



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE NUTRICIÓN

Suplementación con probióticos en adultos con diabetes mellitus tipo
2: una revisión sistemática

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

Licenciada en Nutrición

AUTORA:

Peche Untol, Rocio Anaceli (orcid.org/0000-0002-4697-2724)

ASESOR:

Dr. Diaz Ortega, Jorge Luis (orcid.org/0000-0002-6154-8913)

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Enfermedades no Transmisibles

LÍNEA DE RESPONSABILIDAD SOCIAL UNIVERSITARIA:

Promoción de la salud, nutrición y salud alimentaria

TRUJILLO – PERÚ

2021

Dedicatoria

El presente trabajo de investigación se lo dedico especialmente a Dios, por ser el inspirador y darnos la valentía para continuar en este proceso de obtener uno de los anhelos más deseados.

Y a mi madre , por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años, gracias a ella he logrado llegar hasta aquí, ser perseverante y cumplir todas mis metas propuestas.

Agradecimiento

Le agradezco a Dios por haberme guiado, acompañado a lo largo de mi carrera y por brindarme una vida llena de experiencias y felicidad.

Gracias a mi madre: Liduvina Untol , por ser el principal promotor de mis sueños, por confiar y creer en mí , por los consejos, valores y principios que me ha inculcado.

Agradezco también a los docentes de la Escuela de Nutrición de la Universidad César Vallejo, por haber compartido sus conocimientos a lo largo de la preparación de mi profesión, y de manera especial, al Dr. Díaz Ortega Jorge Luis, asesor de nuestro proyecto de investigación quien nos ha guiado durante todo este proceso con su paciencia, enseñanza, colaboración, amabilidad y su rectitud como docente.

Índice de contenidos

Carátula	
Dedicatoria.....	ii
Agradecimiento	iii
Índice de contenidos.....	iv
Índice de tablas	v
Índice de figuras.....	vii
Resumen	viii
Abstract.....	ix
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MARCO TEÓRICO.....	4
III. METODOLOGÍA	9
3.1 Tipo y diseño de investigación.....	9
3.2 Variables y operacionalización.....	9
3.3 Población, muestra y muestreo.....	10
3.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos:.....	11
3.5 Procedimientos	13
3.6 Método de análisis de datos	17
3.7 Aspectos éticos	18
IV. RESULTADOS.....	18
V. DISCUSIÓN.....	32
VI. CONCLUSIONES.....	36
VII. RECOMENDACIONES	37
REFERENCIAS:	37
ANEXOS	45

Índice de tablas

Tabla 1. Descripción de las características de los estudios incluidos en la revisión	22
Tabla 2. Resultados de los estudios y aportes a la pregunta de investigación, 2021	30

Índice de figuras

Figura 01. Diagrama de flujo de PRISMA 2020.....	19
Figura 2: Calidad metodológica evaluada mediante el instrumento “Cochrane risk of bias tool”.....	20

Resumen

La suplementación con Probióticos ha ido ganando una mayor importancia debido a que ayudan a modular la composición de la microbiota intestinal, disminuyendo la resistencia a la insulina y los procesos inflamatorios relacionados con el desarrollo de la Diabetes mellitus tipo 2 (DM2). El presente trabajo de revisión sistemática tuvo como objetivo analizar los estudios de la suplementación con probióticos y su influencia en la mejoría de los parámetros bioquímicos de glucosa plasmática en ayunas (GPA) y hemoglobina glicosilada (HbA1c) en adultos con DM2, la búsqueda en las bases de datos comprende desde el 01 de enero del 2015 hasta el 20 de junio del 2021, en bases de datos: Pubmed, Google académico, Science Direct y Scopus, mediante operadores booleanos en combinación con términos MeSH (Probiotics, Diabetes Mellitus Type 2, Diabetes Mellitus No insulin Dependent, y Adult). Se utilizó una herramienta de selección y elegibilidad de artículos de acuerdo a la metodología PICO, y además se evaluó la calidad metodológica mediante el instrumento "Cochrane risk of bias tool". En total se eligieron 11 ensayos clínicos. De estos se consideraron 11 ensayos para FBS y 7 para HbA1c. Como resultado, en 10 ensayos se vio un efecto positivo en los parámetros de GPS y sólo en 5 ensayos se vio una reducción significativa sobre HbA1c ($P \leq 0.05$). Concluyendo que, de acuerdo a la evidencia encontrada, la suplementación con probióticos tiene un efecto positivo sobre GPS, pero no tanto sobre HbA1c, debido a que en algunos estudios no se vio estadísticamente un efecto significativo, sin embargo, se necesita de más ensayos clínicos para ver su efecto.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2, glucosa, hemoglobina glicosilada, probióticos.

Abstract

Probiotic supplementation has been gaining greater importance because they help to modulate the composition of the intestinal microbiota, reducing insulin resistance and inflammatory processes related to the development of Type 2 Diabetes mellitus (DM2). The objective of this systematic review was to analyze the studies of probiotic supplementation and its influence on the improvement of the biochemical parameters of fasting plasma glucose (GPA) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) in adults with DM2. data ranges from January 1, 2015 to June 20, 2021, in databases: Pubmed, Academic Google, Science Direct and Scopus, using Boolean operators in combination with MeSH terms (Probiotics, Diabetes Mellitus Type 2, Diabetes Non-ninsulin Dependent Mellitus, Stable and Adult Diabetes Mellitus). A tool for the selection and eligibility of articles was used according to the PICO methodology, and the methodological quality was also assessed using the "Cochrane risk of bias tool" instrument. In total, 11 clinical trials were chosen. Of these, 11 assays for FBS and 7 for HbA1c will be considered. As a result, 10 trials saw a positive effect on GPS parameters and only 5 trials saw a significant reduction on HbA1c ($P \leq 0.05$). Concluding that, according to the evidence found, probiotic supplementation has a positive effect on GPS, but not so much on HbA1c, because in some studies a statistically significant effect was not seen, however, more clinical trials are needed to see its effect.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, glucose, glycosylated hemoglobin, probiotics.

I. INTRODUCCIÓN

Actualmente, hay un incremento gradual en la incidencia global de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La Organización Mundial de la Salud (OMS) refiere que mundialmente 346 millones de personas tienen diabetes, esta patología se puede considerar como la séptima causa de mortalidad para el año 2030, con un total de 438 millones de diabéticos.¹

Actualmente en promedio, el 8% de los adultos que viven en ciudades desarrolladas y más del 10% de habitantes que viven en países en vías de desarrollo son diagnosticados con DM2. Hoy en día, los países de China e India encabezan el ranking mundial de la prevalencia de DM2.²

En el Perú, esta enfermedad afecta aproximadamente al 7% de toda la población, con mayor influencia en la población mayor de 30 años de edad, estando más expuestos a complicaciones durante el tiempo de enfermedad que elevan los porcentajes de mortalidad. Los mecanismos y factores que desencadenan la DM2 han sido sujetos a intensas investigaciones y discusiones. Los factores genéticos, la ingesta alta de calorías y la inactividad física están bien establecidos como principales factores de riesgo para la DM2. Actualmente, estudios han investigado la importancia de nuevos factores como la microbiota intestinal (MI).³

Al nacer, el intestino es estéril y se coloniza de inmediato. La composición microbiana intestinal entre los seres humanos sanos es compleja y la distribución de microorganismos en todo el tracto gastrointestinal no es igual o uniforme. Muchos factores externos impactan en la composición de la microbiota, en especial la dieta, antibióticos, condiciones de higiene y parece que las enfermedades orgánicas pueden cambiar la composición y actividades del microbioma.⁴

El desequilibrio en la MI parece ser capaz de influir en el metabolismo del hospedador, por medio de la utilización de nutrientes y la producción de

metabolitos, estimulando la susceptibilidad a alteraciones metabólicas como resistencia a la insulina y síndrome metabólico. Las diferencias en la composición de la MI entre las personas con diabetes mellitus y sujetos de control plantean que la composición de la MI puede repercutir en la extracción de energía de la comida ingerida, inmunidad de las mucosas, permeabilidad intestinal e inflamación sistémica, como desencadenantes del desarrollo y aumento de la DM2 y sus complicaciones.⁵

Se considera que la administración de probióticos y prebióticos es uno de los enfoques más utilizados para modular el microbiota intestinal y, posteriormente, prevenir o retrasar la incidencia de diabetes. Esta posibilidad se demostró en un estudio en adultos suplementados con probióticos, mostrando beneficios al reducir la glucosa plasmática en ayuna y una disminución en la inflamación.⁶

Por tanto, los probióticos, en particular los lactobacilos y las bifidobacterias han surgido recientemente como una potencial vía terapéutica para la prevención y / o tratamiento de esta enfermedad.⁷

La Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) describe a los probióticos como "microorganismos vivos", que al ingerirse en las porciones necesarias otorgan un beneficio para la salud del anfitrión. Los géneros bacterianos más utilizados en las preparaciones probióticas son *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.⁸

Muchos ensayos clínicos que examinan los efectos de diferentes cepas de probióticos y sus formulaciones sobre diversos trastornos intestinales como diarrea, úlceras pépticas, inflamación del intestino, cáncer colorrectal y alergias, han mostrado una influencia positiva. Sin embargo, pocos estudios han investigado el papel de los probióticos en pacientes con diabetes. Con el crecimiento anual de la producción industrial de alimentos que contienen probióticos en todo el mundo, aumenta el interés por conocer los cambios en la microbiota intestinal como resultado de la ingestión de probióticos, esto podría servir como una nueva forma de regular el metabolismo en sujetos con esta patología. La presente revisión analizó el efecto de los probióticos sobre los parámetros bioquímicos en adultos

con DM2, así como los principales mecanismos involucrados, con un énfasis en la microbiota intestinal.⁹

La revisión actual resume los encuentros de literatura científica que sugieren que los probióticos pueden tener propiedades antidiabéticas, y que los desbalances en el ecosistema intestinal (disbiosis) podría ser un factor inflamatorio responsable del incremento de resistencia a la insulina y planificaciones dietéticas encaminadas a mejorar la composición de la microbiota, apoyadas en probióticos. Esto podría ser una importante estrategia terapéutica para restablecer la sensibilidad a la insulina en las personas diabéticas ya que contribuye al control de muchas alteraciones metabólicas.¹⁰

Por lo tanto, según lo encontrado a nivel mundial, Latinoamérica y a nivel nacional, la diabetes es uno de los causantes de más muertes al año, por lo que en el presente estudio se planteó el siguiente problema: Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que reciben suplementación con probióticos ¿Tendrán un mejor control de la glucemia en ayunas y la hemoglobina glicosilada en comparación con grupos placebo?

La presente investigación, se justifica desde dos aspectos: 1) A nivel teórico, el estudio contribuye a esclarecer el efecto de los probióticos en la diabetes mellitus tipo 2, 2) A nivel práctico, los resultados y las conclusiones obtenidas permitirían a los profesionales nutricionistas tener una decisión sobre el uso la suplementación con probióticos en el tratamiento en la diabetes tipo 2.

Teniendo en cuenta la formulación del problema, se planteó el siguiente objetivo general: a) Analizar los estudios de la suplementación con probióticos y su influencia en el control de la DM2.

Así también se consideró como objetivo específico: Evaluar en los estudios seleccionados el control de la glucemia en ayunas y la hemoglobina glicosilada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que reciben suplementación con probióticos.

II. MARCO TEÓRICO.

Los antecedentes de investigación que han sido considerados en este proyecto son estudios de ensayos controlados aleatorios y comparten las variables de estudio.

Bezerra et al¹¹, en su estudio tuvieron como objetivo verificar los efectos de la suplementación con probióticos en el manejo de personas con diagnóstico de diabetes y su influencia en la prevención de complicaciones de la patología. Se usó bases de datos como PubMed, Science Direct, Lilacs y Medline. Se recopilaron once estudios. Los efectos más relevantes fueron: disminución significativa de la glucemia en ayunas, hemoglobina glicosilada, la fructosamina e insulinoresistencia, y mejoras en el perfil lipídico (disminución de colesterol total y LDL, y aumento de colesterol HDL).

Razmpoosh et al¹² realizaron una revisión sistemática el cual tuvo como objetivo analizar el efecto beneficioso de los probióticos en la modulación de parámetros relacionados con la diabetes, tales como hiperglucemia e hiperinsulinemia. Para ello se usó bases de datos como Pubmed, Scopus y Cochrane central, revisando 72 artículos, al final, se seleccionaron 33 artículos. Encontrando evidencia suficiente que los probióticos tienen efectos beneficiosos sobre los controles glucémicos, ya que todos los estudios en humanos mostraron reducciones significativas en al menos uno de los criterios de valoración primarios (niveles de glucosa plasmática en ayunas, glucosa en sangre postprandial, hemoglobina glicosilada, insulina, resistencia a la insulina y aparición de diabetes) de manera similar, todos los informes de animales. Esta revisión sistemática demostró efectos beneficiosos de la administración de probióticos "*Lactobacillus*" sobre el manejo de los parámetros sanguíneos relacionados con la diabetes.

Akbari y Hendijani, en su revisión sistemática evaluaron los efectos del consumo de probióticos sobre el control glucémico en pacientes diabéticos. Se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science (anteriormente ISI Web of Knowledge), Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados, ClinicalTrials.gov y ProQuest Dissertations and Theses. De los 2736 informes que

se examinaron, 13 ensayos clínicos cumplieron con los criterios de inclusión. Dando como resultado que la suplementación con probióticos disminuye significativamente la glucosa en sangre en ayunas y la hemoglobina A1c en pacientes diabéticos. Concluyendo que la administración de probióticos tiene un papel beneficioso en el tratamiento de la diabetes tipo 2.¹³

Syamimi et al ¹⁴ realizaron un estudio el cual tuvo como objetivo revisar sistemáticamente la evidencia de las intervenciones probióticas contra la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y analizar los efectos de los probióticos en el control glucémico entre los pacientes con DM2. Para ello se realizó una búsqueda electrónica utilizando cinco bases de datos incluyendo seis ensayos controlados aleatorios (ECA) . En los resultados se observó un efecto hipoglucemiante moderado de los probióticos, con una FBG significativamente menor. Sin embargo, los resultados sobre la HbA1c , son inconsistentes.

Jayesh y Swami, en su estudio revisaron el vínculo entre la microbiota incluyendo probióticos y el metabolismo alterado de la glucosa e insulina en pacientes con diabetes, en un entorno preclínico. Para buscar evidencia se utilizó PubMed y Google Scholar. Utilizando artículos de investigación originales que detallan estudios en animales y humanos. Encontrando evidencia que la eficacia de los probióticos mejora cuando se usan durante un período moderado o de larga duración (alrededor de 8 semanas). Así mismo encontraron que en algunos ensayos en donde los probióticos no tuvieron ningún efecto sobre los parámetros glucémicos podría deberse a dosis subterapéuticas o una duración insuficiente del estudio ¹⁵.

Rittiphairoj et al ¹⁶ realizaron una revisión sistemática sobre el papel de los probióticos en la mejora del control glucémico. Para ello se buscó en PubMed, Embase y en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados en la Biblioteca Cochrane y en los registros de ensayos. Como resultados tenemos que la mayoría de los estudios sobre este tema tuvieron una duración a corto plazo de tratamiento con probióticos (menos de 12 semanas) , estos creían que se necesita un consumo de probióticos a largo plazo para comprender su efecto. Por lo tanto, se examinaron estudios a largo plazo (mayor o igual a 12 semanas) y se concluyó que los

probióticos tienen un efecto beneficioso en pacientes con DM2 en este periodo de tiempo.

Marques et al ¹⁷ realizaron una revisión sistemática que tuvo como objetivo investigar los efectos de los probióticos sobre la DM2 en modelos animales. Se revisaron sistemáticamente evidencias preclínicas utilizando las bases de datos PubMed / MEDLINE y Scopus, recuperando 24 artículos originales. Se encontró que los probióticos mejoraron la DM2 en el 96% de los estudios. La mayoría de los estudios (96%) utilizaron Cepas de Lactobacillus , y todas condujeron a una mejora de la glucemia. Todos los estudios utilizaron roedores como modelos. Los resultados sugieren que los probióticos tienen un efecto beneficioso en los animales con DM2 y podrían usarse como una alternativa de apoyo en el tratamiento de la enfermedad.

Koutnikova et al¹⁸ realizaron una revisión sistemáticamente sobre el efecto de la ingesta oral de probióticos bacterianos sobre 15 variables relacionadas con la obesidad y la diabetes. Para ello se utilizaron las fuentes de datos: Medline, EMBASE y COCHRANE. Ciento cinco artículos cumplieron los criterios de inclusión, lo que representa 6826 sujetos. En sujetos con sobrepeso, los probióticos indujeron mejoras en: peso corporal y masa de tejido adiposo visceral. En los diabéticos tipo 2, los probióticos redujeron la glucosa en ayunas , la hemoglobina glicosilada , insulina y modelo homeostático de resistencia a la insulina .Estas mejoras se observaron principalmente con bifidobacterias (Bifidobacterium breve , B. longum) y lactobacilli (Lactobacillus acidophilus y L. casei).Concluyendo que la ingesta de probióticos resultó en mejoras consistentes en sujetos con diabetes tipo 2 y obesidad.

Bock et al ¹⁹ realizaron una revisión sistemática sobre la evaluación del efecto de la suplementación con probióticos sobre la microbiota intestinal y el control de la glucosa y los niveles de lípidos en personas con diabetes. Se realizaron búsquedas en MEDLINE, EMBASE y la Biblioteca Cochrane, utilizando 130 artículos. Como resultados se obtuvo que el uso de probióticos redujo los niveles de HbA 1c , no tuvo ningún efecto sobre los niveles de colesterol LDL. Sin embargo, su consumo disminuyó los niveles de glucosa en sangre en ayunas, e insulinemia. Concluyendo

que la suplementación con probióticos mejoró las variables metabólicas, estos pueden ser un tratamiento adyuvante potencial para mejorar la diabetes.

Wang et al ²⁰ diseñaron una revisión sistemática para evaluar el efecto de los probióticos en la diabetes y sus factores de riesgo asociados. Para ello se realizaron búsquedas sistemáticas en la Biblioteca Cochrane, PubMed, EMBASE y Web of Science. Se incluyeron para el análisis dieciocho estudios . Como resultados se encontraron reducciones de glucosa y HbA1c en pacientes con diabetes tipo 2 con diabetes.

Concluyendo que los probióticos tienen efectos beneficiosos sobre la reducción de glucosa y HbA1c en la diabetes, especialmente en pacientes con DM2 mellitus.

La diabetes mellitus (DM) es un trastorno que se caracteriza por hiperglucemia crónica por los escasos de segregación de insulina, falla en su acción o ambas variaciones ; por lo consiguiente , la glicemia elevada permanentemente en una persona se puede deber a un cambio en la acción de la insulina, que generalmente presenta de disminución en su secreción o falla en su liberación. La DM tipo 2 se genera por una resistencia a la acción de la insulina y a un déficit relativo de la evacuación de esta hormona. Por lo tanto, en las primeras fases, se genera aumento de la insulina y, generalmente, hiperglucemia.²¹

En la fisiopatología de la DM2 se unen varios defectos para poder determinar la hiperglicemia. Primeramente, se genera la insulinoresistencia a nivel de hígado, músculo liso y tejido adiposo; se considera resistencia periférica a la insulina cuando se genera en el músculo estriado, donde se reduce la obtención y metabolismo de la glucosa; y de resistencia central a la insulina generándose en el hígado, donde se eleva la producción de glucosa decretando la hiperglicemia de ayuno²². Lo anterior mencionado fomenta la producción de insulina en las células beta, pero cuando éstas no pueden generar la cantidad de hormona suficiente para hacer frente a esta insulinoresistencia aparece la hiperglicemia, que siempre señala la presencia de una falla, que puede ser referente, en la secreción de insulina.²³

Otro factor que apoya el desarrollo de esta patología es la reducción del efecto de la incretina en conjunto con el aumento de la secreción de glucagón en el período postprandial. Cuando los niveles de glicemia se mantienen elevados, o ya sea moderadamente, se produce glicolipototoxicidad sobre la célula beta, generando alteraciones en la secreción de insulina y genera el aumento en la resistencia de esta hormona a nivel hepático y muscular; por ello, si no se realiza un tratamiento se favorecería a la evolución gradual de la diabetes.²⁴

En las etapas tardías de la enfermedad, se presenta el fracaso de la célula β con hipoinsulinismo e hiperglucemia. El diagnóstico de la DM2 cursa de forma asintomática en muchas ocasiones (solamente se presenta elevación de la glucemia) pero podemos sospechar de su existencia si existe la presencia de síntomas diabéticos: poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso. Y por aparición de cuadros metabólicos agudos como la hiperglucemia hiperosmolar²⁵. A una persona se le considera diabético si presenta cualquiera de los tres análisis bioquímicos: Glucemia al azar en plasma venoso (a cualquier hora del día independientemente de la última comida) mayor o igual a 200 mg/dl, glucemia plasmática basal (GPB) (glucemia en ayunas sin ingesta calórica en al menos las 8 h previas) mayor o igual a 126 mg/dl, glucemia a las 2 h de la sobrecarga oral de 75 g de glucosa mayor o igual a 200 mg/dl y un valor $\geq 6.5\%$ de hemoglobina glicosilada (HbA1C).²⁶

El tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 se debe considerar los siguientes aspectos: educación diabetológica, régimen dietético adecuado, recomendación de ejercicio físico y administración si es preciso de fármacos orales y/o insulina, pero los fármacos orales se utilizarán en pacientes con DM tipo 2 solo si tras un período de 2-4 meses de tratamiento dietético, ejercicio físico y educación sanitaria no presenten cifras de glucemia adecuadas al objetivo establecido²⁷.

Los probióticos son cepas de microorganismos viables, que en cantidades suficientes alteran la microbiota intestinal en algún compartimento del huésped (ya sea por implantación o colonización) produciendo efectos benéficos en dicho huésped.

Esto incluye bien a productos que contienen microorganismos (por ejemplo, yogures) o un preparado de microorganismos (por ejemplo, en cápsulas o polvos)²⁸. Estas bacterias probióticas conforman una herramienta dietética disponible que pueden mejorar el control de la glucosa ²⁹.

Swami and Shah en su estudio indicaron que tipo de probióticos tienen efecto benéfico en la normalización del metabolismo alterado en pacientes con diabetes, tanto en la reducción de los niveles de glucosa como en los de insulina. Mostrando que Lactobacillus (L. acidophilus, L. bulgaricus, L. bifidum, L. casei) y las especies de Bifidobacterium (B. bifidum y B. lactis) han sido los probióticos de uso más común en estos ensayos clínicos ³⁰.

III. METODOLOGÍA

3.1 Tipo y diseño de investigación

Tipo de investigación

Es de tipo básica.

Diseño de investigación

Diseño bibliográfico o documental (revisión sistemática).

3.2 Variables y operacionalización

Variable independiente : Probióticos

Definición conceptual: Preparado o producto que contiene cepas de microorganismos viables en cantidad suficiente como para alterar la microbiota intestinal en algún compartimento del huésped (por implantación o colonización) y que produce efectos benéficos en el hospedador. También mediante comprimidos o polvos ³¹.

Definición operacional: Se realizó una revisión sistemática de los artículos científicos de investigación de las diferentes bases de datos acerca de la suplementación con probióticos en adultos con DM2.

Indicadores:

Se consideraron los artículos que indicaron: Grupo de personas suplementadas con probiótico a través de administración vía oral y grupo de personas en el que se indique su tratamiento con placebo.

Escala de medición: cualitativa-nominal

Diabetes mellitus tipo 2

Definición conceptual: Trastorno metabólico que se caracteriza por hiperglucemia (nivel alto de azúcar en la sangre), generando resistencia a la insulina, acompañada con una deficiencia relativa de la hormona, hasta un progresivo defecto en su secreción ³².

Definición operacional: Se consideraron artículos científicos indexados en las diferentes bases de datos en los que se han estudiado la suplementación con probióticos y la mejoría de los parámetros bioquímicos en adultos con diabetes mellitus tipo 2 .

Indicadores:

Mejoría o no de los parámetros bioquímicos en los pacientes: Glucemia en ayunas(mg/dl) y hemoglobina glicosilada (%).

Escala de medición: cualitativa-nominal.

3.3 Población, muestra y muestreo

Población: Son los artículos científicos que relacionan las variables en estudio, probióticos y diabetes mellitus tipo 2, realizados en los últimos 7 años, en los idiomas inglés y español, a nivel nacional o internacional publicados en bases de datos como Clinicalkey, BioMed Central, Google académico, Scopus, Science Direct, Pubmed, PLoS ONE y Online Library. Siendo seleccionados de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión.

Muestra: Se incluyeron 10 artículos de investigación acerca de la suplementación con probióticos en adultos con DM2, fueron recopilados de bases de datos de

revistas indexadas (Science Direct, Scielo, EBSCO, Scopus y Google Académico), desde el año 2015 hasta el año 2021, en idiomas de inglés y español.

Se tomaron en consideración los siguientes criterios de selección de los estudios:

Criterios de inclusión: Se incluyeron estudios asociados con diabetes mellitus tipo 2, estudios aplicados en personas adultas (mayores de 18 años), tipo de estudios de ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios realizados en personas de ambos sexos con Diabetes Mellitus 2, donde se consideren parámetros bioquímicos como glucosa y hemoglobina glucosilada, donde la suplementación con probióticos sea vía oral, estudios realizados en los últimos 7 años y estudios que incluyan al menos una de las 2 variables.

Criterios de exclusión: Se excluirán estudios asociados con diabetes mellitus tipo 1 y diabetes gestacional. Estudios que no sean del idioma español e inglés y estudios a los que no son accesibles.

Unidad de análisis: Artículos que consideraron las dos variables del estudio, la suplementación con probióticos y parámetros bioquímicos relacionados con DM2 seleccionados de acuerdo con el cumplimiento de criterios de inclusión y exclusión.

3.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos:

Técnica: Se utilizó el análisis documental de base de datos de revistas indexadas en: Science Direct, Scopus, Google Académico, Pubmed.

Instrumento

El instrumento es la ficha de selección y elegibilidad basada en los criterios PICO en el cual se consideró 5 criterios de selección y 15 de elegibilidad, siendo los ítems de respuesta dicotómica, cada ítem de los criterios de elegibilidad vale 1 punto, los ensayos clínicos deben tener un puntaje $\geq 80\%$ para ser considerado de buena calidad (ver anexo 04). La evaluación de la herramienta se realizó mediante un índice de validez de contenido (IVC) basado en el promedio de valoración de cada ítem, el promedio fue valorado a través de la fórmula $IVC = \frac{n - N/2}{N/2}$. La ficha de

evaluación de cada ítem tiene tres niveles: Esencial, Útil pero prescindible e Innecesario. La validez se evaluó según Aiken, obteniendo un 92.6%.

La ficha inicia con los criterios de tamizaje necesarios para que los ensayos pasen o no a selección como el ser publicado en los últimos 7 años, si presenta texto completo en línea y/o que sea descargable directamente , si el estudio es en inglés o español, si el título del estudio se relaciona con nuestras variables, además el resumen debe especificar los objetivos, metodología, resultados y conclusiones. Luego están los criterios de elegibilidad como que haya sido realizado en personas, que sean de 18 a 60 años, el estudio debe especificar si se realizó en personas con diabetes tipo 2, además si la muestra se sacó de manera estadística, si el muestreo es aleatorio, debe indicar si hubo enmascaramiento en la muestra, si fue aprobado por el código de ética y si indica los grupos a comparar como el grupo de placebo e intervención.

Dentro de la intervención debe indicar el tiempo de la suplementación, la dosis y los parámetros como (glucosa, hemoglobina glucosilada e insulina), luego tenemos los resultados los cuales deben estar descritos en forma completa y revisados estadísticamente así como también deben relacionarse con el objetivo propuesto y finalmente dentro de la discusión el estudio debe indicar limitaciones o probable sesgo y si la discusión se fundamenta en evidencias científicas publicadas en la materia y relacionadas con el objetivo o hipótesis y los resultados de la investigación.

Validación del instrumento: La validación del instrumento fue efectuada a través del criterio de dos profesionales de nutrición y un experto metodólogo, quienes validaron la ficha de selección y elegibilidad por cada uno de los ítems en un tiempo de 2 semanas.

También se usó la herramienta de evaluación de análisis de riesgo de sesgo del manual Cochrane³³, el cual permitió verificar el riesgo de sesgo de los ECAs, determinando la calidad de los ensayos incluidos en este estudio y también para hallar las limitaciones.

3.5 Procedimientos

Se realizó la búsqueda sistematizada en las bases de datos bibliográficas o motores de búsqueda de la Universidad César Vallejo como; Scopus, ScienceDirect, , así como el uso de otras bases de datos como Pubmed , Elsevier y Google académico , en los idiomas inglés y español. El método de búsqueda considerado fue mediante operadores booleanos en combinación con términos de MESH: Probióticos, Diabetes Mellitus type 2, Diabetes Mellitus Adult Onset, Diabetes Mellitus Type II, Noninsulin-Dependent, Diabetes Mellitus Ketosis Resistant, glucose, Hemoglobina Glicosilada y Adult.

Además, se aplicaron palabras claves: Probiotics, Lactobacillus, HbA1c, insulin, insulin resistance. que comprende del 01 de enero del 2015 hasta el 20 de junio del 2021, en los idiomas inglés y español.

Título: Suplementación con probióticos en adultos con diabetes mellitus tipo 2: una revisión sistemática				
Nº	Términos de búsqueda o palabras clave	DeCS (Descriptor en ciencias de la salud)	MeSH	Búsqueda
1	Probiotics	Probiotics	Probiotics	("Probiotics")
2	Diabetes Mellitus, Type 2	Diabetes Mellitus Estable Diabetes Mellitus Resistente a la Cetosis	Diabetes Mellitus, Type 2 Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus, Ketosis Resistant Diabetes Mellitus, Stable Diabetes Mellitus, Type II	("Diabetes Mellitus, Type 2" OR "Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent" OR "Diabetes Mellitus, Ketosis Resistant" OR

		Diabetes Mellitus de Inicio Adulto Diabetes Mellitus de Inicio Lento Diabetes Mellitus de Inicio en la Madurez Diabetes Mellitus no Insulino-Dependiente Diabetes Tipo 2	Diabetes Mellitus, Maturity Onset Diabetes Mellitus, Slow Onset Diabetes Mellitus, Adult Onset	“Diabetes Mellitus, Type II” OR “Diabetes Mellitus, Maturity Onset” OR “Diabetes Mellitus, Slow Onset” OR “Diabetes Mellitus, Adult Onset”)
3	Adult	Adult	Adult	(“Adult”)
Estrategia de búsqueda (combinación de términos clave): #1 AND #2 AND #3				

A continuación, se muestra las combinaciones usadas de: términos clave con sus respectivos MeSH, uso de operadores booleanos y los detalles en la digitación; para la estrategia de búsqueda en cada base de datos:

Pubmed	("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "diabetes mellitus type 2"[Title/Abstract] OR "diabetes mellitus type 2"[Other Term]) AND ("Probiotics"[MeSH Terms] OR "Probiotics"[Title/Abstract] OR "Probiotics"[Other Term]) AND ("Adult"[MeSH Terms] OR "Adult"[Title/Abstract] OR "Adult"[Other Term])
--------	--

Scopus	(TITLE-ABS-KEY (" probiotics" OR "Lactobacillus" OR " symbiotic" OR "Bifidobacterium") AND TITLE-ABS-KEY ("Diabetes mellitus type 2 " OR " glucose" OR " insulin" OR "glycemia") AND TITLE-ABS-KEY ("adult")) AND (LIMIT-TO (PUBSTAGE , "final")) AND (LIMIT-TO (OA , "all")) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2016) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2015)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Human") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Adult") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Article") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Humans")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English")) AND (LIMIT-TO (SRCTYPE , "j")))
Science Direct	("Probiotics" OR "symbiotic" OR "Lactobacillus" OR " Bifidobacterium ") AND ("Diabetes Mellitus, Type 2" OR "Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent" OR "insulin" OR "glycemia") AND " Adults"
Google académico	intitle:"probiotics" OR "Lactobacillus" OR " symbiotic" OR "Bifidobacterium" +("Diabetes Mellitus, Type 2" OR "Diabetes Mellitus, Non Insulin-Dependent" OR " glucose" OR " insulin" OR "glycemia") + "adult" filetype:pdf

Para la selección de los ensayos clínicos primero pasaron por los criterios de tamizaje como el año (últimos 7 años), idioma (español o inglés), el tener texto completo disponible en pdf o en sci-hub, que el título se relacione con las variables y que tengan el resumen completo. Luego se eliminaron los artículos duplicados y los ensayos que no cumplieron con estos criterios. Los artículos seleccionados pasaron por una nueva evaluación con los criterios de elegibilidad en el cual se utilizó la metodología PICO (patient, intervention, comparation and outcome).

Posteriormente se seleccionó los ensayos clínicos y se evaluó si son de buena calidad ($\geq 80\%$ -12 puntos de 15 posibles) o de baja calidad ($< 80\%$ - < 12 puntos)

según la ficha de selección y elegibilidad, en relación a los estudios elegidos se analizó si hubo enmascaramiento en la muestra o si se oculta el tipo de tratamiento que el participante recibe en el estudio, también si se consideraron como participantes de la investigación a personas de 18 a 60 años, si los participantes del estudio presentaron diabetes tipo II, si el tamaño de la muestra fue determinado estadísticamente, si el muestreo es aleatorio, si fue aprobado por un comité de ética, si incluye placebo y tratamientos bien definidos (dosis y/o cantidad, días de tratamiento), indicación del tiempo de suplementación con probióticos y la dosis, la consideración de parámetros bioquímicos de evaluación a la glucosa y/o hemoglobina glucosilada, los resultados descritos en forma completa y revisados estadísticamente, los resultados se relacionan con el objetivo propuesto y la indicación de las limitaciones del estudio o probable sesgo.

Así mismo se realizó el análisis de riesgo Cochrane, el cual permitió verificar el riesgo de sesgo de los ECAs, determinando la calidad de los estudios incluidos en esta investigación. Para ello los ensayos pasaron por 6 criterios, el primero es el sesgo de selección (generación de secuencia aleatoria) donde los ensayos deben describir el método utilizado para generar la secuencia de asignación con suficiente detalle para permitir una evaluación y por tanto producir grupos comparables, el segundo es el sesgo de selección (ocultamiento de la asignación), se debe describir el método utilizado para ocultar la secuencia de asignación con suficiente detalle para determinar si las asignaciones de intervención podrían haberse previsto antes o durante la inscripción, el tercero es el sesgo de notificación (informes selectivos) donde deben indicar cómo los autores examinaron la posibilidad de un informe selectivo de resultados y lo que se encontró, el cuarto criterio es el sesgo de desempeño cegamiento (participantes y personal) aquí debe describir todas las medidas utilizadas, si es que las hubo, para cegar a los participantes del estudio y al personal del conocimiento, también la intervención que recibieron los participantes. Y si proporciona cualquier información relacionada con la eficacia del cegamiento previsto. El quinto es Sesgo de detección Cegamiento (evaluación de resultados), los ensayos deben describir todas las medidas utilizadas, si las hubo, para cegar a los evaluadores de resultado del conocimiento de la intervención que recibieron los participantes y si proporcionó cualquier

información relacionada con la eficacia del cegamiento previsto. El sexto criterio es el sesgo de deserción (datos de resultado incompletos) aquí debe describir la integridad de los datos del resultado para cada resultado principal, incluidas la deserción y las exclusiones del análisis. También se debe indicar si se informaron las deserciones y las exclusiones, los números en cada grupo de intervención (en comparación con el total de participantes asignados al azar), las razones de las deserciones y exclusiones. La evaluación de los seis criterios del manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones consta de tres niveles: Alto riesgo de sesgo, bajo riesgo de sesgo y riesgo de sesgo poco claro. En este proceso se obtuvo 9 ensayos de buena calidad con bajo riesgo de sesgo y 2 estudios de baja calidad, poco claros con alto riesgo de sesgo.

Luego se recopiló la información en el programa Excel, se realizó un diagrama de flujo y las tablas sobre las características de los ensayos como también de los datos cuantitativos de la suplementación de probióticos sobre parámetros bioquímicos relacionados con la diabetes tipo 2.

3.6 Método de análisis de datos

De acuerdo a la información y número de fuentes de consulta se hizo la estadística descriptiva (en el cual se realizó un diagrama de flujo que contiene el número de estudios encontrados en las bases de datos y los estudios seleccionados de acuerdo con los criterios de la ficha de selección y elegibilidad). También se realizó un cuadro con las características de los estudios y posteriormente se revisó la evidencia (datos cuantitativos) de los efectos de la suplementación de probióticos sobre la concentración de glucosa y HbA1c.

3.7 Aspectos éticos

En el trabajo de revisión sistemática se consideraron los principios generales del Código de Ética en Investigación de la Universidad César Vallejo con resolución de consejo universitario N°0126-2017/UCV, a precisión de los artículos 3° y 9°, que expresan los principios de ética de la investigación, las políticas anti plagio, respetando los derechos de autor y evitar la falsificación de datos y la declaración de procedimientos no realizados.

IV. RESULTADOS

Selección de estudios: Se obtuvo una búsqueda total de 16,746 estudios encontrados en bases de datos como, Google académico, Scopus, Science Direct y Pubmed, , en los que se identificaron 16 estudios duplicados los cuales fueron eliminados. Luego se comenzó a excluir por año (13,458), para el cual pasaron 3272 estudios para el proceso de tamizaje, luego se excluyó 2432 estudios de acuerdo a los criterios de tamizaje en relación al idioma que no esté en inglés o español, texto incompleto en pdf o no se visualice en sci-hub, texto no relacionado con las variables y resumen incompleto, posteriormente quedaron 840 estudios para la etapa de elegibilidad, los cuales fueron evaluados de acuerdo a la metodología PICO (pacientes, intervención, comparación y resultados). Finalmente, los estudios se tuvieron que eliminar por motivos como: población inapropiada (n= 40), intervención/control inadecuado (n=62), resultados inapropiados o incompletos (n= 20) y diseño de estudio inadecuado (n=707), quedando así 11 ensayos clínicos los cuales fueron incluidos para el análisis cualitativo (Figura 1).

Características de estudios: De los 11 ensayos clínicos seleccionados se pudo observar que todos los estudios manejan grupos y controles, 11 ensayos clínicos fueron utilizados para parámetros como la glucosa en ayunas y 7 ensayos clínicos evaluaron hemoglobina glicosilada, los cuales tuvieron un total de 687 participantes, 359 participantes del grupo de intervención y 328 de los grupos de control, los cuales fueron de 18 a 75 años de edad con diabetes tipo 2. Los estudios evaluados tuvieron como duración entre 6 a 24 semanas, de acuerdo a la tabla 1 y 2.

Figura 01. Diagrama de flujo de PRISMA 2020

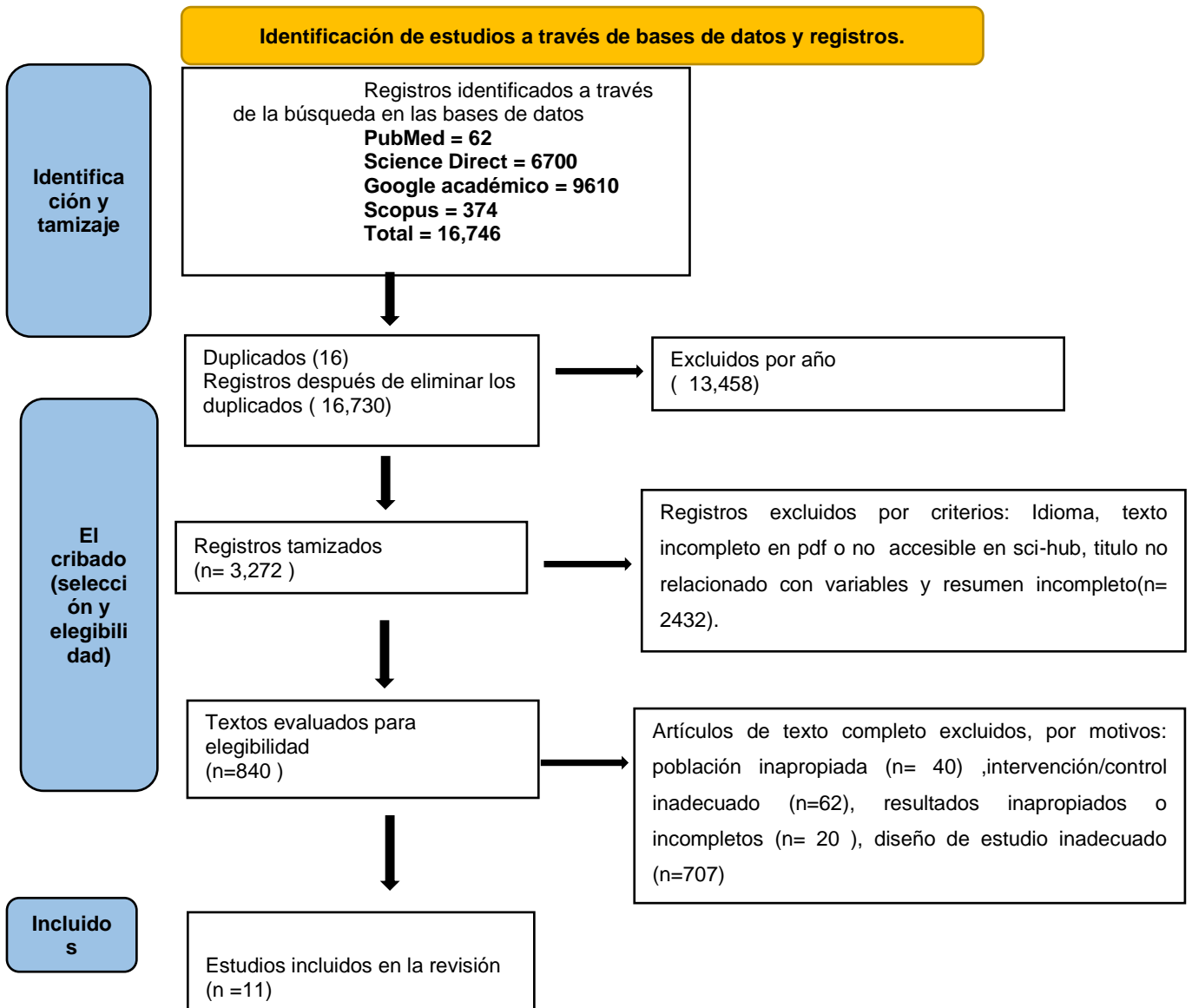


Figura 2: Calidad metodológica evaluada mediante el instrumento “Cochrane risk of bias tool”.

Referencia bibliográfica	Autor – año de publicación	1	2	3	4	5	6
34	Firouzi ,et al. (2016)	Green	Yellow	Green	Green	Green	Red
35	Sabico ,et al. (2019)	Red	Yellow	Green	Yellow	Yellow	Yellow
36	Sudha, et al.(2019)	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green
37	Raygan, et al. (2019)	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green
38	Tajabadi, et al. (2017)	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green
39	Palacios et al. (2020)	Green	Yellow	Green	Yellow	Yellow	Green
40	Kobyliak, et al. (2018)	Green	Yellow	Green	Green	Yellow	Green
41	Khalili, et al. (2019)	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green
42	Razmpoosh, et al. (2018)	Green	Green	Green	Green	Red	Green
43	Mobini, et al. (2016)	Red	Yellow	Green	Green	Green	Green
44	Kassaian, et al. (2018)	Green	Green	Green	Green	Green	Green

1. Generación de la secuencia aleatoria (sesgo de selección)
2. Ocultación de la asignación (sesgo de selección)
3. Sesgo de notificación informes selectivos
4. Sesgo de desempeño Cegamiento (participantes y personal)

5. Sesgo de detección Cegamiento (evaluación de resultados)

6. Sesgo de deserción. Datos de resultado incompletos



Bajo riesgo de sesgo



Riesgo de sesgo poco claro



Alto riesgo de sesgo

Tabla 1. Descripción de las características de los estudios incluidos en la revisión.

				P	I	C	O			
				Participantes	Intervención	Comparat.	Outcomes			
Autor	Año	Grupos	Tipo de estudio	N°	Edad	Tiempo	Dosis de Probióticos/Forma	G. Control	Medición/ Resultado	Limitaciones
Firouzi ,et al. ³⁴	2016	Supl.	Ensayo controlado aleatorio	68	30	12 sem	Dosis diaria de cada cepa fue de 10 ¹⁰ UFC (tres cepas del género Lactobacillus, Firmicutes phyla y tres más de Bifidobacterium y Actinobacteria phyla)	1v/d de placebo, pero no indica sustancia ni dosis	HbA1c (%)	↓ La duración del estudio. Las complicaciones de DM2 suelen ocurrir durante un largo período de tiempo y La intervención de 12 semanas podría no ser suficiente para revertir la condición.
		Control		68					70	

Sabico ,et al. ³⁵	2019	Supl.	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	12	6 meses	2 g de polvo liofilizado de probióticos (Bifidobacterium y Lactobacillus)	2 g de almidón de maíz liofilizado y maltodextrina	Glucosa(mg/dl) G.S: 210.7 a 129.7 p: 0.03 G.C:126.1-145.9	↓	No indica
		Control		30						
Sudha, et al. ³⁶	2019	Supl.	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	37	12 semanas	Formulación probiótica, UB0316 (<i>L . Salivarius</i> , <i>L . Casei</i> UBLC42, <i>L . Planta</i> , <i>L . Acidophilu</i> , <i>B . Breve</i> , <i>Coagulans</i> , y	-	HbA1c (%) G.S:8.20-7,70 p: 0,0023 G.C: 7.90-8,30 FPG (mg/dL) G.S:150.30-127.20	↓	No indica
		Control		35						

						fructooligosacáridos, 100 mg)		p: 0.0169 G.C:148.90-150.00	
Raygan, et al. ³⁷	2019	Supl.	30						No se midieron las cargas de bacterias fecales antes y después
		Control	30	45 - 85 años	12 semanas	8 x 10 ⁹ UFC / g de probiótico de Lactocare Zisttakhmir Co +50 000 UI de vitamina D cada 2 semanas	-	FPG(mg/dL) G.S:121.3 -114.9 p: 0.05 G.C:126.8-124.3	↓ ingesta de probióticos y caracterización del microbioma al inicio, durante y después del tratamiento.
Tajabadi, et al. ³⁸	2017	Supl.	30						
		Control	30	40 - 85	12 semanas	Lactobacillus acidophilus 2 x 10 ⁹ , Lactobacillus casei 2 x 10 ⁹ , Bifidobacterium bifidum 2 x 10 ⁹	Almidón	FPG G.S: Disminución de -19,6(mg/dL) p: 0,03 G.C: +19,2	↓ No se midieron los niveles de AGCC ni las

Palacios et al. ³⁹	2020	Control	Estudio piloto controlado aleatorio	30 (19 F-11 M)	40 años	12 semanas	UFC / g más 800 mg de inulina	cargas bacterianas fecales.
							Supl.	30 (13 F-17 M)

						2000 a 3000 mg al día			
Kobyliak, et al. ⁴⁰	2018	Supl.	31	18 – 75 años	8 semana s	"Symbiter" (Bifidobacterium , Lactobacillus , Lactococcus)	10 gramos de placebo, pero no indica sustancia ni dosis	FPG(mg/ dL) G.S:123.4 0 a 92.42 p: 0,047 G. C:130.43 a 143.22 p: 0,573 HbA1c (%) -0,39% (p:0,022)	Se necesitan ECA más grandes, bien diseñados y a largo plazo ↓
		Control		22					
Khalili, et al. ⁴¹		Supl.	20	30 – 50 años	8 semana s	Una cápsula diaria que contenía 10 ⁸ UFC de L. casei	Cápsulas con	FPG (mg / dl)	↓ No indica

	2019	Control	20			maltodextrina	G.S:164,20 a 135,84 p:0.013 G.C:149,40 a 150,59		
		Supl.	30					HbA1c(%) *N.S G.S: 7,30 a 6,84 p: 0.077 G.C: 6,83 a 7,13	
Razmpoo sh, et al. ⁴²	2018	Ensayo aleatorizado controlado con placebo	30 – 75 años	30 años	6 semanas	7 cepas encapsuladas viables de Lactobacillus, Bifidobacterium y Streptococcus y 100 mg de	Cápsulas de fructooligosacárido y estearato de magnesio,	FPG(mg/dl) G.S:145.5 a 131.7 p:0.001 G.C:146.5 a 146.1 p:0.94	Se necesitan más ensayos en humanos con exámenes de microbiota intestinal para investigar los mecanismos precisos entre pacientes con diabetes tipo 2

						fructooligosacárido con lactosa	debajo de 2500 mg / kg / día		
Mobini, et al. ⁴³	2016	Supl.	14			(10 ¹⁰ CFU / d) de L. reuteri DSM 17938	Polvo con un sabor dulce suave	FPG, (mg/dL) G.S:250.4 a 221.5 p< 0.05 G.C:214.3 a 214.3 HbA1c % (=) G.S:8.1 a 8.2 G.C:7.7 a 7.7	El pequeño tamaño de la cohorte. Además, muchos de los participantes estaban recibiendo metformina, que se sabe que afecta la composición de la MI.
		Control	15	50 - 75 años	12 semanas	+ insulina incluida en el tratamiento antihiper glucémico	pero no indica sustancia ni dosis		
Kassaian, et al. ⁴⁴	2018	Supl.	27			6 g / día de Lactobacillus acidophilus,	Maltodextrin a	HbA1c% G.S:5.68 a 5.56 (-0.12) p:0.05 G.C:5.70 a 5.77 (+0.07) FPG (mg/dL)	A pesar del seguimiento semanal por teléfono y visitas clínicas, la evaluación de la dieta y la actividad física se basó únicamente en informes subjetivos que no son tan
		Control	28	35 – 75 años	24 semanas	Bifidobacterium lactis, bifidum y longum liofilizados con maltodextrina,			

o simbiótico
(probióticos e
inulina)

G.S:107.1
9 a100.70
p:0.003
G.C:15.2
8 a14.42
p:0.24

↓ precisos como los métodos
objetivos para medir su
cumplimiento.

FPG glucosa plasmática en ayunas, HbA1c hemoglobina glicosilada , GS grupo suplementado, GC grupo control, p: valor p, *(=)
Se mantuvo el mismo valor; *N.S: No hubo efecto significativo

Tabla 2. Resultados de los estudios y aportes a la pregunta de investigación, 2021

Autor, (n° de referencia)		Resultados			
Parámetros bioquímicos		Probióticos		Placebo	
		Antes	Después	Antes	Después
Firouzi ,et al. ³⁴	Glucemia en ayunas(mg/dL)	131.52 ± 19.82	129.72± 21.62	142.33 ± 39.64	147.73± 41.44
	Hemoglobina glicosilada(%)	7.46 ± 1.2	7.32 ± 1.4	7.29 ± 1.6	7.31 ± 1.7
Sabico ,et al. ³⁵	Glucemia en ayunas(mg/dL)	151.33–295.46	95.48 –163.95	102.69–201.78	124.31–205.38
Sudha, et al. ³⁶	Glucemia en ayunas (mg/dL)	147,60 ± 48,40	126,30 ± 26,69	150,70 ± 41,30	147,80 ± 51,83
	Hemoglobina glicosilada(%)	8,20 ± 0,70	7,70 ± 0,79	7,90 ± 0,72	8,30 ± 1,35
Raygan, et al. ³⁷	Glucemia en ayunas(mg/dL)	121.3±49. 7	114.9±46.6	126.8±34.9	124.3±34.8
Tajabadi, et al. ³⁸	Glucemia en ayunas(mg/dL)	149.4 ± 60.8	129.7 ± 40.5	125.3 ± 51.1	144.5 ± 72.3
Palacios et al. ³⁹	Glucemia en ayunas(mg/dL)	154.94± 81.07	140.52± 77.47	124.31± 41.44	120.71 ±32.43
	Hemoglobina glicosilada(%)	7,3 ± 1,7	6,8 ± 1,7	6,6 ± 1,4	6,5 ± 1,1
Kobyliak, et al. ⁴⁰	Glucemia en ayunas(mg/dL)	6.67±7.57	17.66 ±77.11	4.86± 9.37	-79.27±111.7
	Hemoglobina glicosilada(%)	0.23±0.12	2.21±1.31	0.09±0.10	0.46±1.26
	Glucemia en ayunas(mg/dL)	164,20	135,84	149,40	150,59

Khalili, et al. ⁴¹	Hemoglobina glicosilada(%)	7,30	6,84	6,83	7,13
Razmpoosh, et al. ⁴²	Glucemia en ayunas(mg/dL)	145.5±40.7	131.7±31.1	146.5±34.2	146.1±34.6
	Glucemia en ayunas(mg/dL)	250.42± 77.47	221.6± 48.64	214.39± 66.66	214.39± 54.05
Mobini, et al. ⁴³	Hemoglobina glicosilada(%)	8.1 ± 0.7	8.2 ± 1.0	7.7 ± 0.5	7.7 ± 0.6
	Glucemia en ayunas(mg/dL)	107.93±8.5	101.36±8.9	104.56±8.2	103.68±8.9
Kassaian, et al. ⁴⁴	Hemoglobina glicosilada(%)	5.72±0.4	5.57±0.4	5.70±0.4	5.77±0.5

En la tabla 2: Se observa que, de los 11 ensayos seleccionados, solo para la glucosa en 10 de ellos se vio una disminución significativa de la glucosa en ayunas al compararse los valores iniciales y finales dentro del grupo de suplementación con probióticos y también al compararse entre el grupo de suplementación con el grupo control con un valor $P \leq 0.05$. En el caso de la hemoglobina glucosilada de 7 ensayos , solo en 5 se vio una disminución significativa al compararse tanto el antes vs el después dentro del grupo de suplementación y al comparar el grupo de suplementación con el grupo control.

V. DISCUSIÓN

De acuerdo a diferentes artículos de investigación mencionan que la suplementación con probióticos mejora los parámetros bioquímicos en DM2, ya que el vínculo entre bacterias patógenas establece una inflamación crónica de bajo grado, generando resistencia a la insulina. La intervención para restaurar a la normalidad la flora intestinal mediante probióticos ha llevado a una mejora en los parámetros glucémicos, como se muestra en los ensayos clínicos de este estudio. *Lactobacillus* y las especies de *Bifidobacterium* han sido los probióticos de uso más común en estos ensayos, pero todas las bacterias tienen un modo de acción diferente, por ello es preferible localizar una cepa específica. Los estudios evaluados en esta investigación se centran en ver el efecto de la suplementación con probióticos en glicemia en ayunas y hemoglobina glicosilada en adultos con DM2. La asignación de los grupos de intervención y de grupo control fue de forma aleatoria, la suplementación de probióticos fue en diferentes presentaciones y cantidades. En un ensayo se acompañó esta suplementación con metformina.

De acuerdo a la tabla 1 se encontró que, de 11 estudios clínicos, 10 ensayos^{35,36,37,38,39,40,41,42,43,44}. Tuvieron una reducción significativa de la glucosa en ayunas al compararse los valores iniciales y finales dentro del grupo de suplementación con probióticos y también al compararse entre el grupo de suplementación con el grupo control con un valor $P \leq 0.05$. Solo en un ensayo³⁴ la suplementación con probióticos no generó ninguna disminución sobre la FBG. En efecto, la FBG está influenciada por varios factores, incluidos la actividad física, duración desde la última comida y un rango de otros factores neuroendocrinos.

Pero a pesar de ello, se discuten varios posibles mecanismos del efecto hipoglucémico de los probióticos, esto se evidencia en la tabla 2, donde 3 ensayos^{35,38,43} tuvieron buenas reducciones significativas de glucosa en ayunas. Ya que, los probióticos mejoran los niveles de SIRT1 y fetuina-A y también pueden afectar a las bacterias intestinales para producir polipéptidos trópicos de insulina y GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón), lo que aumenta la captación de glucosa por el músculo y estimula la absorción de glucosa en sangre por el hígado, los efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios de los probióticos y la modulación de la composición de la microbiota intestinal son otros posibles mecanismos^{39,41}.

En el caso de la hemoglobina glucosilada, de 7 estudios incluidos , 5 ensayos^{34,36,39,40,41,43,44} tuvieron una disminución significativa al compararse el antes vs el después dentro del grupo de suplementación y al comparar el grupo de suplementación con el grupo control. Sin embargo, hubo 2 estudios^{41,43} que no encontraron diferencias significativas en la HbA1c entre el grupo de tratamiento y el grupo de control después de la suplementación con probióticos. Esto podría deberse al pequeño tamaño de la muestra. La discrepancia de los resultados los atribuyen en parte a los medicamentos utilizados por los participantes, pero según varios ensayos clínicos^{39,47,48} controlados indican que los probióticos pueden actuar como un complemento de la metformina ya que en un análisis de un subgrupo de participantes que tomaban metformina mostró una disminución en la glucosa plasmática en ayunas, HbA1c, resistencia a la insulina; un aumento de las concentraciones plasmáticas de butirato; y un enriquecimiento de las vías microbianas productoras de butirato en el grupo de probióticos, pero no en el grupo de placebo. Por ello, los probióticos pueden actuar como un complemento de la metformina al aumentar la producción de butirato. Por otro lado, también se administró el tratamiento con probióticos junto con gliclazida, no tuvo ningún efecto sobre los niveles de glucosa en sangre en ratas sanas, pero los redujo (hasta 2 veces) en ratas diabéticas. El tratamiento con probióticos aumentó la biodisponibilidad de

gliclazida en ratas diabéticas , una posible explicación para este efecto es que, cuando se aplica gliclazida a tejidos diabéticos, el tratamiento con probióticos induce un flujo de absorción global, en dirección de la mucosa a la serosa, y por lo tanto mejora la absorción neta de gliclazida en los tejidos^{47,48}.

Siguiendo con los resultados de HbA1c, se cree esta discrepancia también podría deberse a dosis bajas o una duración insuficiente del estudio, ya que realizaron una corta duración de intervención de 6³⁹ , 8⁴¹ y 12^{34,43} semanas. Kassaian et al⁴⁴ afirman lo mismo y expresan que en estudios anteriores han intentado evaluar los efectos beneficiosos de los probióticos en la DM2, pero se requiere más de 3 meses (12 semanas) para que se observe una mejoría significativa, y sugiere que un seguimiento de 6 meses puede destacar hallazgos prometedores. Tal cual como se observó en su propio ensayo clínico, la eficacia de los probióticos mejoró cuando se utilizaron durante un período moderado a larga duración (alrededor de 6 meses). Aunque la evidencia es limitada, el uso de probióticos como agentes complementarios, tiene una fuerte evidencia preclínica y clínica en la mejora de la diabetes, junto con su excelente perfil de tolerabilidad. Pero se deben realizar más investigaciones para seleccionar la cepa, incluyendo variedad de ellas y dosis terapéutica, así como la duración del estudio, para un óptimo efecto.

Por otro lado, con respecto al análisis de riesgo Cochrane, se obtuvo 9 ensayos^{34,36,37,38,40,41,42,43,44} de buena calidad con bajo riesgo de sesgo y 2 ensayos^{35,39} de baja calidad, poco claros con alto riesgo de sesgo. Fundamentado los 2 estudios con alto sesgo es que en el primer ensayo³⁵ en el criterio 1 de generación de la secuencia aleatoria (sesgo de selección) no indica el método de como realizó la secuencia aleatoria y sus grupos no son comparables por ello tiene alto riesgo de sesgo , el criterio 2 de ocultación de la asignación (sesgo de selección) es poco claro ya que no se describe con suficiente detalle el método utilizado para ocultar la secuencia de asignación, el criterio 4 de sesgo de desempeño cegamiento (participantes y personal) es poco claro porque no se

describe con suficiente detalle las medidas utilizadas para cegar a los participantes del estudio y al personal del conocimiento sobre que intervención recibieron los participantes, el criterio 5 de sesgo de detección cegamiento (evaluación de resultados) es poco claro también porque no se describe con suficiente detalle las medidas utilizadas para cegar a los evaluadores del resultado y su conocimiento sobre qué intervención recibió cada participante, el último criterio de sesgo de deserción sobre datos de resultado incompletos es poco claro porque no indica con suficiente detalle las razones de las deserciones.

En el segundo ensayo con sesgo elevado, el criterio 2 de sesgo de selección (ocultamiento de la asignación) es poco claro ya que no describe con suficiente detalle el método utilizado para ocultar la secuencia de asignación, el criterio 4 de sesgo de desempeño cegamiento (participantes y personal) es poco claro también ya que no describe con suficiente detalle las medidas utilizadas, para cegar a los participantes del estudio y al personal sobre el conocimiento de intervención que recibió cada participante, el criterio 5 de sesgo de detección Cegamiento (evaluación de resultados) es poco claro también porque no proporcionó información relacionada con la eficacia del cegamiento previsto, no describió todas las medidas utilizadas, para cegar a los evaluadores del resultado del conocimiento sobre la intervención que recibió cada participante.

La presente investigación tuvo como limitaciones no incluir como criterio el enmascaramiento de los investigadores en la ficha de selección y elegibilidad de estudios. La selección de artículos también sería otra limitación, ya que, al basarse en el empleo de palabras clave, y no de texto libre, podría haber dejado por fuera algunos estudios. Otras limitaciones de la evidencia incluida en la revisión son el pequeño tamaño de la muestra, corta duración de la intervención, el pequeño tamaño de la cohorte, así como en los registros de patrones dietéticos a través de cuestionarios de 24 horas, tasa de respuesta baja, en parte porque la mayoría de los pacientes que inicialmente mostraron interés en participar se negaron a continuar después de unos días, probablemente

porque el concepto de ingerir bacterias vivas para mejorar el estado metabólico y la discrepancia persistente entre los valores iniciales de los probióticos y el grupo placebo a pesar de la aleatorización, como es la naturaleza de los ensayos clínicos.

VI. CONCLUSIONES

- De acuerdo a la evidencia encontrada la suplementación con probióticos tiene un efecto positivo sobre los parámetros bioquímicos relacionados con la DM2 (glucemia en ayunas y hemoglobina glucosilada). Se encontró un efecto positivo en los estudios de glucemia en ayunas, pero de HbA1C en muy pocas investigaciones no se encontraron efectos significativos, una de las posibles razones de esta discrepancia podría ser la corta duración de la intervención de estos estudios, ya que se observó mejoría significativa en la mayoría de los estudios donde se intervino como mínimo a partir de 12 semanas a más. Se necesita un período mayor a tres meses para encontrar el efecto completo de la intervención sobre la HbA1c.
- Los hallazgos del estudio ofrecen información importante que ampliará nuestro conocimiento actual sobre cómo funcionan los suplementos probióticos de múltiples cepas en la población diabética. No obstante, este estudio recomienda el uso de probióticos de múltiples cepas como terapia complementaria en sujetos con DM2. Las formulaciones de múltiples cepas probióticas son seguras y bien toleradas, se puede administrar junto con metformina, y se puede utilizar como primera línea de tratamiento en el manejo de la DM2.

VII. RECOMENDACIONES

- Se sugiere que se realicen más estudios en esta área con cohortes más grandes, con más tiempo de intervención y con un mayor seguimiento de los participantes para que haya una mayor adherencia al tratamiento. También que evalúen su posible efecto sobre parámetros antropométricos y marcadores de inflamación.
- Se podría tomar en cuenta en futuras investigaciones de revisión sistemática ensayos clínicos donde consideren la suplementación de probióticos en combinación con prebióticos, ya que mejoran su eficacia y así pueda evaluarse sobre parámetros bioquímicos relacionados a la diabetes tipo 2.
- Se recomienda que los ensayos futuros evalúen la influencia de simbióticos en combinación con y sin farmacoterapia en diabéticos tipo 2, también en aquellos pacientes que no están controlados.

REFERENCIAS:

1. Barros M. El rol de los probióticos y la microbiota intestinal en la prevención de diabetes tipo 2. Trabajo final de máster en nutrición y salud. España. Universitat Oberta de Catalunya (UOC). 2018. Disponible en: http://openaccess.uoc.edu/webapps/o2/bitstream/10609/83767/6/mbarrosm_oTFM0618memoria.pdf
2. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes. 2016. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf?sequence=1>
3. Seclén S. Diabetes Mellitus en el Perú: hacia dónde vamos. Rev Med Hered. 2015; 26: 3-4. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v26n1/a01v26n1.pdf>

4. Alvarez J, Fernandez J, Guarner F, Gueimonde M, Rodriguez J, Saenz M. Microbiota intestinal y salud. Elsevier, Madrid. 2020 Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-microbiota-intestinal-salud-S0210570521000583>
5. Koutnikova H, Genser B, Monteiro M, Faurie J, Rizkalla S, Schrezenmeir J, Clément K. Impact of bacterial probiotics on obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease related variables: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2019. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30928918/>
6. Nikbakht E, Khaledi S, Singh I, Williams L. Effect of probiotics and synbiotics on blood glucose: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *European journal of nutrition*. 2018. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27590729/>
7. Guzmán C, Montes T, Monge S, Eduardo. Probióticos, prebióticos y simbióticos en el síndrome de intestino irritable. *Acta Médica Peruana*. Scielo. 2012, Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172012000200009
8. Rojas P, Molina R, Rodríguez C. Definición, clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus. *Rev. Venez. Endocrinol. Metab.* [Internet]. 2016. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102012000400003&lng=es
9. López G. Diabetes mellitus: clasificación, fisiopatología y diagnóstico. *Medwave* 2019. Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Congresos/4315?ver=sindiseno?ver=sindiseno>
10. Casal D, Pinal F, Guía de práctica clínica de diabetes mellitus tipo 2. *iMedPub Journals*. 2015. Disponible en: <https://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/gua-de-prctica-clnica-de-diabetes-mellitus-tipo-2.pdf>

11. Bezerra A, Carvalho N, Viana A, Morais S. Efecto de la suplementación con probióticos sobre la diabetes mellitus: una revisión sistemática. HUPE [Internet]. 2016 [Citado: 2021 Abril 30]; 15(2): 129-139. Disponible en: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/28238>
12. Razmpoosh E, Javadi M, Ejtahed H, Parvin M. Probióticos como agentes beneficiosos en el tratamiento de la diabetes mellitus: una revisión sistemática. *Diabetes / Metabolism Research and Reviews*. 2016. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/dmrr.2665>
13. Akbari V, Hendijani F, Efectos de la suplementación con probióticos en pacientes con diabetes tipo 2: revisión sistemática y metanálisis, *Nutrition Reviews* , 2016, 774–784. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27864537/>
14. Syamimi S, Kalavathy R, Siong M, Limab C, Fen N. Probiotics for the management of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2016. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168822716301644>
15. Jayesh S, Swami O. Role of probiotics in diabetes: a review of their rationale and efficacy. Unichem Laboratories Ltd, India, 2017. Disponible en: <https://emj.emg-health.com/wp-content/uploads/sites/2/2017/10/Role-of-Probiotics....pdf>
16. Rittiphairoj, T, Pongpirul, K, Mueller. Probióticos para el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: protocolo para una revisión sistemática. *Syst Rev* 8, 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13643-019-1145>
17. Marques A, Sarandy M, Novaes R, Gonçalves R. Preclinical relevance of probiotics in type 2 diabetes: A systematic review. *International journal of experimental pathology*, 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32608551/>

18. Koutnikova H, Genser B, Monteiro M, Faurie J, Rizkalla S, Schrezenmeir J, Clément K. Impact of bacterial probiotics on obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease related variables: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2019. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30928918/>
19. Bock P, Telo G, Ramalho R, Sbaraini M, Leivas G, Martins A, Schaan B. The effect of probiotics, prebiotics or synbiotics on metabolic outcomes in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33047170/>
20. Wang X, Juan Q, He Y, Zhuang L, Fang Y, Wang Y. Multiple effects of probiotics on different types of diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28599375/>
21. Brutsaert E. Diabetes mellitus. Manual MSD. New York. 2022. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-endocrinol%C3%B3gicos-y-metab%C3%B3licos/diabetes-mellitus-y-trastornos-del-metabolismo-de-los-hidratos-de-carbono/diabetes-mellitus-dm>
22. Perez F. Epidemiología y fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. Elsevier. 2009. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-epidemiologia-fisiopatologia-diabetes-mellitus-tipo-X0716864009322743>
23. Araya Q. Diagnóstico actual y alternativas de tratamiento médico en diabetes mellitus tipo 2. Sección Endocrinología y Diabetes, HCUCH. *Rev Hosp Clín Univ Chile*, 2012. Disponible en: https://www.redclinica.cl/Portals/0/Users/014/14/14/Publicaciones/Revista/diagnostico_actual_diabetes.pdf

24. Olveira F, González M. Probióticos y prebióticos en la práctica clínica. Nutr Hosp. España, 2007. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v22s2/fisiologia4.pdf>
25. Crommen S, Simon M. Regulación microbiana del metabolismo de la glucosa y resistencia a la insulina. Genes , Brasil, 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5793163/#B123-genes-09-00010>
26. Orozco S, Gil C. Impacto del microbioma intestinal y los probióticos en la obesidad y la diabetes: revisión bibliográfica. Trabajo Fin de Grado. Huesca, 2020. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/97850/files/TAZ-TFG-2020-3680.pdf>
27. Estrada R, Vizzuett C, Carinka C, Ortega P, García D, Garduño A, Uso de probióticos para el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Rev Hosp Jua, Mexico, 2019. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2019/ju194f.pdf>
28. Li C, Li X, Han H, Cui H, Peng M, Wang G, Wang Z. Effect of probiotics on metabolic profiles in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized, controlled trials. Medicine (Baltimore). 2016. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27368052/>
29. Salgaço M, Oliveira L, Costa G, Bianchi F, Sivieri K. Relationship between gut microbiota, probiotics, and type 2 diabetes mellitus. Appl Microbiol Biotechnol. 2019. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31664483/>
30. Swami O, Shah J. Role of probiotics in diabetes: a review of their rationale and efficacy. Unichem Laboratories Ltd, India, 2017. Disponible en: <https://emj.emg-health.com/wp-content/uploads/sites/2/2017/10/Role-of-Probiotics....pdf>
31. Homayouni A, Bagheri N, Mohammad S, Kashani N, Mobaraki N, Mirghafurvand M, Asgharian H, Ansari F, Pourjafar H. Prevention of Gestational Diabetes Mellitus (GDM) and Probiotics: Mechanism of Action: A Review. Curr Diabetes Rev. 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31544699/>
32. Sun Z, Sun X, Li J, Li Z, Hu Q, Li L, Hao X, Song M, Li C. Using probiotics for type 2 diabetes mellitus intervention: Advances, questions, and potential.

- Crit Rev Food Sci Nutr. 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30632770/>
33. Pei C, Qiuxiang Z, Hui D. Antidiabetic effect of *Lactobacillus casei* CCFM0412 on mice with type 2 diabetes induced by a high-fat diet and streptozotocin. *Nutrition*, Volume 30. 2017. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900714001567>
34. Firouzi, S., Majid, H. A., Ismail, A., Kamaruddin, N. A., & Barakatun-Nisak, M. Y. 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*. 2017; 56(4). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1199-8>
35. Shaun S., Ayah A., Nasser M., Kaiser W, Osama E., Hussain S, et al. 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*. 2019,1561-1569. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.009>.
36. Madempudi, R. S., Ahire, J. J., Neelamraju, J., Tripathi, A., & Nanal, S. Efficacy of UB0316, a multi-strain probiotic formulation in patients with type 2 diabetes mellitus: A double blind, randomized, placebo controlled study. *PloS one*, (2019); 14(11). Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225168>
37. Raygan, F., Ostadmohammadi, V., Bahmani, F., & Asemi, Z. The effects of vitamin D and probiotic co-supplementation on mental health parameters and metabolic status in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 2018, 50–55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.02.007>
38. Tajabadi-Ebrahimi, M., Sharifi, N., Farrokhian, A., Raygan, F., Karamali, F., Razzaghi, R., Taheri, S., & Asemi, Z. A Randomized Controlled Clinical Trial Investigating the Effect of Synbiotic Administration on Markers of Insulin Metabolism and Lipid Profiles in Overweight Type 2 Diabetic Patients with Coronary Heart Disease. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*

- : *official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association, 2017, 21–27. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0042-105441>*
39. Palacios, T., Vitetta, L., Coulson, S., Madigan, C. D., Lam, Y. Y., Manuel, R., Briskey, D., Hendy, C., Kim, J. N., Ishoey, T., Soto-Giron, M. J., Schott, E. M., Toledo, G., & Caterson, I. D. Targeting the Intestinal Microbiota to Prevent Type 2 Diabetes and Enhance the Effect of Metformin on Glycaemia: A Randomised Controlled Pilot Study. *Nutrients*, 2020. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu12072041>
40. Kobylak, N., Falalyeyeva, T., Mykhalchyshyn, G., Kyriienko, D., & Komissarenko, I. Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients: Randomized clinical trial. *Diabetes & metabolic syndrome*, 2018, 617–624. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.04.015>
41. Khalili, L., Alipour, B., Asghari Jafar-Abadi, M., Faraji, I., Hassanlilou, T., Mesgari Abbasi, M., Vaghef-Mehrabany, et al. 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*, 2019, 68–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29803203/>
42. Razmpoosh, E., Javadi, A., Ejtahed S., Mirmiran, P., Javadi, M., & Yousefinejad, A. The effect of probiotic supplementation on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes: A randomized placebo controlled trial. *Diabetes & metabolic syndrome*, 2019, 175–182. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.08.008>
43. Mobini, R., Tremaroli, V., Ståhlman, M., Karlsson, F., Levin, M., Ljungberg, et al. Metabolic effects of Lactobacillus reuteri DSM 17938 in people with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism*, 2017, 579–589. Available from: <https://doi.org/10.1111/dom.12861>
44. Kassaian, N., Feizi, A., Aminorroaya, A., Jafari, P., Ebrahimi, M. T., & Amini, M. The effects of probiotics and synbiotic supplementation on glucose and

- insulin metabolism in adults with prediabetes: a double-blind randomized clinical trial. *Acta diabetologica*, 2018, 1019–1028. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1175-2>
45. Kummen, M., & Hov, J. R. The gut microbial influence on cholestatic liver disease. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 2019, 1186–1196. Available from: <https://doi.org/10.1111/liv.14153>
46. Zhang, Y., Gu, Y., Ren, H., Wang, S., Zhong, H., Zhao, X., et al. Gut microbiome-related effects of berberine and probiotics on type 2 diabetes (the PREMOTÉ study). *Nature communications*, 2020. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18414-8>
47. Salami, H., Butt, G., Tucker, I., Skrbic, R., Golocorbin-Kon, S., Mikov, M. El pretratamiento probiótico reduce la permeación de gliclazida (ex vivo) en ratas sanas, pero la aumenta en ratas diabéticas al nivel observado en ratas sanas no tratadas. (2018). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20157366/>
48. Salami, H., Butt, G., Fawcett, J. P., Tucker, I. G., Golocorbin-Kon, S., Mikov, M. Probiotic treatment reduces blood glucose levels and increases systemic absorption of gliclazide in diabetic rats. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*. (2018). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18777945/>

ANEXOS

Anexo 01: Cuadro de operacionalización de variable

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicadores	Escala de Medición
Suplementación con probióticos	Preparado o producto que contiene cepas de microorganismos viables, en cantidades suficientes para alterar la microbiota intestinal en algún compartimento del hospedador (por implantación o colonización) generando efectos benéficos en dicho hospedador. Presentes también en	Se utilizarán artículos científicos indexados en las diferentes bases de datos en los que se haya estudiado la suplementación con probióticos.	En los artículos seleccionados se considerarán los siguientes: Grupo de personas suplementadas con probiótico a través de administración vía oral. Grupo de personas en el que se indique su tratamiento con placebo.	Cualitativa - Nominal

	comprimidos o povos ³⁵ .			
--	--	--	--	--

Diabetes mellitus tipo 02	Trastorno metabólico que se caracteriza por hiperglucemia (nivel alto de azúcar en la sangre), generando resistencia a la insulina, acompañada con una deficiencia relativa de la hormona, hasta un progresivo defecto en su secreción ³⁶ .	Se utilizarán artículos científicos indexados en las diferentes bases de datos en los que se haya estudiado la suplementación con probióticos en el control de la diabetes mellitus tipo 2.	Mejoría o no de los parámetros bioquímicos en los pacientes: Glucemia en ayunas (mg/dl) Hemoglobina glicosilada (%)	Cuantitativa - Nominal
---------------------------	--	---	---	------------------------

Anexo 02:

Tabla 01: Términos de búsqueda por aspecto con sus términos MESH correspondientes

Aspecto	Términos de búsqueda
Probiótico	Probiotics / Probiotic / symbiotic / Bifidobacterium bifidum / Bifidobacterium / Lactobacillus

Diabetes mellitus tipo 2	Diabetes mellitus type 2 / glucose / insulin resistance /insulin / insulin levels/ hyperglycemia/ glycemia.
Adultos	Adult

Anexo 03:

Tabla 02: Ecuación Booleana según el Buscador

Pubmed	("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "diabetes mellitus type 2"[Title/Abstract] OR "diabetes mellitus type 2"[Other Term]) AND ("Probiotics"[MeSH Terms] OR "Probiotics"[Title/Abstract] OR "Probiotics"[Other Term]) AND ("Adult"[MeSH Terms] OR "Adult"[Title/Abstract] OR "Adult"[Other Term])
--------	--

Scopus	<p>(TITLE-ABS-KEY (" probiotics" OR "Lactobacillus" OR " symbiotic" OR "Bifidobacterium") AND TITLE-ABS-KEY ("Diabetes mellitus type 2 " OR " glucose" OR " insulin" OR "glycemia") AND TITLE-ABS-KEY ("adult")) AND (LIMIT-TO (PUBSTAGE , "final")) AND (LIMIT-TO (OA , "all")) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2016) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2015)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Human") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Adult") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Article") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Humans")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English")) AND (LIMIT-TO (SRCTYPE , "j")))</p>
Science Direct	<p>("Probiotics" OR "symbiotic" OR "Lactobacillus" OR " Bifidobacterium ") AND ("Diabetes Mellitus, Type 2" OR "Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent" OR "insulin" OR "glycemia") AND " Adults"</p>

Google académico	intitle:"probiotics" OR "Lactobacillus" OR " symbiotic" OR "Bifidobacterium" +("Diabetes Mellitus, Type 2" OR "Diabetes Mellitus, Non Insulin-Dependent" OR " glucose" OR " insulin" OR "glycemia") + "adult" filetype:pdf
EBSCO Host	("Probiotics" AND "type 2 diabetes"); ("probiotics" OR "symbiotics") AND "type 2 diabetes"; ("probiotics" OR "lactobacillus") AND "type 2 diabetes AND ("hypoglycemic agent") AND "typ 2 diabetes".

Anexo 4 . Ficha de selección y elegibilidad de estudios

Título del Estudio	Suplementación con probióticos en adultos con diabetes mellitus tipo 2: una revisión sistemática	Respuesta	
Criterios de identificación	Ítems		
Criterios de Tamizaje	El estudio fue realizado en los últimos 5 años	Sí () No ()	*
	Presenta texto completo en línea y/o que sea descargable directamente.	Sí () No ()	*
	Estudio en idioma inglés o español.	Sí () No ()	*
	El título se relaciona con las variables de la investigación.	Sí () No ()	*
	¿El resumen indica objetivos, metodología, resultados y conclusiones?	Sí () No ()	*
Elegibilidad:	1.- ¿El estudio fue realizado en personas y animales?	Sí () No ()	1
Participantes	2.- ¿Se consideran como participantes de la investigación a personas de 18 a 60 años?	Sí () No ()	1
	3.- ¿Los participantes del estudio presentan diabetes tipo 2?	Sí () No ()	1
	4.- El tamaño de la muestra fue determinado estadísticamente.	Sí () No ()	1
	5.- ¿El muestreo es aleatorio?	Sí () No ()	1
	6.- Indica si hubo enmascaramiento en la muestra o si se oculta el tipo de tratamiento que el participante recibe en el estudio.	Sí () No ()	1
Grupos	7.- Aprobado por un comité de ética.	Sí () No ()	1
	8.- Indica los grupos a comparar, incluye placebo y tratamientos bien definidos (dosis y/o cantidad, días de tratamiento).	Sí () No ()	1
Intervención	9.- ¿Indica el tiempo de suplementación con probióticos?	Sí () No ()	1
	10.- ¿Indica la dosis de suplementación con probióticos?	Sí () No ()	1

	11.- ¿Se consideran parámetros bioquímicos de evaluación a la glucosa y/o hemoglobina glucosilada?	Sí () No ()	1
Resultados	12.- ¿Los resultados están descritos en forma completa y revisados estadísticamente?	Sí () No ()	1
	13.- Los resultados se relacionan con el objetivo propuesto.	Sí () No ()	1
Discusión	14.- Indica las limitaciones del estudio o probable sesgo.	Sí () No ()	1
	15.- ¿La discusión se fundamenta en las evidencias científicas publicadas en la materia y relacionadas con el objetivo o hipótesis y los resultados de la investigación?	Sí () No ()	1
TOTAL			15

Anexo 05: Ficha de Aiken

FORMATO DE EVALUACIÓN POR JUICIO DE EXPERTOS

Respetado juez, usted ha sido seleccionado para evaluar el instrumento de recolección de artículos. Su participación será fundamental para las evidencias de la validez del constructo basada en el contenido de la prueba. Agradezco anticipadamente su valiosa contribución.

I. DATOS PERSONALES

Nombres y apellidos: CARLOS SÁNCHEZ BLAS

Profesión: NUTRICIONISTA

Grado académico: MAGÍSTER

Afiliación institucional: GERENCIA REGIONAL DE SALUD LA LIBERTAD

Área de experiencia profesional: PROMOCIÓN DE LA SALUD

II. INFORMACIÓN DEL INSTRUMENTO

Denominación de la prueba:

Instrumento de recolección de artículos

Autores:

Peche Untol, Rocio

Procedencia:

Elaborado por los autores

Objetivo de la prueba:

Principal

“Dar a conocer el tipo de probióticos que serían beneficiosos en el control y prevención de DM2”

Específicos

“Dar a conocer el tipo de probióticos que serían beneficiosos en el control y prevención de DM2”

“Evaluar en los estudios seleccionados el control de la glucemia y la hemoglobina glicosilada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que reciben suplementación con probióticos”

Característica de la prueba: Consta de 5 criterios los mismos que contienen en el primer criterio 5 ítems, en el segundo criterio 6 ítems, en el tercer criterio 3 ítems, en el cuarto criterio 1 ítem y el quinto criterio 3 ítems. Todos ellos son calificados con respuestas de si o no.

Definición de las variables:

Probióticos: Preparado o producto que contiene cepas de microorganismos viables en cantidad suficiente como para alterar la microbiota intestinal en algún compartimento del huésped (por implantación o colonización) y que produce efectos benéficos en el hospedador. También mediante comprimidos o polvos ³¹.

Diabetes mellitus tipo 02 : Trastorno metabólico que se caracteriza por hiperglucemia (nivel alto de azúcar en la sangre), generando resistencia a la insulina, acompañada con una deficiencia relativa de la hormona, hasta un progresivo defecto en su secreción.

INSTRUCCIONES PARA EL JUEZ

A continuación, encontrará la siguiente tabla en la que se le solicita que por favor marque con (X):

Nº	ÍTEMS	Esencia l	Útil pero prescindible	Innecesario	Sugerencias
1	¿El título y el resumen del artículo se relacionan con las variables en estudio?	X			
2	¿Presenta texto completo en línea y/o que sea descargable directamente o por herramientas externas?	X			
3	¿El estudio tiene una antigüedad de publicación no mayor de 5 años?	X			
4	¿El artículo es fuente primaria?	X			
5	¿El artículo por lo menos pertenece a un estudio de cohorte o ensayo clínico aleatorizado?	X			

6	¿El artículo tiene como participantes a adultos?	X			
7	¿Todos los participantes del estudio son personas con Diabetes mellitus tipo 02?	X			
8	¿Las mujeres con diabetes gestacional fueron excluidas del estudio?	X			
9	¿Se excluyeron a personas que recibieron medicación 4 semanas antes o durante la intervención?	X			
10	¿Se excluyeron a participantes que tenían diabetes mellitus tipo I?	X			
11	Indica si hubo enmascaramiento en la muestra. Se oculta el tipo de tratamiento que el participante recibe en el estudio.	X			
12	¿Se usó como intervención una cepa probiótica o una mezcla de cepas?	X			
13	¿La intervención se aplicó por al menos 4 semanas?	X			
14	¿La intervención se administró por vía oral?	X			
15	¿Se consideran parámetros bioquímicos de evaluación a la glucosa y hemoglobina glucosilada?	X			
16	¿Los resultados muestran cómo influyen los probióticos	X			

	en la mejora de la diabetes mellitus tipo 02?				
17	¿La discusión se fundamenta en las evidencias científicas publicadas en la materia y relacionadas con el objetivo o hipótesis y los resultados de la investigación?	X			
18	Indica limitaciones del estudio o probable sesgo (muestra pequeña, lapso de tiempo del estudio, pérdidas importantes de seguimiento , y ensayos acabados antes de tiempo, resultados muestran amplia variabilidad o heterogeneidad no explicada	X			

Firmas de los profesionales:



Lic.

Lic. CARLOS SANCHEZ BLAS

CNP: 4165

DNI: 43942676




Mgtr. Stephany Neglia Cermeño
Coordinadora EP de Nutrición – Sede Trujillo

Mg. STEPHANY NEGLIA

CNP 4871

DNI 45238320



Jorge Luis Díaz Ortega

CQFP: 07562

RENACYT: Código P0031078

Anexo 06: Búsquedas en bases de datos

NIH National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information
Iniciar sesión

X
Buscar

Avanzado [Crear alerta](#) [Crear RSS](#)
[Guía del usuario](#)

Ahorrar
Correo electrónico
Enviar a

Ordenado por: Mejor coincidencia
opciones de pantalla

MIS FILTROS NCBI
62 resultados
« < Página 1 de 7 > »

RESULTADOS POR AÑO

Efectos de la berberina y los **probióticos** relacionados con el microbioma intestinal en la **diabetes tipo 2** (estudio PREMOTÉ).

1

Citar Zhang Y, Gu Y, Ren H, Wang S, Zhong H, Zhao X, Ma J, Gu X, Xue Y, Huang S, Yang J, Chen L, Chen G, Qu S, Liang J, Qin L, Huang Q, Peng Y, Li Q, Wang X, Kong P, Hou G, Gao M, Shi Z, Li X, Qiu Y, Zou Y, Yang H, Wang J, Xu G, Lai S, Li J, Ning G, Wang W.

Cuota Nat Commun. 2020 6 de octubre; 11 (1): 5015. doi: 10.1038 / s41467-020-18414-8.

Q

INICIAR SESIÓN

Artículos
Aproximadamente 9,610 resultados (0.02 s)
 Mi perfil Mi biblioteca

Cualquier momento

Desde 2021

Desde 2020

Desde 2017

Intervalo específico ...

Ordenar por relevancia

Ordenar por fecha

Cualquier idioma

Buscar sólo páginas en español

Cualquier tipo

Artículos de revisión

incluir patentes

incluir citas

Crear alerta

[PDF] La alteración de la microbiota intestinal por *Lactobacillus Rhamnosus* reduce las citocinas proinflamatorias y el nivel de glucosa en el modelo adulto de pez cebra

F Botorabi, F Saadat, R Falak, H Manouchehri... - 2021 - researchsquare.com

Objetivo: La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) sigue siendo un desafío para los médicos a la hora de gestionar las circunstancias del paciente. Se supone que las alteraciones de la ora normal pueden estar implicadas en la patogenicidad de la DM2 al inducir inflamación crónica. Para investigar el efecto de ...

Guardar Citar Citado por 1 [Artículos relacionados](#) [Las 2 versiones](#)

[PDF] Efectividad de los probióticos en la diabetes tipo 2: un metanálisis

MA Kasińska, J Drzewoski - Pol Arch Med Wewn, 2015 - lactospore.com

... La suplementación con **probióticos** no tuvo un efecto significativo en los niveles de FPG, **insulina** y PCR, así como en el perfil de lípidos. ... una disminución sustancial de los niveles de **glucosa** en sangre en sujetos con diabetes después del uso de **probióticos**. Solo Asemi et al23 informaron un aumento significativo en...

Guardar Citar Citado por 103 [Artículos relacionados](#) [Las 5 versiones](#)

[PDF] Los probióticos mitigan la atrofia del músculo esquelético en ratas adultas con insuficiencia cardíaca inducida por isoproterenol; aumentando la expresión del gen IGF-I y mejorando la insulina ...


MS ABD-EL HAMID, ABDELHA MOHAMED - scholar.archive.org

Antecedentes: la atrofia del músculo esquelético es una complicación común de la insuficiencia cardíaca que puede resultar de las alteraciones neurohormonales que la acompañan. El microbioma intestinal alterado puede mediar en estas alteraciones neurohormonales. Las evidencias crecientes apuntaban a la salud ...


Guardar Citar [Artículos relacionados](#)

Encuentra artículos con estos términos

("Probiotics" OR "symbiotic" OR "Lactobacillus" OR "Bifidobacterium ")



 Búsqueda Avanzada

6.700 resultados

 Establecer alerta de búsqueda

Refinar por:

Años

 2022 (92) 2021 (920) 2020 (712)Mostrar más Tipo de artículo  Artículos de revisión (1.826)  Descargar artículos seleccionados  Exportarordenados por *relevancia* | [fecha](#) Artículo de investigación  Acceso a texto completo

1 **Efectos del consumo diario de yogur probiótico que contiene Lactobacillus acidophilus La5 y Bifidobacterium lactis Bb12 sobre el estrés oxidativo en pacientes con síndrome metabólico**

Nutrición Clínica ESPEN, 2 de enero de 2021, ...

Leila Rezazadeh, Beitullah Alipour, ... Bahram Pourghassem Gargari

 [Ver PDF](#) [Abstracto](#)  [Exportar](#)  Artículo de revisión

2 **Desarrollos recientes en probióticos: énfasis en Bifidobacteria**

Food Bioscience, 15 de marzo de 2021, ...

Muskan Sharma, Arunima Wasan, Rakesh Kumar Sharma

[Abstracto](#)  [Exportar](#) 



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE NUTRICIÓN**

Declaratoria de Autenticidad del Asesor

Yo, DIAZ ORTEGA JORGE LUIS, docente de la FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD de la escuela profesional de NUTRICIÓN de la UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO SAC - TRUJILLO, asesor de Tesis titulada: "Suplementación con probióticos en adultos con diabetes mellitus tipo 2: una revisión sistemática", cuyo autor es PECHE UNTOL ROCIO ANACELI, constato que la investigación tiene un índice de similitud de 22.00%, verificable en el reporte de originalidad del programa Turnitin, el cual ha sido realizado sin filtros, ni exclusiones.

He revisado dicho reporte y concluyo que cada una de las coincidencias detectadas no constituyen plagio. A mi leal saber y entender la Tesis cumple con todas las normas para el uso de citas y referencias establecidas por la Universidad César Vallejo.

En tal sentido, asumo la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión tanto de los documentos como de información aportada, por lo cual me someto a lo dispuesto en las normas académicas vigentes de la Universidad César Vallejo.

TRUJILLO, 01 de Diciembre del 2021

Apellidos y Nombres del Asesor:	Firma
DIAZ ORTEGA JORGE LUIS DNI: 18134283 ORCID: 0000-0002-6154-8913	Firmado electrónicamente por: DIAZO el 09-12-2021 17:02:58

Código documento Trilce: TRI - 0202043