



Uso de probióticos en el tratamiento de la Diabetes mellitus tipo II: una revisión bibliográfica.

Zapata, María Evangelina

Vilela, Carolina

Rosa, Matias

Gonzalez, Facundo

Leal, Pamela

Jaures, Jean

Orientadora: Dra. Trujillo, Janet

GRUPO 45. Metodología científica II 2018. Departamento de Medicina Preventiva y Social, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Índice de contenidos.

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
MARCO TEÓRICO.....	5
OBJETIVO GENERAL.....	8
Objetivos específicos.....	8
METODOLOGÍA.....	9
Búsqueda de artículos.....	9
Selección de estudios	9
Extracción de datos	10
RESULTADOS	11
Selección de estudios.....	11
Características de los estudios incluidos.....	11
Perfil glucémico	15
Perfil lipídico.....	17
DISCUSION.....	21
CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	23
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	24

RESUMEN

Se realizó una búsqueda bibliográfica con el fin de actualizar la información disponible en los últimos 5 años acerca de estudios experimentales que evalúan el uso de probióticos y su efecto, sobre los perfiles glucémico y/o lipídico, en pacientes adultos con Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2), en tratamiento con drogas antidiabéticas y/o insulina. Fueron excluidos aquellos artículos que no definieron el diagnóstico de DMT2 o este fuese definido por autorrelato, que no especificaron datos sobre el tipo de droga antidiabética en el tratamiento y que incluyeran mujeres embarazadas con DMT2. **Métodos:** En una primera etapa se buscó y analizó la información disponible, utilizando bases de datos como Pubmed, Cochrane, Scielo, y Lilacs, filtrando los artículos por título, resumen y eliminando los duplicados. En una segunda etapa se definió que estudios se incluirán, analizándolos por texto completo. Estos procedimientos se realizaron en duplas de investigadores independientes, obteniendo consenso en reuniones entre investigadores y el orientador. **Resultados:** Dos de los siete estudios analizados demostraron una reducción significativa de la glucemia con el uso de probióticos. Por otra parte, de los cinco estudios que analizaron la relación entre el uso de probióticos y el perfil lipídico, un estudio demostró una reducción significativa de los valores de triglicéridos y tres estudios demostraron un aumento significativo en los niveles de HDL colesterol. **Conclusiones:** en la presente revisión no se puede concluir que los probióticos tengan un potencial benéfico en el control de la hiperglucemia y la dislipemia en los pacientes con DMT2 debido al pequeño número de estudios y la heterogeneidad entre estos.

Palabras clave: Probióticos, diabetes mellitus tipo 2, adultos, glucemia, HbA1c, perfil lipídico.

INTRODUCCIÓN

El trabajo se realizó en el marco de una revisión de la bibliografía sobre el efecto de los probióticos y su impacto en los perfiles glucémico y lipídico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) no gestantes.

Se pretende actualizar la información disponible en distintas bases de datos hasta 2018, para poder generar nuevo conocimiento en nuestro medio, en el cual actualmente hay poca información acerca de este tema.

La prevalencia de DMT2 en Uruguay es de seis por ciento aproximadamente y no se presentan diferencias significativas entre hombres y mujeres (1).

El criterio utilizados para el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 según la ADA (American Diabetes Association 2017) son tener algunos de los siguientes niveles: glicemia en ayunas $\geq 1,26$ g/l (con un ayuno de 8 horas), glicemia $\geq 2,0$ g/l dos horas después de una carga de glucosa de 75 g durante la prueba oral de tolerancia a glucosa, hemoglobina glicosilada $\geq 6,5\%$ y síntomas de diabetes con glucemia casual $\geq 2,0$ g/l (2).

La DMT2 es un desorden metabólico de causa multifactorial que se caracteriza por hiperglucemia persistente o crónica relacionada a alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, que resulta de defectos en la secreción y/o en la acción periférica de la insulina. La fisiopatología de esta enfermedad se caracteriza por la asociación de la insulino-resistencia y la secreción compensatoria deficiente de insulina; predominando uno u otro pero siendo ambas condiciones necesarias. (3)

La baja sensibilidad a la insulina principalmente en el tejido adiposo visceral incrementa los ácidos grasos e inhibe la acción de la insulina en los tejidos insulino sensibles (tejido muscular, tejido adiposo e hígado) (4), (5).

Los factores de riesgo principales para el desarrollo de dicha enfermedad son: el sedentarismo y una alimentación no saludable (que resulta en obesidad/ sobrepeso). También un factor relevante es el síndrome metabólico o síndrome de insulino-resistencia, que está constituido por obesidad abdominal, intolerancia a la glucosa, dislipemia e hipertensión arterial. En los pacientes con mal control metabólico de su enfermedad suele haber un aumento de los triglicéridos plasmáticos con LDL-colesterol normal o elevado y disminución del HDL-colesterol (3).

En el tratamiento de esta patología existen dos pilares fundamentales como son los cambios en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico.

En cuanto a los cambios en el estilo de vida, éstos se refieren a la modificación de los hábitos dietarios, en donde se recomienda una dieta hipocalórica (entre 1000 y 1500 kilo calorías) e hipoglucémica dentro de las cuales las que tienen más evidencia son la dieta Dash, la dieta mediterránea y en base a vegetales. Las dietas deben tener un porcentaje de proteínas del 10 al 20% del total de las calorías, 35% de grasas totales priorizando el consumo de ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, 45% al 60% hidratos de carbono, se deben incluir frutas, verduras, cereales y legumbres. Además se recomienda realizar ejercicio físico aeróbico durante 150 minutos semanales, dejar de fumar y disminuir el consumo de alcohol (6).

Dentro del tratamiento farmacológico existen grupos de hipoglucemiantes orales como las sulfonilureas, tanto de primera como de segunda generación, las biguanidas como la metformina, los inhibidores de la glucosidasa y los potenciadores de incretinas como los inhibidores de la 4 dipeptidil peptidasa y los agonistas del receptor GLP-1. En cuanto a la insulino terapia debe de ser indicada en forma oportuna y efectiva, ayuda a disminuir las complicaciones crónicas, dentro de los tipos se encuentra la cristalina o regular, los análogos de acción rápida como el lispro, la de acción intermedia llamada NPH, y las insulinas de acción prolongada como la glargina o el detamir (2, 3, 6).

Inicialmente se debe comenzar con monoterapia, para esto la metformina es el fármaco de mayor prescripción para la DM2 por su seguridad, bajo costo, los beneficios en el perfil glucémico y en la reducción de la mortalidad cardiovascular y por su bajo riesgo de hipoglucemia (7), (8). Hay evidencia que demuestra que la metformina tiene como uno de los principales sitios de acción el intestino delgado (9), otros estudios en ratas (10-12) y humanos (13-15) sugieren que los cambios en la microbiota intestinal influyen en el efecto antidiabético de la metformina. Se sugiere que existe una relación entre la composición de la microbiota intestinal y enfermedades metabólicas como la obesidad y la diabetes (16).

Dentro de las funciones de la microbiota intestinal se incluyen la producción de vitaminas, síntesis de aminoácidos, de ácidos biliares y biotransformación. Juega un rol importante en el desarrollo del sistema inmune e impide la colonización intestinal por patógenos exógenos. Está involucrada en el desarrollo celular y tisular (17).

Se plantea la posibilidad que los probióticos cambian el microbioma intestinal y pueden jugar un rol positivo en el tratamiento de la DMT2 (18).

Los probióticos se definen como microorganismos vivos que cuando son administrados en dosis adecuadas tienen efectos benéficos sobre el hospedero (19). También los probióticos cumplen con la acción de protección de acuerdo con los criterios de Huchetson, los cuales consideran que: debe ser un habitante normal del intestino, tener un tiempo corto de reproducción, ser capaz de producir compuestos antimicrobianos y ser estable durante el proceso de producción, comercialización y distribución para que pueda llegar vivo al intestino (20). El efecto protector de estos microorganismos se realiza mediante dos mecanismos: el antagonismo que impide la multiplicación de los patógenos y la producción de toxinas que imposibilitan su acción patogénica (21).

Con el objetivo de obtener evidencia acerca de los beneficios de los probióticos en ésta revisión bibliográfica nos enfocamos en los perfiles glucémicos y lipídicos debido a que éstos son indicadores cuantitativos del estado metabólico del paciente.

El perfil glucémico detecta tendencias glucémicas a partir de datos del paciente, se registran mediante el análisis de glucemia capilar o por monitorización continua de la glucosa; su utilidad radica en cuantificar la variabilidad glucémica y estratificar el riesgo de hipoglucemia. (22) El perfil lipídico es un estudio clínico que se utiliza para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de las enfermedades metabólicas. Se suele solicitar el análisis de los niveles de triglicéridos, colesterol total, colesterol-HDL y colesterol-LDL (23). Los valores límites de LDL están entre 130 y 159 mg/dl; para colesterol total son 200-239 mg/dl; para triglicéridos son 150-199 mg/dl; y para el HDL son considerados los valores altos los mayores a 60 mg/dl. (3)

Se realizó una revisión bibliográfica de ensayos clínicos aleatorizados. Por revisión bibliográfica se entiende como “operación documental de recuperar un conjunto de documentos o referencias bibliográficas que se publican en el mundo sobre un tema, un autor, una publicación o un trabajo específico” (24), (25).

MARCO TEÓRICO

La DMT2 es la forma más prevalente de los tipos de diabetes (siendo casi el 90-95%) y es de origen multifactorial. Entre los principales factores de riesgo se destacan la obesidad y el sedentarismo. La prevalencia suele aumentar a partir de la cuarta década de vida de forma progresiva, pero en los últimos años se ha encontrado también un incremento en personas edades jóvenes, como ser niños. Los pacientes son diagnosticados tardíamente por la forma paucisintomático, lo cual empeora la situación debido a que se mantienen sin tratamiento durante varios años (6).

La presentación clínica típica de la diabetes se denomina síndrome diabético precoz, y consta de polidipsia, polifagia, poliuria, adelgazamiento y visión borrosa. Este conjunto de síntomas puede estar de forma completa o incompleta, e incluso el paciente puede no percatarse de los mismos, haciendo que muchas veces se subestimen los síntomas, y se dificulte el diagnóstico. Esto puede llevar a que el mismo termine siendo en el contexto de exámenes de rutina o en el contexto de complicaciones agudas o crónicas de la enfermedad (26).

Una de las complicaciones agudas de la DMT2 más frecuentes es la cetoacidosis diabética (CAD). La CAD se da cuando las concentraciones de insulina son muy bajas, ya sea porque se ha administrado en forma inadecuada la insulina o porque ha aumentado las necesidades de forma importante. Esta constituye la cuarta parte de la forma de inicio en niños y adolescentes.(3), (6), (26).

También se pueden generar complicaciones crónicas como ser microangiopatía, macroangiopatía y mixta. Dentro de la microangiopatía se encuentran la retinopatía diabética, nefropatía y la neuropatía. En la macroangiopatía se presentan la enfermedad coronaria, enfermedad isquémica cerebral y enfermedad vascular periférica. El pie diabético se considera una complicación crónica mixta (6).

La DMT2 es considerada un factor de riesgo cardiovascular independiente. Los pacientes diabéticos tipo 2 presentan un 70% de sus muertes debido a enfermedad cardiovascular, y tienen una prevalencia de 2 a 4 veces mayor de infarto de miocardio que en la población general. Este hecho se explica principalmente por el potencial aterogénico que se genera vinculado al estado de dislipemia (26).

La resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo en la DMT2 favorecen un mayor aporte de ácidos grasos hacia el hígado, con un importante aumento de la síntesis hepática de triglicéridos. La

dislipemia diabética tiene como consecuencia una trigliceridemia con lipemia postprandial alterada, con un aumento de partículas residuales de quilomicrones y VLDL, disminución de la concentración plasmática de HDL y niveles normales o elevados de LDL colesterol (3).

Los pacientes diabéticos suelen ser dislipémicos a pesar de tener un buen control de la enfermedad. (6) Dado la importancia de este hecho decidimos valorar los perfiles lipídicos y no solo quedarnos con los perfiles glucémicos como único marcador de disfunciones metabólicas en el paciente con DMT2.

Varias estrategias terapéuticas se han intentado probar en esta enfermedad, con el fin de evitar las complicaciones y lograr un buen control metabólico. Se denomina buen control metabólico en el tratamiento de la DMT2 cuando se logra alcanzar los siguientes niveles de: hemoglobina glicosilada menor de 7 % (en pacientes jóvenes se puede intentar lograr llegar a 6,5%), glucemia en ayuno menor de 130 mg/dl, glucemia posprandial inferiores a 180 mg/dl; y también evitando en lo posible el desarrollo de hipoglicemia y ganancia de peso. Con éste control se intenta minimizar las repercusiones micro y macroangiopáticas del paciente con DMT2 (6), (26).

Además de las recomendaciones terapéuticas de cambios de estilo de vida y terapia farmacológica en las últimas décadas se han investigado otros tratamientos posibles que ayuden a mejorar el control metabólico de la enfermedad. Una de estas posibilidades es el rol de la microbiota intestinal en el desarrollo de la DMT2 (27). Hay varios estudios que sugieren una relación directa entre un estado de disbiosis intestinal (alteración de la microbiota intestinal) y la incidencia de insulino resistencia, prediabetes y DMT2 (28-35).

La mejor manera de controlar el balance de la flora intestinal se logra mediante la utilización de probióticos (36) , ya que éstos pueden modificar la composición y la función de la microbiota intestinal (37).

En la patogenia de DMT2 se sugiere la presencia de inflamación de bajo grado a nivel intestinal causado por el estado de disbiosis antes mencionado (38). El uso de probióticos en modelos animales con DMT2 demostró disminuir los niveles de citoquinas inflamatorias a nivel inestinal, aumentar los niveles de GLP-1 que se producen en este órgano y mejorar la insulino resistencia (39).

Estudios en ratas albinas, con una duración de la investigación de aproximadamente un mes evidencian que los probióticos pueden ser capaces de prevenir el incremento del colesterol total, los triglicéridos y LDL e incrementan el nivel de HDL. Los efectos beneficiosos sobre el perfil

lipídico retrasan exitosamente la aparición de las complicaciones micro y macrovasculares de la DMT2. Las especies bacterianas utilizadas en estos estudios fueron *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (40), (41).

En otro estudio, se demostró que el probiótico L-casei es capaz de inhibir la producción de citoquinas proinflamatorias y de disminuir la concentración de glucosa plasmática en ratones no insulino dependientes (42). Además se ha visto que existe una mejoría en la sensibilidad de la insulina por la suplementación de L-casei, retrasando el inicio de la intolerancia a la glucosa, hiperglucemia, la dislipidemia en ratas con dieta inducida para diabetes (43).

Hay cuatro revisiones sistemáticas con meta-análisis que estudiaron la relación entre probióticos y la mejora de los parámetros metabólicos en pacientes con DMT2 (37), (44-46). Estas revisiones observaron que los probióticos tienen un efecto positivo sobre el control glucémico en la DMT2, pero no mostraron resultados concluyentes sobre la HbA1c. También fueron estudiados los cambios en el perfil lipídico en relación entre los probióticos en sólo dos revisiones (Referencias). Li y col. (2016) (45), mostró un aumento significativo en HDL colesterol con el uso de probióticos, pero no mostró diferencias significativas en los niveles de triglicéridos, colesterol total y LDL colesterol. Por otro lado, Hu y col. (2016) (37) refirió que en los estudios analizados existe una reducción significativa en los niveles de colesterol total, los triglicéridos y un aumento en los niveles de HDL, no encontraron diferencias significativas en los niveles de LDL colesterol. Mientras que revisiones que presentaron datos para ambos perfiles glucémicos y lipídicos mostraron resultados diferentes. En el estudio de Kasinzka y col. (2015) (47) no se observó que los probióticos determinen cambios en los niveles de glucemia, triglicéridos, LDL y HDL colesterol; pero si una reducción de los niveles de HbA1c de manera significativa. En cambio, en el estudio de Hsieh y col (2013) (36) se encontró una reducción significativa en los valores de glucemia en el grupo probiótico con respecto al grupo control; y un descenso significativo en los valores de triglicéridos, LDL colesterol y aumento en los valores de HDL colesterol.

La heterogeneidad del diseño de estudios (tamaño de la muestra, duración de la intervención, dosis y cepas utilizadas) dificulta la comparación de los trabajos que investigan la eficacia de los probióticos en la DMT2 en las revisiones. Por lo tanto amerita realizar una revisión bibliográfica del tema teniendo en cuenta su importancia y la implicancia que puede tener en la mejora del control metabólico y en los desenlaces de la DMT2.

OBJETIVO GENERAL

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica de los efectos del uso de probióticos por individuos adultos diabéticos tipo 2 en tratamiento con drogas antidiabéticas y/o insulina sobre los perfiles glucémico y lipídico.

Objetivos específicos:

- Evaluar el efecto del uso continuo de probióticos sobre los perfiles lipídicos y glucémicos de pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Actualizar la información disponible sobre el tema hasta Mayo del año 2018.

METODOLOGÍA

Búsqueda de artículos

Se realizó la búsqueda guiada en base a una pregunta PICOS (participantes, intervención, comparación, desenlace y diseño de estudio). Se usaron las siguientes bases electrónicas para la búsqueda: Pubmed, Cochrane, Scielo, y Lilacs en el período de los últimos cinco años. Una combinación de palabras claves y términos MESH fueron utilizados y adaptados para cada base de datos. En PubMed, por ejemplo, las palabras y términos de búsqueda fueron: ("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR "type 2 diabetics"[All Fields] OR "hyperglycemia"[All Fields]) AND ("probiotics"[MeSH Terms] OR "probiotics"[All Fields] OR "microbiota"[All Fields] OR "lactobacillus"[All Fields] OR "gut"[All Fields] OR "bacteria"[All Fields]) AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[All Fields] OR "cohort"[All Fields]) AND ("adult"[All Fields] OR "adults"[All Fields] OR "mature"[All Fields]). Las búsquedas fueron desarrolladas en el idioma inglés. Los resultados de la búsqueda fueron organizados y los duplicados excluidos mediante el uso de un programa referenciador (Mendeley).

Selección de estudios

Los criterios de elegibilidad de los estudios fueron: a) desarrollarse en individuos adultos con diabetes tipo 2 en tratamiento con drogas antidiabéticas; b) incluir medidas de los perfiles glucémico y lipídico; c) ser estudios de diseño experimental y observacional; d) presentar datos del efecto del uso de probióticos en los perfiles glucémico y/o lipídico. Se excluyeron aquellos estudios que: a) no definen el diagnóstico realizado de diabetes tipo 2 o este sea por auto-relato; b) no presenten datos del tipo de droga antidiabética en el tratamiento; c) los individuos sean mujeres embarazadas con diabetes tipo 2. Se incluyeron estudios que solo estuvieran escritos en idioma Inglés y Español.

La primera etapa de selección de los artículos para la inclusión, se realizó filtrándolos por su título y resumen en base a los criterios preestablecidos. Posteriormente, se analizaron los artículos en su texto completo y fueron considerados como incluidos conforme a los criterios de inclusión y exclusión preestablecidos. Este proceso fue realizado entre pares de investigadores independientes y se obtuvo un consenso para la inclusión de dichos artículos.

Extracción de datos

La recolección de datos de los estudios se realizó a través de un planilla estandarizado, priorizando las características del estudio y participantes, desenlace, droga de tratamiento, probióticos utilizados y resultados del estudio.

El trabajo fue desarrollado en el departamento de Medicina Preventiva y Social, Facultad de Medicina, Universidad de la República durante el periodo de Abril-Octubre de 2018.

RESULTADOS

Selección de estudios

Establecidos los objetivos y la metodología de la búsqueda, se realizó una amplia búsqueda en las bases de datos o PubMed, Lilacs, Scielo y Cochrane donde se obtuvieron un total de 372 artículos que respondían a los criterios de búsqueda utilizados. Posteriormente, se eliminaron los artículos duplicados que fueron obtenidos en las bases de datos anteriormente descritas, resultando entonces un total de 273 artículos.

En la primera etapa de selección por título y resumen se encontraron 39 estudios, excluyéndose 234 en base a criterios de inclusión y exclusión preestablecidos (Figura 1). Posteriormente, se filtraron artículos por la lectura del texto completo, en donde finalmente, se tomaron en cuenta 7 estudios (48-54). Todos estos estudios fueron ensayos clínicos aleatorizados, no encontramos con los criterios establecidos estudios de tipo cohorte. Dentro de estos siete estudios, cuatro cumplen con todos los criterios de inclusión y exclusión que propusimos al inicio de la revisión. Estos estudios eran los realizados por Kobyliak y col. (48), Raygan y col. (49), Shakeri y col. (50) y Tajadadi-Ebrahimi y col. (51). Los otros tres estudios son: Howe y col. (52), Mobini y col (53), que no especifican el método diagnóstico de DMT2 y Raygan y col (54) que y no especifica la utilización drogas antidiabéticas en sus pacientes.

Así mismo para esta revisión se tomaron en cuenta los resultados de los siete estudios, ya que, si bien no cuentan con todos los criterios de inclusión o exclusión, la metodología, las poblaciones objetivo y sus resultados son aceptables para analizar y nos parece que enriquece el análisis de esta revisión.

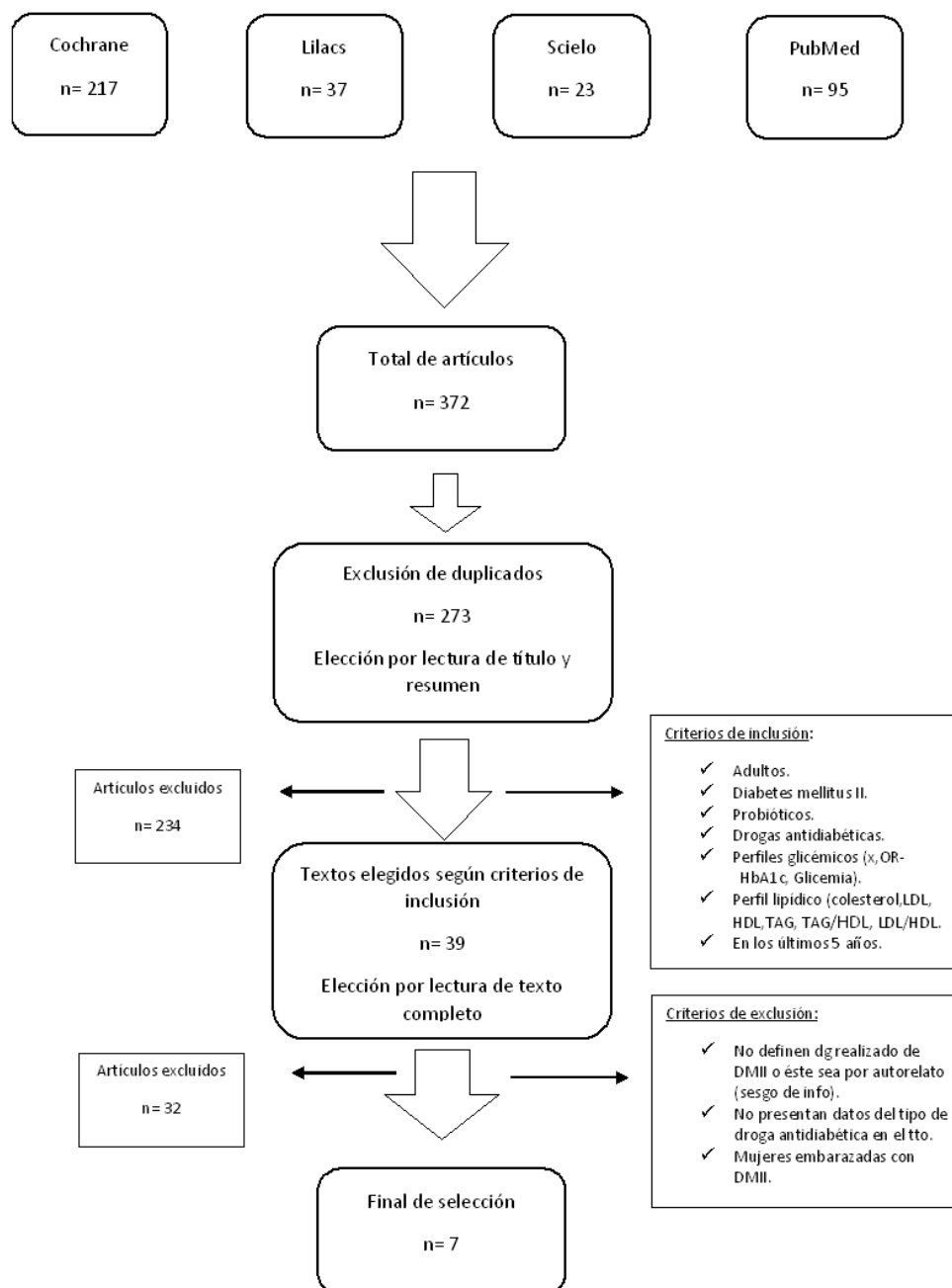
Características de los estudios incluidos

Los 7 ensayos clínicos aleatorizados incluidos en esta revisión (48-54) contaban con un total de 365 participantes (192 probióticos y 173 control). Todos los estudios incluidos fueron aleatorizados correctamente ya que contaban con poblaciones similares y comparables al inicio de los mismos. Todos los ensayos clínicos que tomamos en cuenta para esta revisión fueron aleatorizados doble ciego.

De este total de ensayos clínicos 3 fueron realizados en el continente europeo, en los países de Suecia (53), Ucrania (48) y Dinamarca (52), mientras que el resto (4 estudios) fueron realizados en el continente asiático, siendo todos de Irán (51), (50), (49) y (54).

La tabla 1 muestra las características de los estudios incluidos.

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de estudios



Dentro de los 4 estudios que cumplen con todos los criterios establecidos (48-51), los pacientes utilizaban drogas antidiabéticas (Metformina, Sulfonilureas e Insulina) y no cambiaron su tratamiento durante el estudio. En los estudios nombrados todos los participantes recibieron una nutrición controlada, no existiendo diferencias entre grupos que consumieron probióticos y los grupos control. Las especies de probióticos variaron entre los estudios. Dos artículos (48),(49), utilizaron 2 o más especies de probióticos, destacando que el estudio de Kobyliak y col. (48) que utilizó un total de 14 probióticos en el estudio. Por otro lado, dos estudios (50), (51), utilizaron una sola especie bacteriana, ambas del género *Lactobacillus*. Los géneros bacterianos más utilizados fueron *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.

De los tres estudios que no especificaron el diagnóstico (52-54), dos aclaran la utilización drogas antidiabéticas (52), (53) (Metformina, sulfonilureas, insulina, agonistas GLP-1 e inhibidores DPP-4) y los pacientes de estos estudios no cambiaron su tratamiento durante los mismos. En los estudios nombrados todos los pacientes recibieron una nutrición controlada, no existiendo diferencias entre los grupos que consumieron probióticos y los grupos control. Las especies de probióticos variaron entre los mismos. Dos de los estudios utilizaron un solo tipo de especie bacteriana (52), (53) del género *Lactobacillus*, mientras que el restante (54) utilizó 2 especies bacterianas en sus probióticos de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.

Las dosis y las formas de administración de los probióticos variaron en los diferentes estudios, así como el tiempo de administración de los mismos. Es así que no encontramos un patrón común su administración, contamos con estudios que administran estos en forma de comprimidos (49), (54), en forma de leche fermentada (52), en suplementos en polvo o sachets (48) y en pan (50), (51). Solo un estudio no especifica la forma de administración de los probióticos (53). El tiempo de administración de estos productos varía en general de 8 (48),(50),(51) a 12 semanas (49), (52), (53), (54). Las dosis de los probióticos administrados se encuentra en la tabla 1.

Las formas de diagnóstico de diabetes y el tiempo de duración de esta enfermedad en los pacientes incluidos varió en cada estudio analizado. Los criterios utilizados para el diagnóstico de esta enfermedad fueron los criterios de la Organización mundial de la salud (51) y los criterios de la American Diabetes Association (ADA) (54), (49), (50), (51). Dos estudios (52), (53) no especifican los criterios diagnósticos.

Los tiempos en los que los pacientes incluidos fueron diagnosticados con la enfermedad variaron de 6 meses (48), (53) a 1 año (52). Cuatro estudios no informan acerca de estos tiempos (49), (50), (51), (54).

Tabla 1: Características de los estudios incluidos.

ARTICULOS	DISEÑO	ESPECIES PROBIÓTICOS	FORMA DE ADMINISTRACION/DOSES	DURACION DE INTERVENCION	EDAD, PARTICIPANTES	PERFIL GLICÉMICO	PERFIL LIPIDICO	DIAGNOSTICO DE DMT2	DROGAS ANTIDIABETICAS
Kobyliak y col. 2018 Ucrania	ECA	14 especies de los géneros <i>Lactobacillus</i> , <i>Lactococcus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Propionibacterium</i> , <i>Acetobacter</i>	Sachets diarios con 10mg de probióticos / <i>Lactobacillus</i> + <i>Lactococcus</i> (6×10^{10} UFC/g), <i>Bifidobacterium</i> (1×10^{10} /g), <i>Propionibacterium</i> (3×10^{10} /g), <i>Acetobacter</i> (1×10^9 /g)	8 semanas	Media de edad de 54.5 años. 53 participantes (probióticos n=31; control n=22)	Glucemia, HbA1c	ND	Según criterios de la Organización mundial de la Salud	Metformina, sulfonilureas, Insulina
Raygan y col. 2018 Irán	ECA	<i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i>	Capsulas por via oral / <i>Bifidobacterium bifidum</i> 2×10^9 , <i>Lactobacillus casei</i> 2×10^9 , <i>Lactobacillus acidophilus</i> 2×10^9 CFU/day	12 semanas	Pacientes de 40 a 85 años. 60 participantes (probióticos n=30; control n=30)	Glucemia	TG, CT, LDL, HDL	Según criterios ADA 2014	Drogas antidiabéticas orales, insulina
Shakeri y col. 2014 Irán	ECA	<i>Lactobacillus sporogenes</i>	120mg de pan con probióticos / 1×10^8 CFU/g	8 semanas	Media de edad de 52.5 años. 52 participantes (probióticos n=26; control n=26)	Glucemia	TG, CT, LDL, HDL	Según criterios ADA 2014	Metformina y glibenclamida
Tajadadi-Ebrahimi y col. 2014 Irán	ECA	<i>Lactobacillus sporogenes</i>	120mg de pan con probióticos / 1×10^8 CFU/g	8 semanas	Media de edad de 52.5 años. 54 participantes (probióticos n=27; control n=27)	Glucemia	ND	Según criterios ADA 2014	Metformina y glibenclamida
Howe y col. 2015. Dinamarca	ECA	<i>Lactobacillus helveticus</i>	300 ml de leche fermentada al día / No define dosis	12 semanas	Media de 59.5 años. 41 participantes (probióticos n=23; control n=18)	Glucemia, HbA1c	TG, CT, LDL, HDL	ND	Metformina y sulfonilureas
Mobini y col. 2016 Suecia	ECA	<i>Lactobacillus reuteri</i>	/ Dos grupos, dosis bajas 10×10^8 UFC; dosis altas 10×10^{10} UFC.	12 semanas	Media de 65.5 años-45 participantes (probióticos n=15; control n= 15; simbióticos n=15)	Glucemia, HbA1c	TG, CT, LDL, HDL	ND	Metformina, Sulfonilureas, insulina, agonistas GLP-1, inhibidores DPP-4
Raygan 2018 y col. 2018. Irán	ECA	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i> and <i>Lactobacillus fermentum</i>	Comprimidos por via oral / 1×10^8 UFC	12 semanas	Media de 69 años.	Glucemia	TG, CT, LDL, HDL	Según criterios ADA 2014	ND

Abreviaciones: ECA: Ensayo clínico aleatorizado; ND: No define; TG: Triglicéridos; CT: Colesterol total; ADA: American diabetes association; HbA1c: Hemoglobina glicosilada. UFC: unidades formadoras de colonias.

Perfil glucémico

Se encontraron siete estudios que buscaron cambios en el perfil glicémico (48 - 54), mediante glucemia en el test de sangre en ayuno y sólo tres para la HbA1c (48),(52),(53) (Tabla 2). Sólo dos de los siete estudios (49), (52) demostraron la existencia de diferencias significativas en la glucemia. Ninguno de los artículos que buscaban probar el efecto de los probióticos sobre la HbA1c (48), (52), (53) mostró diferencias significativas en la misma entre los grupos control y probióticos

Howe y col. (52), intentó mostrar la relación entre el uso de probióticos administrado en forma de leche fermentada y los valores en el metabolismo de la glucosa, metabolismo lipídico y otros marcadores de riesgo cardiovascular con una duración de intervención de 12 semanas. Fue un ensayo clínico randomizado doble ciego con placebo con una metodología factorial, y además del uso de probióticos se utilizaba otro fármaco: esomeprazol, para valorar qué influencia tiene este en los factores antes descritos. Cabe aclarar que los valores p que describe este estudio, están ajustados para el esomeprazol, así como para la edad y los valores base, evitando estas variables confusoras. Este estudio mostró una diferencia significativa en los valores de glucemia en el grupo post intervención con probióticos en comparación con el grupo placebo ($p_{adj}=0.022$), no existiendo interacción entre el consumo de probióticos y el esomeprazol ($p=0.87$). No existieron diferencias significativas en los valores de HbA1c post intervención con probióticos en comparación al grupo placebo ($p=0.740$).

El estudio de Raygan y col. (49) buscaba mostrar los efectos de la suplementación de probióticos en parametros metabolicos de los pacientes con DMT2 y enfermedad coronaria, la intervención duró 12 semanas. Fue un ensayo clínico randomizado doble ciego con utilización de placebo. Los resultados (valores p) fueron ajustados para los valores base, las variables bioquímicas, la edad y el índice de masa corporal. Este estudio informó que la administración de probióticos disminuye significativamente los valores de glicemia ($p= 0.005$) en comparación con el grupo placebo. No se utilizó la HbA1c.

Kobyliak y col. (48) tenía como objetivo determinar el efecto de la administración de probióticos en pacientes con DMT2; la intervención duró 8 semanas. Fue un ensayo clínico aleatorizado doble ciego con uso de placebo. Este estudio no mostró diferencias significativas en los valores de glicemia entre el grupo que utilizaba probióticos y el grupo placebo ($p=0.878$) ni en los valores de HbA1c ($p=0.367$).

Shakeri y col. (50) buscaron la asociación entre la administración de simbióticos (combinación de probióticos y prebióticos) y probióticos en los valores de glicemia y perfil lipídico en pacientes con DMT2; la intervención fue por 8 semanas. Fue un ensayo clínico aleatorizado doble ciego

con uso de placebo. No hubieron diferencias significativas entre el consumo de probióticos y el descenso de la glucemia en comparación con el grupo control ($p>0.05$); tampoco hubieron diferencias entre el grupo que consumió simbióticos en comparación con el grupo control ($p=0.60$). No utilizó HbA1c.

El estudio de Tajadadi-Ebrahimi (51) buscaba mostrar la asociación entre el consumo de pan con simbióticos y pan con probióticos en distintos parámetros metabólicos en pacientes con DMT2; el tiempo de intervención fue de 8 semanas. Fue un ensayo clínico aleatorizado doble ciego con uso de placebo; se hicieron tres grupos, grupo con consumo de pan con simbióticos, grupo con consumo de probióticos y grupo control. No existieron diferencias significativas entre el grupo probiótico y el grupo control en los valores de glucemia ($p>0.05$); no contamos con los valores ajustados para el grupo probiótico en comparación al grupo control. El grupo simbiótico tampoco mostró diferencia significativa en cuanto a los valores crudos ($p=0.75$); sin embargo, cuando se realizaron los valores ajustados para los valores base, el grupo simbiótico mostró una reducción significativa de los niveles de glucemia en comparación al grupo control ($p=0.05$). De cualquier forma, en nuestra revisión, no tomamos los resultados de los grupos simbióticos, ya que nos centramos única y exclusivamente en la relación de los probióticos en los valores de glucemia y perfil lipídico. Este estudio no incluyó como variable a la HbA1c.

Mobini y col (53) intentó mostrar la relación entre los probióticos (*Lactobacillus reuteri*) y parametros metabolicos en los pacientes con DMT2; el tiempo de intervención fue de 12 semanas. Fue un ensayo clinica aleatorizado doble ciego con utilización de placebo, probióticos a bajas dosis (10×10^8 a la 8 UFC) o a altas dosis (10×10^{10} a la 10 UFC), contando así con tres grupos. No se encontraron diferencias significativas entre la administración de *L. reuteri* independientemente de su dosis en comparación con el grupo placebo ($p<0.05$). Tampoco se encontraron diferencias entre los grupos en comparación con el grupo placebo en los valores de HbA1c ($p<0.05$).

El artículo de Raygan y col. (54), tenía como objetivo mostrar el efecto de los probióticos asociados a la suplementación de vitamina D en parametros metabolicos y de salud mental en pacientes con DMT2; la duración de la intervención con estos dos fármacos fue por 12 semanas. Fue un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, con placebo. Los valores registrados, no están ajustados para el uso de vitamina D, por lo que, consideramos que es una variable confusora que puede alterar el resultado final del estudio en relación a los objetivos que nosotros planteamos para nuestra revisión.

En cuanto a los resultados del estudio, no se encontraron diferencias significativas en los valores de glicemia entre el grupo probiótico más vitamina D y el grupo placebo ($p=0.51$). No se utilizaron valores de HbA1c en este estudio.

Perfil lipídico

Se encontraron cinco estudios que buscaron cambios en el perfil lipídico (49), (50), (52), (53), (54), todos buscaron cambios en triglicéridos, colesterol, LDL y HDL (Tabla 3).

Solamente uno de los cinco estudios demostró la existencia de diferencias significativas en los valores de los triglicéridos (50), y tres estudios (49), (50), (54) demostraron la existencia de diferencias significativas en el aumento de los valores de HDL. Mientras que ningún estudio demostró diferencias significativas en los valores de colesterol total ni LDL colesterol.

En cuanto al estudio de Raygan y col. (49), no demostró diferencias significativas en aumento o descenso de los valores en TG (valor $p=0.41$) CT (valor $p=0.28$) y LDL (valor $p=0.13$). Aun así Mostró una diferencia significativa en el aumento de HDL con un valor $p=0.04$ y una variación de 2.2 mg/dl entre el grupo probióticos comparado al grupo control. Estos valores estadísticos fueron ajustados a posibles variables de confusión mediante el test de Regresión Lineal Múltiple.

El estudio Shakeri y col. (50) demostró diferencias significativas en el descenso de los valores de triglicéridos, con un valor p menor a 0.005, entre el grupo probiótico y el grupo control. Además presentó diferencias significativas en el aumento de los valores de HDL entre los grupos, con un valor p menor a 0.05. No demostró diferencias significativas en cuanto a los valores de LDL y Colesterol con valores p mayores a 0.05. Este estudio comparó intervenciones en grupos con probióticos y simbióticos frente a un grupo control, se muestran valores p de un análisis estadístico utilizando el test ANOVA por tanto no contamos con valores p independientes en cada grupo y variable a estudiar.

En relación a los parámetros en el perfil lipídico en el estudio Raygan y col. (54); se encontraron diferencias significativas en los valores de HDL colesterol ($p=0.004$) comparando el grupo probiótico más vitamina D y el grupo placebo. No se observaron diferencias significativas en los valores de TG ($p=0.37$), CT ($p=0.43$) ni LDL colesterol ($p=0.33$). Estos valores no están ajustados para el uso de vitamina D ni para otro tipo de variables que puedan modificar los resultados del uso exclusivo de probióticos.

Howe y col. (52) en su artículo, presentó diferencias estadísticamente significativas en los valores de TG (valor $p=0.270$) CT (valor $p=0.835$) LDL colesterol (valor $p=0.851$) y HDL colesterol

(valor $p=0.092$). Estos valores fueron ajustados a variables de confusión como el uso de esomeprazol, edad y valores basales mediante el test de Regresión Lineal múltiple.

El estudio de Mobini y col. (53) no se observaron diferencias significativas con la adición de probióticos (*L. reuteri*) independientemente de sus dosis en los niveles de TG, CT, LDL colesterol y HDL colesterol ($p<0.05$).

Tabla 2: Resultados de los estudios incluidos para perfil glicémico.

Artículos	Grupo	Glucemia			HbA1c		
		Pre-intervención	Post-intervención	Valor p	Pre-intervención	Post-intervención	Valor p
<i>Kobyliak y col. 2018</i> <i>Ucrania</i>	Control	9.2 ± 0.75 (mmol/L)	9.47 ± 0.52 (mmol/L)	0.614 (ig)	8.31 ± 0.29 (%)	8.22 ± 0.10 (%)	0.383 (ig)
	Probióticos	8.68 ± 0.47 (mmol/L)	8.31 ± 0.42 (mmol/L)	0.384 (ig) 0.878 (eg)	8.4 ± 0.22 (%)	8.17 ± 1.26 (%)	0.068 (ig) 0.367 (eg)
<i>Raygan y col. 2018</i> <i>Irán</i>	Control	128.8 ± 47.2 (mg/dL)	138.2 ± 33.5 (mg/dL)				
	Probióticos	133.8 ± 43.6 (mg/dL)	120.6 ± 38.7 (mg/dL)	0.005 (eg) (adj)			
<i>Shakeri y col. 2014</i> <i>Irán</i>	Control	168.1 ± 78.9 (mg/dL)	168.4 ± 86.1 (mg/dL)				
	Probióticos	129.7 ± 37.0 (mg/dL)	123.7 ± 38.9 (mg/dL)	>0.05 (eg)			
<i>Tajadadi-Ebrahimi y col. 2014</i> <i>Irán</i>	Control	169.9 ± 77.9 (mg/dL)	170.1 ± 71.6 (mg/dL)				
	Probióticos	130.3 ± 39.2 (mg/dL)	126.6 ± 39.9 (mg/dL)	>0.05 (eg)			
<i>Howe y col. 2015.</i> <i>Dinamarca</i>	Control	9.1 ± 3.5 (mmol/l)	9.9 ± 4.8 (mmol/l)		7,3±0,6 %	7,7 ± 0,9 %	
	Probióticos	8.0 ± 2.0 (mmol/l)	7.9 ± 2.6 (mmol/l)	0.022 (eg) (adj)	6,8 ± 0,5 %	7,1 ± 0,6 %	0.740 (eg)
<i>Mobini y col. 2016</i> <i>Suecia</i>	Control	11.9 ± 3.7 (mmol/L)	11.9 ± 3.0 (mmol/L)	>0.05 (ig)	7.7 ± 0.5 (%)	7.7 ± 0.6 (%)	>0.05 (ig)
	Probióticos (L. reuteri high 1 x 10 ¹⁰ UFC)	13.9 ± 4.3 (mmol/L)	12.3 ± 2.7 (mmol/L)	>0.05 (ig)	8.1 ± 0.7 (%)	8.2 ± 1.0 (%)	>0.05 (ig)
<i>Raygan 2018 y col. 2018.</i> <i>Irán</i>	Control	126.8 ± 34.6 (mg/dL)	124.3 ± 34.8 (mg/dL)				
	Probióticos + Vitamina D	121.3 ± 49 (mg/dL)	114.9 ± 49.6 (mg/dL)	0.51 (eg)			

Abreviaciones: Ig: intragrupo; eg: entre grupos; adj: ajustado.

Tabla 2: Resultados de los estudios incluidos para perfil lipídico.

Artículos	Grupo	Triglicéridos			Colesterol total		
		Pre-intervención	Post-intervención	Valor p	Pre-intervención	Post-intervención	Valor p
Raygan y col. 2018 Irán	Control	146.2 ± 67.4 (mg/dL)	152.4 ± 66.9 (mg/dL)		143.5 ± 30.5 (mg/dL)	146.3 ± 34.0 (mg/dL)	
	Probióticos	139.0 ± 61.3 (mg/dL)	140.2 ± 64.9 (mg/dL)	0.41 (eg) (adj)	149.7 ± 26.6 (mg/dL)	144.6 ± 27.2 (mg/dL)	0.28 (eg) (adj)
Shakeriy col. 2014 Irán	Control	144.6 ± 67.0 (mg/dL)	177.6 ± 87.9 (mg/L)		179.4 ± 98.3 (mg/dL)	179.1 ± 35.3 (mg/dL)	
	Probióticos	148.7 ± 68.4 (mg/dL)	117.1 ± 50.8 (mg/dL)	<0.05 (eg)	170.4 ± 38.0 (mg/dL)	154.4 ± 30.5 (mg/dL)	>0.05 (eg)
Howe y col. 2015. Dinamarca	Control	1,4 ± 2.2 mmol/l	1,8 ± 1,5 mmol/l		3,8 ± 0,9 mmol/l	4,1 ± 1,1 mmol/l	
	Probióticos	1,4 ± 0.7 mmol/l	1,4 ± 1,3 mmol/l	0.270 (eg) (adj)	3,6 ± 0,7 mmol/l	3,9 ± 1.0 mmol/l	0.835 (eg) (adj)
Mobini y col. 2016 Suecia	Control	2.1 ± 1.6 (mmol/L)	2.0 ± 1.3 (mmol/L)	>0.05 (ig)	4.3 ± 1.0 (mmol/L)	4.4 ± 0.9 (mmol/L)	>0.05 (ig)
	Probióticos (L. reuteri high 1 x 10 ¹⁰ UFC)	1.8 ± 0.9 (mmol/L)	1.5 ± 0.7 (mmol/L)	>0.05 (ig)	4.2 ± 0.8 (mmol/L)	4.2 ± 1.0 (mmol/L)	>0.05 (ig)
Raygan 2018 y col. 2018. Irán	Control	153.5 ± 65.4 (mg/dL)	153.6 ± 61.6 (mg/dL)		146.7 ± 29.1 (mg/dL)	146.9 ± 33.9 (mg/dL)	
	Probióticos + Vitamina	149.2 ± 92.3 (mg/dL)	137.4 ± 61.5 (mg/dL)	0.37 (eg)	138.8 ± 41.7 (mg/dL)	144.2 ± 35.3 (mg/dL)	0.43 (eg)
Artículos	Grupo	Pre-intervención	Post-intervención	Valor p	Pre-intervención	Post-intervención	Valor p
Raygan y col. 2018 Irán	Control	71.2 ± 26.4 (mg/dL)	73.0 ± 24.1 (mg/dL)		43.0 ± 7.2 (mg/dL)	42.8 ± 6.2 (mg/dL)	
	Probióticos	74.9 ± 22.0 (mg/dL)	68.1 ± 21.1 (mg/dL)	0.13 (eg) (adj)	46.8 ± 6.7 (mg/dL)	48.4 ± 7.4 (mg/dL)	0.04 (eg) (adj)
Shakeriy col. 2014 Irán	Control	104.9 ± 41.8 (mg/dL)	100.8 ± 30.7 (mg/dL)		45.8 ± 81 (mg/dL)	42.7 ± 7.7 (mg/dL)	
	Probióticos	97.5 ± 34.8 (mg/dL)	85.7 ± 26.2 (mg/dL)	>0.05 (eg)	43.1 ± 10.2 (mg/dL)	45.3 ± 10.5 (mg/dL)	<0.05 (eg)
Howe y col. 2015. Dinamarca	Control	1,8 ± 0,8 mmol/l	1,9 ± 0,8 mmol/l		1,1 ± 0,3 mmol/l	1,2 ± 0,3 mmol/l	
	Probióticos	1,7 ± 0,7 mmo/l	2,0 ± 0,8 mmol/l	0.851 (eg) (adj)	1,2 ± 0,3 mmol/l	1,1 ± 0,3 mmol/l	0.092 (eg) (adj)
Mobini y col. 2016 Suecia	Control	2.7 ± 0.7 (mmol/L)	2.6 ± 0.7 (mmol/L)	>0.05 (ig)	1.2 ± 0.3 (mmol/L)	1.2 ± 0.3 (mmol/L)	>0.05 (ig)
	Probióticos (L. reuteri high 1 x 10 ¹⁰ UFC)	2.6 ± 0.6 (mmol/L)	2.7 ± 0.9 (mmol/L)	>0.05 (ig)	1.2 ± 0.3 (mmol/L)	1.2 ± 0.3 (mmol/L)	>0.05 (ig)
Raygan 2018 y col. 2018. Irán	Control	72.6 ± 18.7 (mg/dL)	73.3 ± 23.9 (mg/dL)		43.4 ± 8.2 (mg/dL)	42.8 ± 7.4 (mg/dL)	
	Probióticos + Vitamina D	68.1 ± 29.1 (mg/dL)	73.5 ± 28.2 (mg/dL)	0.33 (eg)	40.9 ± 8.2 (mg/dL)	43.2 ± 8.2 (mg/dL)	0.004 (eg)

Abreviaciones: Ig: intragrupo eg: entre grupos; adj: valores ajustados para variables confusoras.

DISCUSION

Estudios previos demostraron efectos beneficiosos de los probióticos sobre el metabolismo de la glucosa en modelos animales (roedores) y humanos. (37), (44 – 46). Sin embargo, otros estudios muestran que no tiene beneficio sobre la glucemia (47) y la Hb1ac (37), (44 – 46). En los resultados de ésta revisión sobre uso de probióticos sobre el perfil glicémico de los pacientes diabéticos se observaron resultados variables en estudios de ensayos clínicos randomizados, predominando que, no existiría una relación entre el consumo de probióticos y los descensos de los valores de glucemia. Solamente dos artículos (49), (52) encontraron que el consumo continuo de probióticos determina un descenso significativo en los valores de glucemia. De estos estudios Raygan y col. (49) centró su estudio en pacientes diabéticos con enfermedad coronaria conocida, por lo que la población objetivo es muy reducida. El otro estudio Howe y col. (52) no refería dentro del estudio como realizaron diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 a los participantes del mismo, sino que este era por auto relato, algo que podría confundir los resultados finales.

Los cambios en el perfil glucémico es un factor sumamente relevante, ya que el estado de hiperglucemia mantenida en la diabetes da lugar a la mayoría de las complicaciones crónicas de esta patología. Por tanto saber la utilidad de un producto sobre la reducción de los niveles de glucemia mejoraría la calidad de vida de los pacientes diabéticos porque estos tendrían menos complicaciones a largo plazo. Los probióticos no demostraron en los estudios tener una utilidad absoluta en el manejo de la hiperglucemia de los pacientes diabéticos, de cualquier forma, tampoco podemos decir que no pudiesen ser útiles, ya que dos estudios muestran que esta reducción puede existir, por lo que se necesita profundizar en este ámbito con mayor cantidad de estudios. Con respecto a los resultados de los valores en la Hb1ac se evidencian a partir de los pasados 120 días, siendo los estudios exiguos en tiempo para demostrar dicho cambio, con lo que se necesitan estudios que superen las 12 semanas para valorar adecuadamente los resultados.

Por otra parte, con respecto a los resultados obtenidos en cuanto al uso de probióticos y la modificación del perfil lipídico, tres artículos (49), (50), (54) mostraron un aumento significativo en los valores de HDL colesterol con el uso de probióticos de los cinco que analizaban este perfil (49), (50), (52), (53), (54). Como mencionamos anteriormente, en el estudio de Raygan y col. (49) la población se limita a pacientes diabéticos con enfermedad coronaria. En el estudio de Shakeri y col. (50), el análisis estadístico de este estudio se basaba principalmente en demostrar los beneficios de los alimentos sinbióticos en el perfil lipídico, los valores de comparación entre el grupo probióticos y el grupo control no son independientes del uso de sinbióticos, por lo que

puede alterar la veracidad de los resultados si solo queremos obtener cuanto modifican los probióticos el perfil lipídico. Por último, el estudio de Raygan y col. (54), utilizaba una terapia combinada de probióticos y vitamina D en los pacientes intervenidos y se los comparaba con el grupo control, no sabiendo cuánto influye el uso de vitamina D en los resultados finales del mismo.

El control de la dislipemia en los pacientes diabéticos es algo fundamental para el buen control metabólico, por lo que la mejora en los valores del perfil lipídico siempre deben ser tomados en cuenta para evaluar a aquellos que presenten esta patología. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en los pacientes diabéticos, y la dislipemia es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de esta, por lo que conocer si un fármaco (en este caso los probióticos) puedan ser útiles en el manejo de la dislipemia toma gran relevancia. Los probióticos podrían ser útiles para lograr elevar los valores de HDL colesterol. Individuos con valores elevados de HDL tienen un menor riesgo de padecer un evento cardiovascular debido a su función protectora y fuertemente asociada a la disminución de la enfermedad aterosclerótica, dato relevante al conocer que los pacientes diabéticos suelen padecer dislipemia independientemente de alcanzar un buen control metabólico (55).

Creemos que la heterogeneidad de los resultados entre los estudios podría deberse al estado del paciente (edad, peso, tiempo de la enfermedad) y también al número de los participantes en cada estudio, un aproximado de 30 personas en el grupo control y 30 personas en el grupo placebo lo que hace a la muestra muy pequeña, con una media de edad comparable entre grupos de aproximadamente 52 años, si bien se destaca el estudio Raygan y col. (2018) (49) donde los participantes van desde los 40 años hasta los 85 años. Además otro factor en la heterogeneidad de los resultados es la variación en las especies bacterianas ya que en algunos estudios se usaron *Lactobacillus sporogenes* solamente (50), (51) y en otros estudios sumaron más especies bacterianas como las Bifidobacteria (48), (49). (54). En cuanto a las dosis y formas de administración fueron diferentes, se administraron los probióticos en pan, leche fermentada y comprimidos donde fueron procesados en diferentes lugares de elaboración por lo que este factor podría eventualmente influir en los resultados finales. Conjuntamente el tratamiento previo de los participantes antes de los ECA podría ser además otra fuente de variación en los mecanismos de acción de los probióticos. En dos de los estudios (49), (52) los resultados estaban ajustados a posibles variables de confusión por lo se deberían de ajustar los siete para un análisis más preciso.

Por último cuatro estudios se dieron en el continente asiático (Irán) (49), (50), (51), (54) por lo que es poco comparable a nuestra población, a diferencia de los tres europeos donde la dieta mediterránea y el estilo de vida es más extrapolable a nuestra población.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

En esta revisión se analizó los beneficios del uso de probióticos en los perfiles glucémicos y lipídicos de pacientes con DMT2, evaluando su uso como parte del tratamiento de esta enfermedad. La importancia de un buen control metabólico en la DMT2 implica la disminución de las complicaciones agudas y crónicas que causa el progreso de ésta enfermedad sin su adecuado tratamiento. El control en el perfil glucémico conlleva a la disminución en las complicaciones micro y macroangiopáticas; en el perfil lipídico la disminución de los eventos cardiovasculares siendo éstos la principal causa de muerte en estos pacientes.

En conclusión en la presente revisión no se pudo demostrar que los probióticos tengan un potencial benéfico en el control de la hiperglucemia y la dislipemia en los pacientes con DMT2. Si bien se demostró diferencias significativas en el aumento del HDL en algunos de los estudios, los resultados obtenidos en ésta revisión no fueron concluyentes.

Se debe seguir profundizando en éste tema de investigación prestando gran atención en optimizar las variables que pueden distorsionar los resultados finales como lo son el tiempo de la investigación, debiendo ser la administración de probióticos de forma prolongada, ser homogéneo el número de participantes en las investigaciones, con similares dosis y géneros bacterianos administrados. Además sería adecuado el seguimiento de los pacientes en estudio luego de la intervención con probióticos para evaluar la persistencia en los cambios de los perfiles evaluados.

Como reflexión final, se debe destacar que no existen estudios realizados en el continente americano. La existencia de investigaciones en la región sería de gran aporte para obtener resultados que ayuden a la obtención de conclusiones acerca de este tema y de ésta forma éstos sean extrapolables a nuestra población, ya que una de las diferencias que existen entre la población donde se realizaron estas investigaciones con la de nuestro continente, es la dieta. Siendo los hábitos alimentarios uno de los pilares principales en el tratamiento de la DMT2.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ministerio de Salud Pública Uruguay. (2013). 2 a Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades No Transmisibles. Retrieved from http://www.who.int/chp/steps/2DA_ENCUESTA_NACIONAL_final_WEB22.pdf?ua=1
2. American Diabetes Association (ADA). (2017). Standard of medical care in diabetes - 2017. *Diabetes Care*, 40 (sup 1)(January), s4–s128. <https://doi.org/10.2337/dc17-S003>
3. Dra N. Artagaveytia, Dr. S. Bianchi , Dr. A. Cayota, Dra. S. Grille, Dra. D. Lens, Dra. C. Touriño. Temas de patología Médica, mecanismos y bases para el diagnóstico y tratamiento. Oficina de. Montevideo, Uruguay; 2017. 333-429 p.
4. Hong, H.-R., Ha, C.-D., Kong, J.-Y., Lee, S.-H., Song, M.-G., & Kang, H.-S. (2014). Roles of physical activity and cardiorespiratory fitness on sex difference in insulin resistance in late elementary years. *Journal of Exercise Nutrition and Biochemistry*, 18(4), 361–369. <http://doi.org/10.5717/jenb.2014.18.4.361>
5. Juhan-Vague I, Morange PE, A. M. (2002). The insulin resistance syndrome: implications for thrombosis and cardiovascular disease. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 32(5–6), 269–273.
6. Ciril Rozman Borstnar F cardellacha L. FARRERAS ROZMAN MEDICINA INTERNA. 18va ed. ELSEVIER, editor. España; 2016. 1824-1862 p
7. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. 2009 [cited 2018 Oct 5]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2606813/pdf/193.pdf>
8. Pernicova I, Korbonits M. Metformin-Mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2014;10(3):143–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2013.256>
9. Buse JB, DeFronzo RA, Rosenstock J, Kim T, Burns C, Skare S, et al. The primary glucose-lowering effect of metformin resides in the gut, not the circulation: Results from short-term pharmacokinetic and 12-week dose-ranging studies. *Diabetes Care*. 2016;39(2):198–205.
10. Shin NR, Lee JC, Lee HY, Kim MS, Whon TW, Lee MS, et al. An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut*. 2014;63(5):727–35.
11. Zhang X, Zhao Y, Xu J, Xue Z, Zhang M, Pang X, et al. Modulation of gut microbiota by berberine and metformin during the treatment of high-fat diet-induced obesity in rats. 2015 [cited 2018 Oct 5]; Available from: www.nature.com/scientificreports

12. Lee H, Ko G. Effect of Metformin on Metabolic Improvement and Gut Microbiota. *Appl Environ Microbiol* [Internet]. 2014 [cited 2018 Oct 5];80:5935–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.01357-14.aem.asm.org5935>
13. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergström G, Behre CJ, Fagerberg B, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013;498(7452):99–103.
14. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier E, Sunagawa S, et al. Disentangling the effects of type 2 diabetes and metformin on the human gut microbiota Europe PMC Funders Group. [cited 2018 Oct 5];10(7581):262–6. Available from: http://www.nature.com/authors/editorial_policies/license.html#terms
15. De La Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Corrales-Agudelo V, Velásquez-Mejía EP, Carmona JA, Abad JM, et al. Metformin is associated with higher relative abundance of mucin-degrading *akkermansia muciniphila* and several short-chain fatty acid-producing microbiota in the gut. *Diabetes Care*. 2017;40(1):54–62.
16. Larsen, N., Vogensen, F. K., Van Den Berg, F. W. J., Nielsen, D. S., Andreasen, A. S., Pedersen, B. K., ... Jakobsen, M. (2010). Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS ONE*, 5(2). <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0009085>
17. Rd, J. M. W., Souza, D., Rd, R., & Cyril, W. (2006). *Journal of Clinical Gastroenterology : Colonic Health : Fermentation and Short Chain Fatty Acids*, 40(3), 1–2.
18. Panwar, H., Rashmi, H. M., Batish, V. K., & Grover, S. (2013). Probiotics as potential biotherapeutics in the management of type 2 diabetes - prospects and perspectives. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 29(2), 103–112. <http://doi.org/10.1002/dmrr.2376>
19. Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., ... Sanders, M. E. (2014). Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 11(8), 506–514. <http://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>
20. Pardio VT, Krzysatof N, Waliszewski KN, Robledo G. Los probióticos y su futuro. *Arch Latinoam Nutr*1994;46(81):6-10
21. Penna FJ. Diarrea y probióticos. Simposio sobre utilidad de los probióticos en el manejo de las diarreas. *RevEnfer Infec Ped* 1998;XI(6):182.

22. Solá Izquierdo E. ¿De qué nos sirve evaluar las tendencias del perfil glucémico ambulatorio? *Av en Diabetol* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2018 Oct 5];30(5):121–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1134323014000635>
23. Verónica González Núñez. *Prácticas de Procesos Bioquímicos y Metabólicos* [Internet]. [cited 2018 Oct 5]. Available from: <http://ocw.usal.es/ciencias-biosanitarias/bioquimica-bioquimica-metabolica/contenidos/Curso. Bioquimica Metabolica/6. Practica de Estudio del Perfil Lipidico.pdf>
24. Gálvez Toro Alberto. *Enfermería Basada en la Evidencia. Como incorporar la investigación a la práctica de los cuidados*. Fundación Index, editor. Granada; 2001.
25. Day RA, Gastel B. Cómo escribir y publicar trabajos científicos. *Rev Cuba Salud Pública* [Internet]. 2008;34(3):1–3. Available from: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662008000300018&lng=es&nrm=iso&tlng=es
26. Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Dan L. Longo JL. *HARRISON principios de MEDICINA INTERNA*. 19va ed. Mc. Graw Hill, editor. España; 2016. 2392-2430 p.
27. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* [Internet]. 2007 [cited 2018 Oct 10];50(11):2374–83. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00125-007-0791-0.pdf>
28. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: An evolving relationship. *Gut*. 2014;63(9):1513–21.
29. Zhang X, Shen D, Fang Z, Jie Z, Qiu X, Zhang C, et al. Human Gut Microbiota Changes Reveal the Progression of Glucose Intolerance. *PLoS One* [Internet]. 2013 [cited 2018 Oct 10];8(8):71108. Available from: www.plosone.org
30. Yassour M, Lim MY, Yun HS, Tickle TL, Sung J, Song YM, et al. Sub-clinical detection of gut microbial biomarkers of obesity and type 2 diabetes. *Genome Med* [Internet]. 2016 [cited 2018 Oct 10];8(1). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4756455/pdf/13073_2016_Article_271.pdf
31. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2013 [cited 2018 Oct 10];110(22):9066–71. Available from: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1219451110

32. McCormack SE, Shaham O, McCarthy MA, Deik AA, Wang TJ, Gerszten RE, et al. Circulating branched-chain amino acid concentrations are associated with obesity and future insulin resistance in children and adolescents. *Pediatr Obes* [Internet]. 2013 [cited 2018 Oct 10];8(1):52–61. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3519972/pdf/nihms-393288.pdf>
33. Wang TJ, Larson MG, Vasani RS, Cheng S, Rhee EP, McCabe E, et al. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nat Med* [Internet]. 2011 [cited 2018 Oct 10];17(4):448–53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3126616/pdf/nihms-290471.pdf>
34. Egshatyan L V., Kashtanova DA, Popenko AS, Tkacheva ON, Tyakht A V., Alexeev DG, et al. Gut microbiota and diet in patients with different glucose tolerance. *Endocr Connect* [Internet]. 2015 [cited 2018 Oct 10]; Available from: <http://www.endocrineconnections.org>
35. Salamon D, Sroka-Oleksiak A, Kapusta P, Szopa M, Mrozińska S, Ludwig-Słomczyńska AH, et al. Characteristics of the gut microbiota in adult patients with type 1 and 2 diabetes based on the analysis of a fragment of 16S rRNA gene using next-generation sequencing. *Polish Arch Intern Med* [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 10]; Available from: http://pamw.pl/sites/default/files/221_Dr.Gosiewski.pdf
36. Hsieh FC, Lee CL, Chai CY, Chen WT, Lu YC, Wu CS. Oral administration of *Lactobacillus reuteri* GMNL-263 improves insulin resistance and ameliorates hepatic steatosis in high fructose-fed rats. *Nutr Metab* [Internet]. 2013 [cited 2018 Oct 10];10(1). Available from: <http://www.nutritionandmetabolism.com/content/10/1/35>
37. Hu Y, Zhou F, Yuan Y, Xu Y. Efectos del suplemento de probióticos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: metaanálisis de ensayos aleatorizados. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2017;(xx). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.11.036>
38. Sircana A, Framarin L, Leone N, Berrutti M, Castellino F, Parente R, et al. Altered Gut Microbiota in Type 2 Diabetes: Just a Coincidence? *Curr Diab Rep* [Internet]. 2018;18(10):98. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11892-018-1057-6>
39. Li X, Wang E, Yin B, Fang D, Chen P, Wang G, et al. Effects of *Lactobacillus casei* CCFM419 on insulin resistance and gut microbiota in type 2 diabetic mice. *Benef Microbes*. 2017;8(3):421–32.
40. El Khamisy AES. Effect of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus acidophilus* in diabetic rats The 5 th Arab and 2 nd International Annual Scientific Conference on : Le [Internet]. 2010 [cited 2018 Oct 10]; Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/ae95/0c75a3621b2c4ada0ddc03dfa7d827bf979a.pdf>

41. Yadav H, Jain S, Sinha PR. Oral administration of dahi containing probiotic *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* delayed the progression of streptozotocin-induced diabetes in rats. *J Dairy Res.* 2008;75(2):189–95.
42. Matsuzaki T, Yamazaki R, Hashimoto S, Yokokura T. Antidiabetic Effects of an Oral Administration of *Lactobacillus casei* in a Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM) Model using KK-Ay Mice. *Endocr J* [Internet]. 1997 [cited 2018 Oct 10];44(3):357–65. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj1993/44/3/44_3_357/_pdf/-char/en
43. Andreasen AS, Larsen N, Pedersen-skovsgaard T, Berg RMG, Møller K, Svendsen KD, et al. Effects of *Lactobacillus acidophilus* NCFM on insulin sensitivity and the systemic inflammatory response in human subjects *British Journal of Nutrition.* 2018;(2010):1831–8.
44. Ruan Y, Sun J, He J, Chen F, Chen R, Chen H. Effect of Probiotics on Glycemic Control : A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized , Controlled Trials. 2015;1–15.
45. Li C, Li X, Han H, Cui H, Peng M, Wang G, et al. Effect of probiotics on metabolic profiles in type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 [cited 2018 Oct 10];95(26):e4088. Available from: www.md-journal.com
46. Samah S, Ramasamy K, Lim SM, Neoh CF. Probiotics for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. 2016;
47. Kasinska MA, Drzewoski J. Effectiveness of probiotics in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn* [Internet]. 2015 [cited 2018 Oct 10];125(11):803–13. Available from: http://pamw.pl/sites/default/files/75_Drzewoski_75_ONLINE.pdf
- 48- Kobylak, N., Falalyeyeva, T., Mykhalchyshyn, G., Kyriienko, D., & Komissarenko, I. (2018). SC, (2010). Effecto of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients: randomized clinical trial. *Diebetes & MEtabolic Syndrome: Clinica Research & Reviews.* <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.04.015>
- 49- Raygan, F., Rezavandi, Z., Bahmani, F., & Ostadmohammadi, V. (2018). The effects of probiotic supplementation on metabolic status in type 2 diabetic patients with coronary heart disease. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 1–7. <https://doi.org/10.1186/s13098-018-0353-2>
- 50- Shakeri, H., Hadaegh, H., & Abedi, F. (2014). Consumption of Synbiotic Bread Decreases Triacylglycerol and VLDL Levels While Increasing HDL Levels in Serum from Patients with Type-2 Diabetes, (Cvd). <https://doi.org/10.1007/s11745-014-3901-z>
- 51- Tajadadi-Ebrahimi. (2014). Effects of Daily Consumption of Synbiotic Bread on Insulin Metabolism and Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein among Diabetic Patients : A

- Double-Blind , Randomized , Controlled Clinical Trial, 34–41.
<https://doi.org/10.1159/000365153>
- 52- 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, (1), 11–20. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0554>
- 53- Mobini, R., Tremaroli, V., Ståhlman, M., Karlsson, F., Levin, M., Sohlin, M., Jansson, A. (n.d.). Accepted Article.
- 54- Raygan, F., Ostadmohammadi, V., Bahmani, F., & Asemi, Z. (2018). PT. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.02.007>
- 55- Mauri, D. M., & Franco, M. (n.d.). ¿Tienen otras funciones las HDL? ¿Qué es el colesterol-HDL?, 4. Retrieved from www.almirall.es