10), 533–540. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2014.06.009>
- Usca, J., Peñafiel, S., Brito, G., & Arevalo, G. (2020). Características probióticas de *Lactobacillus* : uma revisão. *Pol. Con*, *5*(08), 413–425. <https://doi.org/10.23857/pc.v5i8.1596>
- Wang, G., Liu, J., Xia, Y., & Ai, L. (2021). Probiotics-based interventions for diabetes mellitus: A review. *Food Bioscience*. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2021.101172>

- Woldeamlak, B., Yirdaw, K., & Biadgo, B. (2019). Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology | Elsevier Enhanced Reader. *Korean J Gastroenterol*, 74(6), 314–320. <https://doi.org/https://doi.org/10.4166/kjg.2019.74.6.314>
- Yao, K., Zeng, L., He, Q., Wang, W., Lei, J., & Zou, X. (2017). Effect of probiotics on glucose and lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *Medical Science Monitor*, 23, 3044–30453. <https://doi.org/10.12659/MSM.902600>
- Zhang, L., Chu, J., Hao, W., Zhang, J., Li, H., Yang, C., Yang, J., Chen, X., & Wang, H. (2021). Gut Microbiota and Type 2 Diabetes Mellitus: Association, Mechanism, and Translational Applications. *Mediators of Inflammation*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/5110276>
- Zepeda, A., Garcia, L. E., Requena, T., & García, T. (2017). *Probióticos y prebióticos en productos lácteos y su efecto sobre la diabetes tipo 2*. CIAL. [https://digital.csic.es/bitstream/10261/263844/4/Alimentaria\\_Lácteos%2C Pro%2C Pre y Diabetes\\_8pp.pdf](https://digital.csic.es/bitstream/10261/263844/4/Alimentaria_Lácteos%2C%20Pre%20y%20Diabetes_8pp.pdf)

## 8. ANEXOS

**Anexo 1.** Resultados de la evaluación del riesgo de sesgo (calidad) utilizando la escala Pedro.

<b>Criterios de evaluación (Ítems)</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>Puntuación total</b>	<b>Calidad</b>
<b>(Autor, año)</b>													
(Tonucci et al., 2017)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10	Alta
(Hove et al., 2015)	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	8	Alta
(Sabico et al., 2018)	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	9	Alta
(Sabico et al., 2017)	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	8	Alta
(Mohamadshahi, et al., 2014)	1	1	0	1	1	1	0	0	1	1	1	7	Moderada
(Kobyliak et al., 2018)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10	Alta
(Asemi et al., 2013)	1	1	1	0	1	1	0	1	0	1	1	7	Moderada
(Firouzi et al., 2017)	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	9	Alta
(Mazloom et al., 2013)	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	3	Baja
(Ostadrahimi et al., 2015)	1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	1	6	Baja
(Feizollahzadeh Et al., 2017)	0	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	7	Moderada
(Ejtahed Et al., 2011)	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	9	Alta
(Madempudi Et al., 2019)	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	9	Alta
(Perraudeau Et al., 2020)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10	Alta
(Mobini Et al., 2017)	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	8	Alta
(Ejtahed Et al., 2012)	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	9	Alta

(Lestari Et al., 2019)	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	8	Alta
(Hsieh Et al., 2018)	1	1	0	1	1	1	0	1	0	1	1	7	Moderada
(Khalili Et al., 2019)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10	Alta
(Razmpoosh Et al., 2019)	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	9	Alta
(Khalili et al., 2019)	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	8	Alta
(Mohamadshahi et al., 2014)	0	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	8	Alta
(Ismail Et al., 2021)	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	4	Baja
(Moroti Et al., 2012)	1	1	1	0	1	1	0	1	0	1	1	7	Moderada
(Hosseinzadeh et al., 2013)	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	6	Baja
(Toejing Et al., 2021)	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	8	Alta
(Faezeh & Alsadat, 2021)	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1	4	Baja

Puntuación 0: indica que el criterio evaluación no se cumple. Puntuación 1: indica que el criterio se cumple

1) Criterios de elección; 2) Asignación al azar; 3) Enmascaramiento de la asignación; 4) Equivalencia de grupos; 5) Enmascaramiento de sujetos; 6) Enmascaramiento del terapeuta; 7) Enmascaramiento del evaluador; 8) Nivel de abandono de la muestra menor del 15 %; 9) Se presentan resultados de todos los sujetos; 10) Informa pruebas de comparación entre grupos; 11) Informa resultados exactos y variabilidad.

## Anexo 2. Criterios de evaluación de la Escala PEDRO.

### Escala PEDro-Español

---

- |   |   |        |
|---|---|--------|
| 1. Los criterios de elección fueron especificados   | No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> | dónde: |
| 2. Los sujetos fueron asignados al azar a los grupos (en un estudio cruzado, los sujetos fueron distribuidos aleatoriamente a medida que recibían los tratamientos)   | No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> | dónde: |
| 3. La asignación fue oculta   | No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> | dónde: |
| 4. Los grupos fueron similares al inicio en relación a los indicadores de pronóstico más importantes  | No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> | dónde: |
| 5. Todos los sujetos fueron cegados   | No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> | dónde: |
| 6. Todos los terapeutas que administraron la terapia fueron cegados   | No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> | dónde: |
| 7. Todos los evaluadores que midieron al menos un resultado clave fueron cegados  | No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> | dónde: |
| 8. Las medidas de al menos uno de los resultados clave fueron obtenidas de más del 85% de los sujetos inicialmente asignados a los grupos   | No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> | dónde: |
| 9. Se presentaron resultados de todos los sujetos que recibieron tratamiento o fueron asignados al grupo control, o cuando esto no pudo ser, los datos para al menos un resultado clave fueron analizados por "intención de tratar" | No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> | dónde: |
| 10. Los resultados de comparaciones estadísticas entre grupos fueron informados para la menos un resultado clave  | No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> | dónde: |
| 11. El estudio proporciona medidas puntuales y de variabilidad para al menos un resultado clave   | No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> | dónde: |
-

**Anexo 3.** Características generales de los artículos incluidos en la revisión.

Cód.	Título	Año	Tipo de estudio	Lugar de estudio	N° de participantes	Características de los participantes	Rango de edad	Fuente	Probiótico	Control	Bibliografía
1	Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study	2017	ECA doble ciego controlado con placebo	Brasil	45	IMC<30kg/m <sup>2</sup> DM2 >1 año; criterios según ADA	35-60	Leche de cabra fermentada	<i>L.acidophilus La-5</i> <i>B. animalis subsp. lactis BB-12.</i>	<i>S. thermophilus TA-40</i>	(Tonucci et al., 2017)
2	Effects of 12 weeks of treatment with fermented milk on blood pressure, glucose metabolism and markers of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: A randomized double-blind placebo-controlled study	2015	ECA doble ciego prospectivo controlado con placebo	Dinamarca	41	DM2 > 1 año, HbA1c 6,0-10,0%; medicación oral solamente metformina y sulfonilurea	40-70	Leche fermentada	<i>L. helveticus Cardi 04</i>	Leche acidificada artificialmente con glucono-D-lactona 1,75%	(Hove et al., 2015)

3	Effects of a 6-month multi-strain probiotics supplementation in endotoxemic, inflammatory and cardiometabolic status of T2DM patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	2018	ECA doble ciego aleatorio controlado con placebo	Arabia Saudita	61	DM2 < 6 meses; HbA1c <7 %	30-60	Polvo liofilizado en sobre	<i>B. bifidum</i> W23 <i>B. lactis</i> W52 <i>L. acidophilus</i> W37 <i>L. brevis</i> W63 <i>L. casei</i> W56 <i>L. salivarius</i> W24 <i>Lactococcus lactis</i> W19 <i>Lactococcus lactis</i> W58	Sobres sin las cepas probióticas 2 g de almidón de maíz liofilizado y maltodextrinas	(Sabico et al., 2018)
4	Effects of a multi-strain probiotic supplement for 12 weeks in circulating endotoxin levels and cardiometabolic profiles of medication naïve T2DM patients: A randomized clinical trial	2017	ECA doble ciego controlado con placebo	Arabia Saudita	78	DM2 recién diagnosticada	30-60	Polvo liofilizado en sobre  (Ecologic®Barrera o Winlove)	<i>B. bifidum</i> W23 <i>B. lactis</i> W52 <i>L. acidophilus</i> W37 <i>L. brevis</i> W63 <i>L. casei</i> W56 <i>L. salivarius</i> W24 <i>Lactococcus lactis</i> W19 <i>L. lactis</i> W58	Sobres sin las cepas probióticas 2 g de almidón de maíz liofilizado y maltodextrinas	(Sabico et al., 2017)
5	Effects of probiotic yogurt consumption on lipid profile in type 2 diabetic patients: A randomized controlled clinical trial	2014	ECA doble ciego controlado con placebo	Irán	42	DM2; IMC >25 kg/m <sup>2</sup> LDL-C > 100 mg/dl	30-60	Yogurt	<i>L. acidophilus</i> La-5 <i>B. lactis</i> Bb-12	<i>L. bulgaricus</i> <i>S. thermophilus</i>	(Mohamadshahi, et al., 2014)
6	Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients: Randomized clinical trial.	2018	ECA doble ciego de un solo centro	Ucrania	53	DM2 > 6 meses; IMC >25 kg/m <sup>2</sup> ; HOMA-IR ≥ 2.0; HbA1c 6,5 - 11,0%;	No menciona	Sobre multi probiotico "Symbiter"	14 cepas probióticas vivas de: <i>Lactobacillus</i> <i>Lactococcus</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Propionibacterium</i> <i>Acetobacter</i>	Placebo	(Kobyliak et al., 2018)

7	Effect of multispecies probiotic supplements on metabolic profiles, hs-CRP, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes.	2013	ECA doble ciego controlado con placebo	Irán	54	DM2; Glucosa en ayunas $\geq 126$ mg / dl, glucosa posprandial a las 2h $\geq 200$ mg / dl; HbA1C $\geq 6,5\%$ .	35-70	Cápsula	7 cepas viables y liofilizadas de: <i>L. acidophilus</i> <i>L. casei</i> <i>L. rhamnosus</i> <i>L. bulgaricus</i> <i>B. breve</i> <i>B. longum</i> <i>S. thermophilus</i> Fructooligosacárido con lactosa (100 mg)	Placebo: Misma sustancia sin las cepas bacterianas	(Asemi et al., 2013)
8	Effect of multi-strain probiotics (multi-strain microbial cell preparation) on glycemic control and other diabetes-related outcomes in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial.	2017	ECA doble ciego controlado con placebo	Malasia	136	DM2 > 6 meses; HbA1c entre 6,5-12 %, glucosa en ayunas <15 mmol/L, IMC entre 18.5 - 40 kg/m <sup>2</sup> .	30-70	Sobres	<i>L. acidophilus</i> <i>L. casei</i> <i>L. lactis</i> <i>B. bifidum</i> <i>B. longum</i> <i>B. infantis</i>	Placebo	(Firouzi et al., 2017)
9	Effect of Probiotic Soy Milk on Serum Levels of Adiponectin, Inflammatory Mediators, Lipid Profile, and Fasting Blood Glucose Among Patients with Type II Diabetes Mellitus.	2017	ECA doble ciego controlado	Irán	40	DM2	35-68	Leche de soya	<i>L. plantarum A7</i>	Leche de soya pura	(Feizollahzadeh et al., 2017)

10	Effect of probiotic yogurt containing Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium lactis on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus	2011	ECA doble ciego	Irán	60	DM2 > 1 Año; IMC < 35 Kg/m <sup>2</sup> ; LDL >= 100 mg/dL	30-60	Yogur	<i>L.bulgaricus</i> <i>S. thermophilus</i> <i>B. lactis Bb12</i> <i>L. acidophilus La5</i>	<i>L. bulgaricus</i> <i>S. thermophilus</i>	(Ejtahed Et al., 2011)
11	Efficacy of UB0316, a multi-strain probiotic formulation in patients with type 2 diabetes mellitus: A double blind, randomized, placebo controlled study	2019	ECA doble ciego controlado con placebo	India	74	DM2 en monoterapia estable; IMC: 23-32 Kg/m <sup>2</sup> ; HbA1c: 7-9%	18-65	Cápsula UB 0316	<i>L. salivarius UBLS22</i> <i>L. casei UBLC42</i> <i>L. plantarum UBLP40</i> <i>L. acidophilus UBLA34</i> <i>B. breve UBBR01</i> <i>B. coagulans Unique IS2</i>	Maltodextrina como excipiente	(Madempudi Et al., 2019)
12	Improvements to postprandial glucose control in subjects with type 2 diabetes: a multicenter, double blind, randomized placebo-controlled trial of a novel probiotic formulation.	2020	Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos controlado con placebo	EE.UU	58	DM2 tratado con dieta, ejercicio o con metformina; Glucosa > 126 mg/dl; HbA1c > 6.8%; IMC > 25 < 45	18-75	Cápsula	<i>Akkermansia muciniphila</i> <i>Clostridium beijerinckii</i> <i>Clostridium butyricum</i> <i>B. infantis</i> <i>Anaerobutyricum hallii</i>	Placebo: colloidal silicon dioxide	(Perraudet Et al., 2020)
13	Metabolic effects of Lactobacillus reuteri DSM 17938 in people with type 2 diabetes: A randomized controlled trial.	2017	ECA doble ciego con placebo	Suecia	44	DM2 > 6 meses HbA1c 6,7-10,4% IMC 25-45 kg/m <sup>2</sup>	50-75	Polvo	<i>L. reuteri DSM 17938</i>	Placebo	(Mobini Et al., 2017)

14	Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients	2012	ECA doble ciego y controlado	Irán	60	DM2 >1 año; IMC<35 kg/m <sup>2</sup>	30-60	Yogurt	<i>L.acidophilus La5</i> <i>B. lactis Bb12</i>	Yogur convencional	(Ejtahed Et al., 2012)
15	Short-term consumption of probiotic yogurt improved HDL-C of type 2 diabetes mellitus patients: A double-blind randomized controlled trial	2019	ECA doble ciego y controlado	Indonesia	32	DM2; Glucosa>126 mg/dl	30-60	Yogurt	<i>L.acidophilus La-5</i> <i>B. lactis BB-12</i>	Yogur convencional: <i>S. thermophilus</i> <i>L. bulgaricus</i>	(Lestari Et al., 2019)
16	The beneficial effects of Lactobacillus reuteri ADR-1 or ADR-3 consumption on type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial.	2018	ECA doble ciego y controlado con placebo	China	68	DM2 > 6 meses; IMC>18.5; HbA1c: 7-10%	25-70	Cápsulas	<i>L. reuteri ADR-1L</i> <i>vivas</i>	Placebo	(Hsieh Et al., 2018)
17	The Effects of Lactobacillus casei on Glycemic Response, Serum Sirtuin1 and Fetuin-A Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial.	2019	ECA	Irán	40	DM2 >1 año IMC<35 kg/m <sup>2</sup>	30-50	Cápsulas	<i>L. casei</i>	Maltodextrina	(Khalili Et al., 2019)

18	The effect of probiotic supplementation on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes: A randomized placebo controlled trial.	2019	ECA doble ciego	Irán	60	DM2	30-75	Cápsulas	<i>L. acidophilus</i> <i>L. casei</i> <i>L. rhamnosus</i> <i>L. bulgaricus</i> <i>B. breve</i> <i>B. longum</i> <i>S. thermophilus</i>  Fructooligosacáridos + lactosa (100 mg)	Fructooligosacáridos y estearato de magnesio	(Razmpoosh Et al., 2019)
19	Probiotic assisted weight management as a main factor for glycemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial	2019	ECA	Irán	40	DM2 > 1 año; IMC < 35 kg/m <sup>2</sup>	30 - 50	Cápsulas	<i>L. casei 01</i>	Maltodextrina	(Khalili et al., 2019)
20	Effects of probiotic yogurt consumption on inflammatory biomarkers in patients with type 2 diabetes	2014	ECA doble ciego controlado con placebo	Irán	44	DM2; IMC ≥ 25	NA	Yogurt	<i>B. animalis subsp. lactis</i> Bb12 <i>L. acidophilus strain</i> La5	<i>L. delbrueckii subsp. bulgaricus</i> <i>S. thermophilus</i>	(Mohamadshahi et al., 2014)
21	Effect of the consumption of a new symbiotic shake on glycemia and cholesterol levels in elderly people with type 2 diabetes mellitus	2012	ECA con placebo doble ciego	Brazil	18	DM2; CT total > 200 mg/dl; TG > 200 mg/dl; Glucemia > 110 mg/dl	50-60	Batido (Viales de plástico)	<i>L. acidophilus</i> <i>B. bifidum</i> Fructooligosacáridos (1 g/100 mL)	Placebo: batido sin probióticos	(Moroti Et al., 2012)

22	Influence of Lactobacillus paracasei HII01 Supplementation on Glycemia and Inflammatory Biomarkers in Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial	2021	ECA doble ciego controlado	Tailandia	36	DM2 según criterios de la OMS	20-70	Sobres	<i>L. paracasei HII 01</i>	Almidón de maíz	(Toejing Et al., 2021)
----	--	------	----------------------------	-----------	----	-------------------------------	-------	--------	----------------------------	-----------------	------------------------

**Anexo 4.** Datos generales sobre los efectos de los probióticos sobre las variables bioquímicas relacionadas con el metabolismo de la glucosa y lípidos.

Cód	Probiótico	Dosis	Frecuencia	Duración (sem.)	FBG	HbA1C	INS	HOMA-IR	CT	TG	HDL-C	LDL-C	Calidad	Bibliografía
1	<i>L.acidophilus La-5</i> <i>B.animalis subsp. lactis BB-12.</i>	120 g	1 vez/día	6	No se demostraron cambios significativos a lo largo del estudio (p>0.05) <sup>b</sup>	Los niveles tendieron a reducirse a favor del grupo probiótico - 0,67% p =0,06 <sup>a</sup> .  Demostró una disminución significativa (+ 0.31% para el grupo control vs - 0.65% para el grupo probiótico; p = 0.02 <sup>b2</sup>	No se demostraron cambios significativos a lo largo del estudio p>0.05 <sup>b</sup>	No se demostraron cambios significativos a lo largo del estudio p>0.05 <sup>b</sup>	Evitó el aumento <sup>a</sup>  Disminución estadísticamente significativa a favor del grupo de intervención, diferencia de - 22.43 mg/dl (p=0,04) <sup>b</sup>	No se demostraron cambios significativos a lo largo del estudio (p>0.05) <sup>a</sup>	No se demostraron cambios significativos a lo largo del estudio (p>0.05) <sup>a</sup>	Evitó el incremento <sup>a</sup> .  Existió una disminución estadísticamente significativa a favor del grupo de intervención con diferencia media de - 7.73 mg/dl p=0.03 <sup>b</sup>	Alta	(Tonucci et al., 2017)

2	<i>L. helveticus</i> <i>Cardi 04</i>	300 ml	1 vez/ día en las mañan as	12	Cambio significativo entre los dos grupos, con una disminución de la concentración en el grupo de intervención. p=0.022 <sup>b2</sup>	No se demostraron cambios significativos a lo largo del estudio (p=0.740) <sup>b2</sup>	No demostraron cambios significativos p=0.525 <sup>b2</sup>	No se demostraron cambios significativos p=0.525 <sup>b2</sup>	No se demostraron cambios significativos a lo largo del estudio p=0,84 <sup>b2</sup>	No se demostraron cambios significativos a lo largo del estudio p=0,27 <sup>b2</sup>	No se demostraron cambios significativos a lo largo del estudio p= 0.092 <sup>b2</sup>	No se demostraron cambios significativos a lo largo del estudio p=0,851 <sup>b2</sup>	Alta	(Hove et al., 2015)
3	<i>B. bifidum</i> W23 <i>B. lactis</i> W52 <i>L. acidophilus</i> W37 <i>L. brevis</i> W63 <i>L. casei</i> W56 <i>L. salivarius</i> W24 <i>Lactococcus lactis</i> W19 <i>Lactococcus lactis</i> W58	2 g	2 veces / día disuelto en un vaso de agua antes del desayuno y merienda	6	Disminución significativa de 11.7 - 7.2 mmol/l p<0.05 <sup>b2</sup>	NA	Disminución significativa -6. UI/ml p<0.05 <sup>a</sup>	Se observaron diferencias significativas -0.38 p<0.001 <sup>b2</sup>	Se observó una disminución significativa de -18.17 (p<0.05) <sup>a</sup>	Se observó una disminución significativa de -19.72 p<0.05 <sup>a2</sup> .	No se demostraron cambios significativos a lo largo del estudio (p>0.05)	No se demostraron cambios significativos a lo largo del estudio p > 0.05	Alta	(Sabico et al., 2018)

4	<i>B. bifidum</i> W23 <i>B. lactis</i> W52 <i>L. acidophilus</i> W37 <i>L. brevis</i> W63 <i>L. casei</i> W56 <i>L. salivarius</i> W24 <i>Lactococcus lactis</i> W19 <i>L. lactis</i> W58	2 g	2 veces / día disueltos en un vaso de agua antes del desayuno y merienda	12	Se observó niveles significativamente más bajos después de la intervención (-19.22 mg/dl; $p < 0.01$ ) <sup>a2</sup>  No se demostraron cambios significativos a lo largo del estudio ( $p=0.36$ ) <sup>b2</sup>	NA	Se observó niveles significativamente más bajos después de la intervención (-3.00 uU/ml; $p < 0.01$ ) <sup>a2</sup>  No se demostraron cambios significativos a lo largo del estudio $p=0.29$ <sup>b2</sup>	Se observó niveles significativamente más bajos después de la intervención (-3.20; $p < 0.01$ ) <sup>a2</sup>  Mejora clínica entre la comparación de grupos $p = 0,04$ <sup>b2</sup>	Se observó niveles significativamente más bajos en los dos grupos con una diferencia de -24.36 mg/dl ( $p < 0.01$ ) <sup>a2</sup>  No se observaron diferencias significativas ( $p = 0,72$ ) <sup>b2</sup>	Se observó niveles significativamente más bajos después de la intervención con una diferencia de -30.16 mg/dl ( $p=0.04$ ) <sup>a2</sup>  No se observaron diferencias significativas ( $p=0,27$ ) <sup>b2</sup>	No se observaron diferencias significativas $p = 0,65$	Se observó niveles significativamente más bajos después de la intervención con una diferencia de -15.85 mg/dl ( $p=0.02$ ) <sup>a2</sup>  No se observaron diferencias significativas ( $p=0.55$ ) <sup>b2</sup>	Alta	(Sabico et al., 2017)
---	--	-----	--	----	--	----	---	---	---	--	--	--	------	-----------------------

5	<i>L. acidophilus La-5</i> <i>B. lactis Bb-12</i>	300 g	2 veces /día almuerzo y cena	8	NA	Los niveles se redujeron significativamente en el grupo de intervención comparado con el grupo control (8.09% a 7.09%; p=0.038) <sup>b2</sup>	NA	NA	Después de la intervención los niveles se redujeron significativamente - 9.83 mg/dl p=0.044 <sup>a2</sup>	Los niveles se redujeron pero no fueron significativos p=0.186 <sup>a2</sup>	Los niveles fueron significativamente más altos dentro del grupo de intervención con una diferencia de +6.76 mg/dl (p=0.023) <sup>a2</sup>	Se observó una disminución significativa de -30.33 mg/dl p=0.013 <sup>a2</sup>	Modorada	(Mohamadshahi, et al., 2014)
6	<i>Lactobacillus</i> + <i>Lactococcus</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Propionibacterium</i> <i>Acetobacter</i>	10 g	1 vez / día	8	No se encontraron diferencias significativas (p>0.05) <sup>a2, b2</sup>	El análisis de los subgrupos evidenció una disminución significativa 0,39% (p=0.022) <sup>a2,4</sup>	No se encontraron diferencias significativas (p>0.05) <sup>a2, b2</sup>	Reducción significativa de 6.85 ± 0.76 a 5.13 ± 0.49 (p=0.047) <sup>a2</sup>	NA	NA	NA	NA	Alta	(Kobylik et al., 2018)

7	<i>L. acidophilus</i> <i>L. casei</i> <i>L. rhamnosus</i> <i>L. bulgaricus</i> <i>B. breve</i> <i>B. longum</i> <i>S. thermophilus</i>	1 Cáp.	1 vez / día	8	La suplementación evitó un aumento de la glucosa en ayunas, mientras que en el grupo de placebo se observó un aumento significativo (p = 0,002) <sup>a2</sup> .	NA	Se demostró un aumento significativo tanto en el grupo de probióticos (p = 0.02) como en el grupo de placebo (p<0.001) <sup>a2</sup> . No se demostraron cambios significativos (p=0.09) <sup>b2</sup>	El análisis de comparación el aumento en el grupo de placebo fue significativamente mayor que en el grupo de probióticos (+2,38 frente a +0,78, p=0.03) <sup>b2</sup>	Se observó disminución significativa (p=0.001) <sup>a2</sup>	No se observaron cambios significativos entre los grupos (p=0.33) <sup>b</sup>	No se observaron cambios significativos entre los grupos (p=0.83) <sup>b</sup>	No se observaron cambios significativos entre los grupos (p=0.56) <sup>b</sup>	Modorada	(Asemi et al., 2013)
---	--	-----------	----------------	---	---	----	--	---	--	--	--	--	----------	----------------------

8	<i>L. acidophilus</i> <i>L. casei</i> <i>L. lactis</i> <i>B. bifidum</i> <i>B. longum</i> <i>B. infantis</i>	No específica	2 veces / día disuelto en agua (mañana y noche)	12	No se encontraron diferencias significativas (p>0.05) <sup>b</sup> <sub>2</sub>	Se observó una disminución significativa de un 0,14 % en el grupo probiótico (p<0,05) <sup>b2</sup>	Se observó una disminución de -2,9 U/mL en el grupo de probióticos. Los cambios fueron significativos p<0,05 <sup>b2</sup>	Se observó una disminución significativa de 13 % (-0.4) en el grupo de probióticos p<0.05 <sup>a2</sup>	Cambios no significativos entre los grupos p=0.368 <sup>b2</sup>	Los niveles mejoraron en el grupo de probióticos en comparación con el grupo de placebo, pero no significativamente <sup>b2</sup>	Cambios no significativos entre los grupos (p=0.944) <sup>b</sup> <sub>2</sub>	Cambios no significativos entre los grupos (p=0.727) <sup>b2</sup>	Alta	(Firouzi et al., 2017)
---	---	---------------	---	----	---	---	--	---	--	---	--	--	------	------------------------

9	<i>L. plantarum</i> A7	200 ml	1 vez / día	8	No se encontraron diferencias significativas (p=0.294) b2	NA	NA	NA	NA	No se encontraron diferencias significativas (p>0.05) a2, b2	Se observó un aumento significativo a favor del grupo de intervención de +10.1 mg/dl (p=0.017) <sup>a2</sup>  Los cambios fueron significativos (p=0.007) <sup>b2</sup>	Disminución significativa dentro del grupo de intervención con -17.4 mg/dl (p=0.023) <sup>a2</sup> Los cambios fueron significativos p=0.014 <sup>b2</sup>	Modorada	(Feizollahzadeh Et al., 2017)
10	<i>L.bulgaricus</i> + <i>S. thermophilus</i> + <i>B. lactis</i> Bb12; <i>L. acidophilus</i> La5	300 g	1 vez / día	6	NA	NA	NA	NA	Mostraron diferencias significativas, con una disminución del 4,54 % (-9.28 mg/dl, p=0.008) b2	No se observaron cambios significativos entre los dos grupos (p>0.05) b2	No se observaron cambios entre los 2 grupos al final del estudio (p>0.05) <sup>b2</sup>	Provocó una disminución del 7.45 % (-9.66 mg/dl) a favor del grupo de intervención (p=0,004) b2	Alta	(Ejtahed Et al., 2011)

<b>11</b>	<i>L. salivarius</i> <i>UBLS22</i> <i>L. casei</i> <i>UBLC42</i> <i>L. plantarum</i> <i>UBLP40</i> <i>L. acidophilus</i> <i>UBLA34</i> <i>B. breve</i> <i>UBBr01</i> <i>B. coagulans</i> <i>Unique</i> <i>IS2</i>	100 mg	2 veces / día	12	Se observó una reducción significativa con una diferencia media de -11.00 mg/dl (p=0.0169) <sup>b2</sup>	Se observó una disminución significativa de 0.00 ± 1.04% entre grupos (p<0.001) <sup>a</sup> 2, b2	No se observaron cambios significativos p=0.29 <sup>a2</sup> p=0.16 <sup>b2</sup>	No se observaron cambios significativos p=0.131 <sup>a2</sup> p=0.154 <sup>b2</sup>	No se observó cambios significativos p=0.34 <sup>a</sup> <sup>2</sup> p=0.31 <sup>b2</sup>	No se observó cambios significativos (p=0.45; p=0.23) <sup>a2, b2</sup>	No se observó cambios significativos (p=0.13; p=0.110) <sup>a2, b2</sup>	No se observó cambios significativos (p=0.64; p=0.815) <sup>a</sup> 2, b2	Alta	(Madempudi Et al., 2019)
<b>12</b>	<i>Akkermansia muciniphila</i> <i>C. beijerinckii</i> <i>C. butyricum</i> <i>B. infantis</i> <i>Anaerobutyricum hallii</i>	3 Cáp.	2 veces / día antes de los 30 minutos de las comidas (mañana y noche)	12	No se detectaron cambios significativos (p=0.6890) <sup>b2</sup>	Se observó una disminución no significativa de -0.6% en la comparación entre grupos (p=0,0540) <sup>b2</sup>	Sin cambios significativos durante el período de estudio (p=0.2718) <sup>b2</sup>	Sin cambios significativos durante el período de estudio (p=0.9782) <sup>b2</sup>	NA	NA	NA	NA	Alta	(PerraudEAU Et al., 2020)

13	<i>L. reuteri</i> <i>DSM</i> <i>17938</i>	No específica	1 vez / día por la mañana antes del desayuno	12	No se detectaron cambios significativos (p>0.05) <sup>b</sup>	No se detectaron cambios significativos (p>0.05) <sup>b</sup>	NA	NA	No se detectaron cambios significativos (p>0.05) <sup>b</sup>	Alta	(Mobini Et al., 2017)			
14	<i>L.acidophilus La5</i>  <i>B. lactis</i> <i>Bb12</i>	300 mg	1 vez / día	6	Mostró una disminución del 8,68% (p<0.01) <sup>a2</sup>  Se observó una disminución significativa p=0.009 <sup>b2</sup>	Se observó una disminución, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas (p=0.230) <sup>a2</sup>  Se observó una disminución significativa de -0.12% (p=0.019) <sup>b2</sup>	Se observó una disminución aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas (p=0.654) <sup>a2</sup>	NA	NA	NA	NA	NA	Alta	(Ejtahed Et al., 2012)

15	<i>L.acidophilus La-5</i> <i>B. lactis BB-12</i>	100 ml	1 vez / día	4	Se observó una disminución, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas p=0,173 <sup>a2</sup>	NA	NA	NA	Aumento significativo de +37.94 mg/dl (p<0,05) <sup>a</sup>	No se observaron diferencias significativas (p=0.737) <sup>a</sup>	Se observó un aumento significativo con una diferencia de +11.35 mg/dl (p=0,001) <sup>a</sup>	Se observó una disminución aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas (p=0.570) <sup>a</sup>	Alta	(Lestari Et al., 2019)
16	<i>L. reuteri ADR-1L</i> <i>vivas</i>	No específica	1 vez / día	24	No se detectó cambios significativos (p=0.4515) <sup>b2</sup>	Se observó una disminución significativa de -0.39% (p=0.0212)	No se detectó cambios significativos (p=0.1282) <sup>b2</sup>	No se detectó cambios significativos (p=0.6082) <sup>b2</sup>	Se observó una disminución significativa con una diferencia de -20.94 mg/dl (p=0.0467) <sup>b2</sup>	Se observa una disminución significativa con una diferencia media de -22.70 (p=0.0754) <sup>b2</sup>	No se detectaron cambios significativos (p=0.627) <sup>b2</sup>	Se observó una disminución aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas (p=0.9267) <sup>b2</sup>	Modorada	(Hsieh Et al., 2018)

17	<i>L. casei</i>	1 Cáp.	1 vez / día	8	Se observó una disminución significativa de - 28.32 mg/dl p=0.013 <sup>b2</sup>	No se detectaron cambios significativos (p=0.190) <sup>a2</sup>	Se observó una disminución significativa a lo largo del estudio (p=0.03) <sup>a2</sup>	Se observó una disminución significativa en el grupo de intervención (p=0,001) <sup>a2</sup>	NA	NA	NA	NA	Alta	(Khalili Et al., 2019)
						Se observó una disminución significativa de - 3.12 uU/ml (p=0.028) <sup>b2</sup>	Se observó un cambio significativo de - 32.31(p =0,007) <sup>b2</sup>							

18	<i>L. acidophilus</i> <i>L. casei</i> <i>L. rhamnosus</i> <i>L. bulgaricus</i> <i>B. breve</i> <i>B. longum</i> <i>S. thermophilus</i>	2 Cáp.	2 veces / día después del almuerzo y cena	6	Se observó una disminución significativa de -13.8 mg/dl dentro del grupo (p=0.001) <sup>a2</sup>  No se detectó cambios significativos p=0.129 <sup>b2</sup>	NA	No se observó cambios significativos (p=0,53) <sup>a2</sup>  No se detectaron cambios significativos (p=0.98) <sup>b2</sup>	No se detectaron cambios significativos (p=0.47) <sup>a2</sup>  No se detectaron cambios significativos (p=0.43) <sup>a2</sup>	No se demostraron cambios significativos a lo largo del estudio (p=0.52) <sup>a2</sup>  No se detectaron cambios significativos (p=0.80) <sup>b2</sup>	No se demostraron cambios significativos a lo largo del estudio (p=0.13) <sup>a2</sup>  No se detectaron cambios significativos (p=0.79) <sup>b2</sup>	Se observó un aumento significativo con una diferencia media de +10.8 mg/dl (p=0.002) <sup>a2</sup>  Se observó un aumento no significativa (p=0.47) <sup>b2</sup>	No se demostraron cambios significativos a lo largo del estudio p=0.19 <sup>a2</sup>  No se detectaron cambios significativos p=0,61 <sup>bb2</sup>	Alta	(Razmpoosh Et al., 2019)
19	<i>L. casei 01</i>	No específica	1 vez / día junto o antes de la comida.	8	Los niveles se redujeron significativamente a favor del grupo de intervención, diferencia de -28,32 mg/dl (-50,23 a -6,41), p=0,013 <sup>b2</sup>	No se demostraron disminución significativa (p= 0,077) <sup>b2</sup>	Se redujo significativamente diferencia de -3,12 mU/ml (p=0,028) <sup>b2</sup>	Los niveles se redujeron significativamente a favor del grupo de intervención, diferencias de -32,31 p=0,007 <sup>b2</sup>	NA	NA	NA	NA	Alta	(Khalili et al., 2019)

20	<i>B. animalis subsp. lactis Bb12</i> <i>L. acidophilus strain La5</i>	300 g	1 vez / día	8	No se observaron diferencias significativas entre los grupos al final del estudio (p> 0,05) <sup>b</sup> .	Los niveles disminuyeron en un 38.89% en los sujetos del grupo de intervención (p= 0,032) <sup>a2</sup> Los niveles se redujeron significativamente en comparación con el grupo de control (p= 0,038) <sup>b2</sup>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Alta	(Mohamadshahi et al., 2014)
21	<i>L. acidophilus</i> <i>B. bifidum</i>	100 ml	2 veces / día	4	Se demostró una reducción significativa de 38,89 % (p<0,05) <sup>a2</sup>	NA	NA	NA	Se demostró una reducción no significativa (25,84 %; p>0,05) <sup>a2</sup>	Se demostró una reducción no significativa (p>0,05) <sup>a2</sup>	Se demostró un aumento significativo de 35,15% (14.53 mg/dl, p < 0,05) <sup>a2</sup>	NA	Modorada	(Moroti Et al., 2012)

22	<i>L. paracasei</i> <i>HII 01</i>	10 mg	1 vez / día (20 min antes de cenar)	12	Se redujo significativamente en comparación con la línea de base (p=0.005) <sup>a2</sup>  Los resultados demostraron una reducción significativa de -37.16 mg/dl p=0.004 <sup>b2</sup>	No se detectaron cambios significativos (p=0.145; p=0.252) <sup>a2</sup> , <sup>b2</sup>	NA	NA	Los resultados no demostraron cambios significativos p=0.453) <sup>a2</sup>  Los resultados no demostraron cambios significativos p=0.128 <sup>b2</sup>	Los resultados no demostraron cambios significativos p=0.560 <sup>a2</sup>  No se observó cambios significativos p=0.21 <sup>b2</sup>	Se observa una disminución significativa (p=0.026) <sup>a2</sup>  Los resultados demostraron un aumento significativo con una diferencia media de +14.53 mg/dl (p=0.046) <sup>b2</sup>	Disminución significativa en el grupo de intervención (p<0,05) <sup>a2</sup> .  Se observó una disminución significativa con una diferencia de -18.54 mg/dl p=0.002 <sup>b2</sup>	Alta	(Toejing Et al., 2021)
----	--------------------------------------	-------	-------------------------------------	----	--	--	----	----	---	---	--	---	------	------------------------