



**Universidad  
Norbert Wiener**

**UNIVERSIDAD NORBERT WIENER**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**REVISIÓN CRÍTICA: EFECTO DEL CONSUMO DE PROBIÓTICOS EN LA  
REDUCCIÓN DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN PACIENTES CON  
DIABETES TIPO 2**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN NUTRICIÓN CLÍNICA CON MENCIÓN EN NUTRICIÓN ONCOLÓGICA**

**AUTOR**

**ISIS MARINET ALZAMORA PEREZ**

**ASESOR**

**DR. ANDREA BOHÓRQUEZ MEDINA**

**LIMA, 2022**



## RESUMEN

La suplementación de los probióticos para mejorar el control de la diabetes tipo 2 podría ser incluida dentro del paquete de atención integral de salud. La investigación secundaria realizada se titula “Revisión crítica: Efecto del consumo de probióticos en la reducción de la resistencia a la insulina en pacientes con diabetes tipo 2”, tiene como objetivo realizar un comentario crítico sobre el tema mencionado. La pregunta clínica fue: ¿La suplementación con probióticos será efectiva para reducir la resistencia a la insulina en pacientes adultos de 18 a 75 años con diabetes tipo 2?. La metodología utilizada fue Nutrición Basada en Evidencia (NuBE). Al realizar la búsqueda de información se utilizó bases de datos como PUBMED, MEDLINE, SCIENCE DIRECT, encontrando 19 artículos, luego de pasar un filtro se seleccionaron 7 que han sido evaluados por la herramienta para lectura crítica CASPE, eligiendo al final el artículo de revisión sistemática titulado “Efectos de los probióticos en la diabetes mellitus tipo 2: un meta análisis”, el cual presenta un nivel de evidencia All y un grado de recomendación fuerte, en base a la experiencia del investigador. Por último, el comentario crítico posibilita inferir que los probióticos pueden tener un efecto en la reducción de la resistencia a la insulina mediante la mejora del índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR), sin embargo se requiere realizar estudios de mayor escala considerando las características geográficas de la población peruana.

**Palabras clave:** probióticos, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2.

## **ABSTRACT**

Probiotic supplementation to improve the control of type 2 diabetes could be included within the comprehensive health care package. The secondary research conducted is entitled "Critical Review: Effect of probiotic consumption on reducing insulin resistance in patients with type 2 diabetes", aims to make a critical commentary on the mentioned topic. The clinical question was: Will probiotic supplementation be effective in reducing insulin resistance in adult patients aged 18 to 75 years with type 2 diabetes? The methodology used was Nutrition Based on Evidence (NuBE). When searching for information, databases such as PUBMED, MEDLINE, SCIENCE DIRECT were used, finding 19 articles, after passing a filter, 7 were selected and evaluated by the CASPE critical reading tool, choosing at the end the systematic review article entitled "Effects of probiotics in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis", which presents a level of evidence All and a strong degree of recommendation, based on the researcher's experience. Finally, the critical commentary makes it possible to infer that probiotics may have an effect on the reduction of insulin resistance by improving the insulin resistance index (HOMA-IR); however, larger scale studies are required considering the geographical characteristics of the Peruvian population.

**Keywords:** probiotics, insulin resistance, diabetes mellitus type 2.

## INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS)(1), “La diabetes es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre (o azúcar en sangre), que con el tiempo provoca graves daños en el corazón, los vasos sanguíneos, los ojos, los riñones y los nervios”.

Actualmente, hay varios tipos de diabetes, la más común es la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), que representa más del 90% de casos en el mundo. Este tipo de diabetes, se caracteriza por una hiperglucemia inicial, causada por la incapacidad de las células del organismo para responder a la insulina, hormona esencial producida por el páncreas que permite a la glucosa ingresar a las células para convertirse en energía o almacenarse; a esta incapacidad se le denomina resistencia a la insulina. Con la aparición de la resistencia a la insulina, la hormona es menos eficaz y, si no es controlada en el tiempo, provoca un aumento en la producción de insulina. Eventualmente, la producción inadecuada puede desarrollarse como resultado de la incapacidad de las células beta del páncreas para satisfacer la demanda(2).

De acuerdo a la Asociación Americana de Diabetes (ADA siglas en inglés)(3), la diabetes puede ser diagnosticada según los valores de glucosa en el plasma (cuadro 1).

**Cuadro 1. Criterios diagnóstico para Diabetes ADA 2020(3)**

<b>Prueba diagnóstica</b>	<b>Valores</b>
Glucosa en ayunas (no haber tenido ingesta calórica en 8 horas antes de la prueba)	$\geq 126$ mg/dL
Glucosa posprandial a las 2 horas, luego de test tolerancia oral a la glucosa (con un carga de 75 g de glucosa disuelta en agua)	$\geq 200$ mg/dL
Hemoglobina glucosilada (A1C)	$\geq 6.5\%$

Los factores de riesgo de la DMT2 pueden ser genéticos, ambientales y metabólicos que al estar interrelacionados contribuyen al desarrollo de la enfermedad. En otras palabras, los antecedentes familiares de diabetes mellitus, la edad, la obesidad, el elevado consumo de comidas hipercalóricas y la inactividad física identifican a los individuos con mayor riesgo (4).

Según la Federación Internacional de Diabetes (IDF siglas en inglés) refiere en la décima edición de su atlas que la población mundial con DMT2 está creciendo rápidamente, al 2021 ya hay 537 millones de adultos (20-79 años) que viven con diabetes, asimismo se estima que aumente a 643 millones para el año 2030 y a 784 millones para el 2045 (2).

En el Perú durante el año 2020, el 4,5% de la población de 15 y más años de edad presenta diabetes mellitus. Además, el 4,8% de las mujeres y 4,1% de los hombres presentan la enfermedad. De igual forma, respecto a los quintiles de ingresos tuvo un porcentaje mayor en el quintil superior de riqueza (6,1%) en comparación con el quintil inferior (1,9%) de diagnosticados con diabetes(5). Esta situación trae como consecuencia una carga socioeconómica al estado peruano en la salud pública.

La DMT2 se puede controlar eligiendo hábitos saludables: alimentación balanceada y actividad física regular. Sin embargo, en algunos casos se requiere medicamentos que puedan controlarla, el más usado es la metformina, con las sulfonilureas, además de insulina (6). Recientemente, se ha propuesto que los cambios en la microbiota intestinal en pacientes obesos pueden contribuir a la patogénesis de la diabetes(7).

La microbiota intestinal se define como una colección completa de microbios que existen naturalmente dentro del intestino humano, tiene funciones en el metabolismo, en el sistema inmunológico y protege contra patógenos, adicionalmente modula el desarrollo gastrointestinal(7). La gran mayoría de

microorganismos residen en el colon, pueden pesar alrededor de 1,5 kg en total, según estudios refieren que son cerca de 10 a 100 trillones de microorganismos los cuales pueblan el intestino del adulto, en comparación con el genoma humano lo superan por 100, con más de 1.000 especies(8).

Los microbios que componen la microbiota intestinal son en su mayoría bacterias, con un menor porcentaje de virus, hongos y células eucariotas. En cuanto a las bacterias, la más abundantes encontradas en humanos y ratones, son los Firmicutes, con una representación del 60 al 80% incluyendo a más de 200 géneros (predominando Ruminococcus, Clostridium y Lactobacillus); les siguen los Bacteroidetes, con una representación del 20 al 30% (destacando a los Bacteroides, Prevotella y Xylanibacter), y continúan con las Actinobacterias, que representan el 10% (en su mayoría del género Bifidobacterium). En menor porcentaje, se encuentran a las Proteobacterias siendo la Escherichia y Enterobacteriaceae(9).

Según Ley (10), encontró que la proporción relativa de Bacteroidetes disminuye en las personas obesas en comparación con las delgadas. Por consiguiente, los resultados indican que la obesidad tiene un componente microbiano, que podría tener potenciales implicaciones terapéuticas.

Según la OMS y FAO en la Guía para la evaluación de probióticos en alimentos del 2002, definen a “los probióticos como microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, ofrecen un beneficio para la salud de las personas”(11). Los datos de estudios en animales sugieren que los efectos positivos de los probióticos pueden influir en el metabolismo de la glucosa y mejorar la sensibilidad a la insulina (6). Según Kim (7), la composición de la microbiota intestinal puede modificarse de forma beneficiosa mediante probióticos y/o prebióticos para mantener la homeostasis de la glucosa.

Los posibles mecanismos de acción podrían incluir efectos insulinoatrópicos y de saciedad mediados por las hormonas intestinales, GLP-1 y PYY, un efecto protector

de las células  $\beta$  por la reducción del estrés oxidativo y la disminución de las citoquinas proinflamatorias, actividades anti lipolíticas y una mayor sensibilidad a la insulina a través de GLUT4 mediante la regulación al alza de la señalización proteína quinasa activada por 5'-AMP fosforilada (AMPK) en los tejidos. Un papel adicional de los ácidos grasos de cadena corta (AGCS) es el control de la glucemia a través de la gluconeogénesis intestinal y mediado por el sistema nervioso periportal (7). Sin embargo, varios estudios en animales y humanos muestran resultados mixtos, por lo que se requiere mayor investigación.

El siguiente trabajo de investigación se sustenta en la búsqueda de información científica sobre el tema para la realización de comentarios críticos según criterios de lectura crítica (CASpe).

Esta investigación se justifica porque permite motivar a los profesionales de nutrición sobre alternativas que fortalezcan la intervención integral al paciente con diabetes mellitus para mejorar su calidad de vida.

Asimismo, esta investigación, permitirá incorporar un criterio de elección del mejor artículo según los criterios mencionados.

El objetivo fue realizar un comentario crítico sobre un artículo de revisión sistémico sobre el tema.

Adicionalmente, permite actualizar los conocimientos sobre los beneficios de los probióticos en la salud, en particular de los pacientes con diabetes tipo 2, para formar parte de la terapia complementaria por parte de los profesionales de salud. Por último, se espera que este estudio sea referencia en nuevos estudios.



## CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO

### 1.1 Tipo de investigación

El tipo de investigación es secundaria, debido al proceso de revisión de la literatura científica basada en principios metodológicos y experimentales que selecciona estudios cuantitativos y/o cualitativos, con la finalidad de dar respuesta a un problema planteado y previamente abordado por una investigación primaria.

### 1.2 Metodología

La metodología para la investigación se realizará según las 5 fases de la Nutrición Basada en Evidencias (NuBE) para el desarrollo de la lectura crítica:

- a) **Formular la pregunta clínica y búsqueda sistemática:** se procedió a estructurar y concretar la pregunta clínica que se relaciona con la estrategia PS, donde (S) es la situación clínica con los factores y consecuencias relacionados, de un tipo de paciente (P) con una enfermedad establecida. Asimismo, se desarrolló una búsqueda sistemática de la literatura científica vinculada con palabras clave que derivan de la pregunta clínica.

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se utilizaron como motores de búsqueda bibliográfica a Google Académico y Dimensium.

Luego se procedió a realizar la búsqueda sistemática utilizando como bases de datos a Science Direct, Scopus, Pubmed, Scielo.

- b) **Fijar los criterios de elegibilidad y seleccionar los artículos:** se fijaron los criterios para la elección preliminar de los artículos de acuerdo con la situación clínica establecida.
- c) **Lectura crítica, extracción de datos y síntesis:** mediante la aplicación de la herramienta para la lectura crítica CASPE se valoró cada uno de los artículos científicos seleccionados anteriormente, según el tipo de estudio publicado.
- d) **Pasar de las pruebas (evidencias) a las recomendaciones:** los artículos científicos que se evaluaron por CASPE son evaluados considerando un nivel de evidencia (tabla 1) y un grado de recomendación (tabla 2) para cada uno de ellos.

**Tabla 1. Nivel de Evidencia para evaluación de los artículos científicos**

<b>Nivel de Evidencia</b>	<b>Categoría</b>	<b>Preguntas que debe contener obligatoriamente</b>
<b>A I</b>	Ensayo clínico aleatorizado	Preguntas del 1 al 7
<b>A II</b>	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 7
<b>B I</b>	Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado	Preguntas del 1 al 3 y preguntas 6 y 7
<b>B II</b>	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 5
<b>B III</b>	Estudios prospectivos de cohorte	Preguntas del 1 al 8
<b>C I</b>	Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado	Preguntas del 1 al 3 y pregunta 6
<b>C II</b>	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 4
<b>C III</b>	Estudios prospectivos de cohorte	Preguntas del 1 al 6

**Tabla 2. Grado de Recomendación para evaluación de los artículos científicos**

Grado de Recomendación	Estudios evaluados
<b>FUERTE</b>	<p>Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 7 y 8</p> <p>Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente las preguntas 5 y 6.</p> <p>Estudios de cohorte, que respondan consistentemente las preguntas 6 y 8.</p>
<b>DÉBIL</b>	<p>Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7.</p> <p>Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6.</p> <p>Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta 8.</p>

e) **Aplicación, evaluación y actualización continua:** de acuerdo con la búsqueda sistemática de la literatura científica y selección de un artículo que responda la pregunta clínica, se procedió a desarrollar el comentario crítico según la experiencia profesional sustentada con referencias bibliográficas actuales; para su aplicación en la práctica clínica, su posterior evaluación y la actualización continua al menos cada dos años calendarios.

### **1.3 Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población-Situación Clínica)**

Se identificó el tipo de paciente y su situación clínica para estructurar la pregunta clínica, descrito en la tabla 3.

**Tabla 3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS**

<b>POBLACIÓN (Paciente)</b>	Adultos de 18 hasta 75 años con diabetes mellitus tipo 2
<b>SITUACIÓN CLÍNICA</b>	Suplementación de probióticos para reducir la resistencia a la insulina en pacientes diabéticos
La pregunta clínica es: <ul style="list-style-type: none"><li>- ¿La suplementación con probióticos será efectiva para reducir la resistencia a la insulina en pacientes adultos de 18 a 75 años con diabetes tipo 2?</li></ul>	

#### **1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta**

La pregunta clínica es viable debido a que considera el estudio el efecto de la suplementación con probióticos para reducir la resistencia a la insulina en pacientes diabéticos, considerando que la diabetes tipo 2 es una de las mayores enfermedades crónicas no transmisibles en la actualidad. La pregunta es pertinente debido a que se han realizado estudios clínicos a nivel internacional lo cual genera el debate sobre incluir los probióticos en el tratamiento de la diabetes tipo 2.

#### **1.5 Metodología de Búsqueda de Información**

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se describe las palabras clave (tabla 4), las estrategias de búsqueda (tabla 5) y se procede a la búsqueda de artículos científicos sobre estudios clínicos que respondan la pregunta clínica, mediante el uso de motores de búsqueda bibliográfica como Google Académico.

Luego del hallazgo de los artículos científicos, se procedió a realizar la búsqueda sistemática de artículos de manera precisa y no repetitiva utilizando como base de datos Sciencedirect y Pubmed.

**Tabla 4. Elección de las palabras clave**

<b>PALABRAS CLAVE</b>	<b>INGLÉS</b>	<b>PORTUGUÉS</b>	<b>SIMILARES</b>
<b>Probióticos</b>	Probiotics "Probiotics"[ Mesh]	probióticos	Yogurt fermentado "Probiotic*" "synbiotic*"
<b>Resistencia a la insulina</b>	Insulin Resistance	resistência à insulina	Sensibilidad insulina
<b>Diabetes tipo 2</b>	Type 2 Diabetes ("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh])	diabetes tipo 2	"Diabetes tipo II" "Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus" "Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus" "Stable Diabetes Mellitus" "NIDDM" "Maturity-Onset Diabetes Mellitus" "Maturity Onset Diabetes Mellitus" "MODY" "Slow-Onset Diabetes Mellitus" "Type 2 Diabetes Mellitus" "Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus" "Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus"

			“Maturity-Onset Diabetes” “Maturity Onset Diabetes” “Type 2 Diabetes” “Adult-Onset Diabetes Mellitus”
--	--	--	--

**Tabla 5. Estrategias de búsqueda en las bases de datos**

<b>Base de datos consultada</b>	<b>Fecha de la búsqueda</b>	<b>Estrategia para la búsqueda</b>	<b>N° artículos encontrados</b>	<b>N° artículos seleccionados</b>
Pubmed	16/01/2022	Búsqueda en bases de datos virtuales, Internet, de palabras claves “Probióticos”, “Resistencia a la insulina” y “Diabetes tipo 2” en diferentes idiomas.	32	5
Sciencedirect	16/01/2022	(((“Diabetes Mellitus, Type 2”[Mesh]) AND “Probiotics”[Mesh])) OR “Synbiotics”[Mesh] Filters: Meta-Analysis, from 2017 - 2022 Sort by: Most Recent	5	2
<b>TOTAL</b>			19	7

Una vez seleccionados los artículos científicos de las bases de datos descritos en la tabla 5, se procedió a desarrollar una ficha de recolección bibliográfica que contiene la información de cada artículo (tabla 6).

**Tabla 6. Ficha de recolección de datos bibliográfica**

<b>Autor (es)</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Revista (año, volumen, número)</b>	<b>Link</b>	<b>Idioma</b>	<b>Método</b>
<b>Tao, YW., et al</b>	“Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: a meta-analysis”	JTrans Med, 2020; 18(30)	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6966830/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6966830/</a>	Inglés	Búsqueda electrónica
<b>Kim, Y. A., et al</b>	“Probiotics, prebiotics, synbiotics and insulin sensitivity”	Nutrition Research Reviews, 2018; 31(1)	<a href="https://tinyurl.com/y3odu3z9">https://tinyurl.com/y3odu3z9</a>	Inglés	Búsqueda electrónica

<b>Firouzi M., et al</b>	“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)	10.1007/s00394-016-1199-8	Inglés	Búsqueda electrónica
<b>Moraes, et al</b>	“Probiotics supplementation and insulin resistance: a systematic review”	Diabetol Metab Syndr. 2020;12(1)	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7656736/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7656736/</a>	Inglés	Búsqueda electrónica
<b>Caifeng L, et al</b>	“Effect of probiotics on metabolic profiles in type 2 diabetes mellitus A meta-analysis of randomized, controlled trials”	Medicine, 2016; 95(26)	<a href="https://tinyurl.com/y67kcepg">https://tinyurl.com/y67kcepg</a>		Búsqueda electrónica
<b>Kobyliak N., et al</b>	“Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients: Randomized clinical trial”	Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 2018; 12(5)	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871402118301061?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871402118301061?via%3Dihub</a>	Inglés	Búsqueda electrónica



<b>Zang Q., et al</b>	“Effect of probiotics on glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials”	Medicina, 2016; 52(1).	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1010660X15001147">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1010660X15001147</a>	Inglés	Búsqueda electrónica
-----------------------	---	------------------------	---	--------	----------------------

### 1.6 Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas

A partir de los artículos científicos seleccionados (tabla 6) se evalúa la calidad de la literatura mediante la lista de chequeo de “Critical Appraisal Skills Programme España” (CASPe) (tabla 7).

**Tabla 7. Análisis de los artículos mediante la lista de chequeo CASPE**

<b>Título del artículo</b>	<b>Tipo de investigación metodológica</b>	<b>Lista de chequeo empleada</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Grado de recomendación</b>
“Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: a meta-analysis”	Metanálisis o Revisión sistémica	CASPE	All	Fuerte
“Probiotics, prebiotics, synbiotics and insulin sensitivity”	Metanálisis o revisión sistémica	CASPE	CII	Débil

<p>“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”</p>	<p>Estudio clínico aleatorizado</p>	<p>CASPE</p>	<p>CI</p>	<p>Débil</p>
<p>“Probiotics supplementation and insulin resistance: a systematic review”</p>	<p>Metaanálisis o revisión sistémica</p>	<p>CASPE</p>	<p>CII</p>	<p>Débil</p>
<p>“Effect of probiotics on metabolic profiles in type 2 diabetes mellitus A meta-analysis of randomized, controlled trials”</p>	<p>Metaanálisis o revisión sistémica</p>	<p>CASPE</p>	<p>CII</p>	<p>Débil</p>
<p>“Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients:</p>	<p>Estudio clínico aleatorizado</p>		<p>CI</p>	<p>Débil</p>

Randomized clinical trial”		CASPE		
“Effect of probiotics on glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials”	Metaanálisis o revisión sistémica	CASPE	All	Fuerte

## CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO

### 2.1 Artículo para revisión

- a) **Título:** Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: a meta-analysis
- b) **Revisor:** Licenciada Isis Marinet Alzamora Perez
- c) **Institución:** Universidad Norbert Wiener, provincia y departamento de Lima-Perú
- d) **Dirección para correspondencia:** isismarinet@gmail.com
- e) **Referencia completa del artículo seleccionado para revisión:**

Tao YW, Gu YL, Mao XQ, Zhang L, Pei YF. Correction to: Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: a meta-analysis. J Transl Med. 2020 Feb 28;18(1):105. doi: 10.1186/s12967-020-02274-3. Erratum for: J Transl Med. 2020 Jan 17;18(1):30.

f) **Resumen del artículo original:**

**Antecedentes**

La diabetes mellitus de tipo II (DMT2) es una enfermedad metabólica prevalente que ha atraído amplia atención debido a su creciente incidencia y a sus múltiples complicaciones. Para evaluar el papel de los probióticos en los pacientes con DMT2 de forma exhaustiva, y así proporcionar una base teórica para la amplia aplicación clínica de los probióticos en el tratamiento de la DMT2, los autores realizaron un metaanálisis para evaluar los efectos de los probióticos en tres indicadores de DMT2, incluyendo Hemoglobina glicosilada (HbA1c), glucemia (FBG) y la evaluación del modelo de homeostasis del IR (HOMA-IR).

**Objetivos**

El propósito del presente estudio fue evaluar la eficacia de los probióticos en la diabetes mellitus de tipo II (DMT2).

**Metodología**

Realizaron una búsqueda exhaustiva en PubMed, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure, Chinese Scientific Journal Databases, base de datos Wan Fang y disco de medicina biológica de China para los estudios pertinentes publicados antes de junio de 2019. Se utilizaron como indicadores para la DMT2 la hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c), la evaluación del modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina (HOMA-IR) y la glucosa en sangre en ayunas (FBG). Se calculó la diferencia de medias ponderada de la variación inversa (DMP) con un intervalo de confianza (IC) del 95% para la media de los cambios de HbA1c, FBG y HOMA-IR desde la línea de base.

**Resultados**

Se incluyeron en el meta-análisis 15 ensayos controlados aleatorios (ECA) con un total de 902 participantes. Teniendo en cuenta la heterogeneidad clínica causada por la variación de la dosis y la duración del tratamiento probiótico, se utilizó un modelo de efectos aleatorios para estimar la DMP combinada. Se observó una reducción significativamente mayor de HbA1c% (DMP = - 0,24, IC del 95% [- 0,44, - 0,04], p = 0,02), FBG (DMP = - 0,44 mmol/L, IC del 95% [- 0,74, - 0,15], p = 0,003) y HOMA-IR (DMP = - 1,07, IC del 95% [- 1,58, - 0,56], p < 0,00001) en el grupo tratado con probióticos. Análisis de sensibilidad adicionales verificaron la fiabilidad y estabilidad de nuestros resultados.

## **Conclusiones**

Los resultados del meta-análisis indicaron que el tratamiento con probióticos puede reducir el nivel de resistencia a la HbA1c, FBG e insulina en pacientes con DMT2. Se necesitan más datos clínicos e investigaciones sobre el mecanismo de los probióticos para clarificar el papel de los probióticos en la DMT2.

## **2.2 Comentario Crítico**

El artículo presenta como título Efectos de los probióticos en la diabetes tipo 2: Metanálisis presentando una relación directa con el objetivo del estudio; sin embargo, los estudios incluidos han sido realizados con muestras menor a 100 personas en cada estudio y mayormente desarrollados en Irán.

El tema abordado por los autores no determina un amplio panorama sobre el efecto de la suplementación de probióticos en población diabética, ya que los resultados muestran una reducción de la resistencia a la insulina en el índice de resistencia a la insulina (HOMA - IR), al inicio y final de la intervención; cabe mencionar que solo se observó en 8 de los 15 estudios clínicos analizados en el metaanálisis.

En relación a los aspectos teóricos y antecedentes expresados en la introducción del artículo, describen como problema que los datos de estudios en humanos sobre los efectos del consumo de probióticos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) son inconsistentes, a pesar de que en estudios preclínicos se ha demostrado efectos positivos. En consecuencia, los autores consideraron la necesidad de evaluar el papel de los probióticos en pacientes con DMT2 de manera integral y, por lo tanto, proporcionar una base teórica para la aplicación clínica extensa de los probióticos en el tratamiento de la DMT2. Por consiguiente, realizaron un metanálisis para evaluar los efectos de los probióticos en tres indicadores de DMT2, incluida la Hemoglobina glicosilada (HbA1c), Glucosa en sangre (FBG) y evaluación del modelo de homeostasis de RI (HOMA-IR).

De acuerdo con la metodología planteada por los autores, describen en primer lugar la suplementación con probióticos, cabe mencionar que en los 15 estudios clínicos el tamaño de la muestra varió de 29 a 108. La duración del tratamiento varió de 6 a 12 semanas. Seis ensayos informaron el cambio desde el inicio para HbA1c, FBG o HOMA-IR directamente. Mientras que los otros 9 ensayos sólo proporcionaron el valor medio y desviación estándar (DE) para el inicio y el final, respectivamente. La media y la DE del cambio desde el inicio en estos 9 estudios se imputaron con una estimación del coeficiente de correlación de 0,5.

Según los resultados obtenidos, se señalan de manera descriptiva y el análisis estadístico que se muestra perfila adecuadamente con los criterios de inclusión de la revisión sistemática.

En la discusión de resultados, se compara adecuadamente con otros estudios acordes con la temática planteada, por lo cual al realizar un metanálisis para ECA, aumentaron el tamaño de la muestra y el poder estadístico. Sin embargo, todavía existen algunas limitaciones. Primero, el número de estudios incluidos es pequeño, por lo que la validez de los resultados fue limitada. En segundo lugar, el metanálisis incluyó varios tipos de probióticos en diferentes dosis y la duración de la terapia varió de 6 a 12 semanas. Aunque la heterogeneidad

estadística entre los ensayos no fue significativa, sí existió una verdadera heterogeneidad causada por la variación clínica. En tercer lugar, no se pudo evaluar el efecto de los probióticos sobre las complicaciones de la DMT2. Por lo tanto, se necesitan más ECA con muestras grandes para confirmar el efecto de los probióticos sobre el metabolismo de la glucosa en pacientes con DMT2. Adicionalmente, se necesitan con urgencia investigaciones experimentales para descubrir el mecanismo subyacente de los probióticos.

Los autores concluyen que en el metaanálisis los efectos de los probióticos sobre HbA1c, FBG y HOMA-IR, encontraron que el tratamiento con probióticos puede mejorar significativamente la glucosa en sangre de los pacientes con DMT2, ya que se observaron reducciones en las tres medidas. Por ello, los resultados pueden proporcionar una base teórica más completa para el uso de probióticos en la mejora de la DMT2.

### **2.3 Importancia de los resultados**

A pesar de que existen pruebas sobre el efecto positivo de los probióticos, es necesario realizar un estudio de mayor duración y muestra, además de considerar variables como los hábitos alimentarios, uso de insulina como tratamiento, etc.

La importancia radica en que si bien es cierto los probióticos no podrían ser recomendados como tratamiento absoluto para la diabetes, si presentan un efecto beneficioso indirecto en los pacientes.

### **2.4 Nivel de evidencia y grado de recomendación**

Según la experiencia profesional se ha visto conveniente desarrollar una categorización del nivel de evidencia y grado de recomendación, considerando como aspectos principales que el nivel de evidencia se vincule con las preguntas del 1 al 7 y el grado de recomendación se categorice como Fuerte o Débil.

El artículo seleccionado para el comentario crítico resultó con un nivel de evidencia alto como A II y un grado de recomendación Fuerte, por lo cual se eligió para evaluar adecuadamente cada una de las partes del artículo y relacionarlo con la respuesta que otorgaría a la pregunta clínica planteada inicialmente.

## **2.5 Respuesta a la pregunta**

De acuerdo a la pregunta clínica formulada ¿La suplementación con probióticos será efectiva para reducir la resistencia a la insulina en pacientes adultos de 18 a 75 años con diabetes tipo 2?

El metaanálisis seleccionado para responder la pregunta reporta que existen pruebas insuficientes para determinar el efecto del consumo de probióticos en la reducción de la resistencia a la insulina en pacientes con diabetes tipo 2.

### **RECOMENDACIONES**

Se recomienda:

1. Fomentar por parte de las universidades, institutos especializados, sector público y/o privado, la realización de investigaciones con mayor duración y muestra, adecuándose a la realidad de nuestro país, ya que como se concluye en el estudio las investigaciones clínicas todavía son escasas además de presentar resultados mixtos.
2. Difundir de los resultados de la presente revisión crítica, para actualizar los conocimientos de los profesionales a cargo de la atención primaria para promover una alimentación saludable y suplementación con probióticos teniendo en cuenta los factores sociodemográficos, con insumos y/o alimentos disponibles en la región.
3. Incluir en la guías de promoción, prevención y tratamiento de la diabetes tipo 2 como terapia alternativa complementaria, desde el primer nivel de atención, debido a que la implementación de suplementación con probióticos y/o en



pacientes diabéticos, puede beneficiar los índices de glucosa y resistencia a la insulina.

4. Enfatizar en la promoción de hábitos alimentarios saludables la inclusión de alimentos y/o suplementos con probióticos que favorecen el incremento de bacterias beneficiosas en la microbiota intestinal, en la población
5. Impulsar debates científicos entre profesionales de la salud en congresos, simposios, mesas de debates y otros sobre el temas revisado en el presente trabajo, para promover el uso de los nuevos conocimientos en la atención integral del paciente con diabetes mellitus tipo 2.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization.WHO: Diabetes. [Internet]. [Consultado 19 Feb 2022]. Disponible en: [https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1)
2. International Diabetes Federation . IDF diabetes atlas 2021 10th edition [Internet]. Bruselas: International Diabetes Federation; 2021 [revisado 2021; consultado 2022 Feb 19]. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
3. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes—2020* Abridged for Primary Care Providers. Clin Diabetes[Internet] 2020; 38 (1): 10–38. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/cd20-as01>
4. Fletcher B, Gulanick M, Lamendola C. Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus. J Cardiovasc Nurs [Internet] 2002; 16(2):17-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/00005082-200201000-00003>
5. Instituto Nacional de Estadística e Informática. El 39,9% de peruanos de 15 y más años de edad tiene al menos una comorbilidad. [Internet]. Lima; 2021

- [Consultado 19 Feb 2022]. Disponible en: <https://www.inei.gob.pe/prensa/noticias/el-399-de-peruanos-de-15-y-mas-anos-de-edad-tiene-al-menos-una-comorbilidad-12903/>
6. British Diabetic Association. Diabetes treatments. [Internet]. [Consultado 19 Feb 2022]. Disponible en: <https://www.diabetes.org.uk/diabetes-the-basics/diabetes-treatments>
  7. Kim YA, Keogh JB, Clifton PM. Probiotics, prebiotics, synbiotics and insulin sensitivity. *Nutrition Research Reviews*. Cambridge University Press; 2018;31(1):35–51. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S095442241700018X>
  8. Muñoz-Garach A., Diaz-Perdigones C., Tinahones F. J. Microbiota y diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinología y Nutrición* [Internet] 2016; 63(10): 560–568. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2016.07.008>.
  9. Rodriguez-Valera F., Martin-Cuadrado AB., Rodriguez-Brito B. *et al.* Explaining microbial population genomics through phage predation. *Nat Rev Microbiol* [Internet] 2009; 7: 828–836. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrmicro2235>
  10. Ley R., Turnbaugh P., Klein S. *et al.* Human gut microbes associated with obesity. *Nature* [Internet]. 2006; 444(7122): 1022–1023. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/4441022a>
  11. World Health Organization and Food & Agriculture Organization. *Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food*; Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food; FAO/WHO: London, ON, Canada, 2002; Available online: <ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/wgreport2.pdf>
  12. Kobyliak 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: Clinical Research & Reviews* (2018); 12(5): 617–624. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.04.015>

13. Firouzi S, Majid HA, Ismail A, Kamaruddin NA, Barakatun-Nisak MY. 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. *Eur J Nutr.* 2016;56(4):1535–1550. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.009>
14. Salles BIM, Cioffi D, Ferreira SRG. Probiotics supplementation and insulin resistance: a systematic review. *Diabetol Metab Syndr* 2020;12(1):98. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00603-6>.
15. Tao YW, Gu YL, Mao XQ, Zhang L, Pei YF. Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Transl Med.* 2020;18(1):30. Disponible en <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02213-2>. Erratum in: *J Transl Med.* 2020 Feb 28;18(1):105.
16. 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.* 2016;95(26):e4088. Disponible en <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004088>.
17. Qingqing Z, Yucheng W, Xiaoqiang F. Effect of probiotics on glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina.* 2016; 52(1):28-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medic.2015.11.008>.

## ANEXOS

### ANEXO 1 FORMULARIO DE LA PREGUNTA SEGÚN ESQUEMA PS

<b>POBLACIÓN (Paciente)</b>	Adultos de 18 hasta 75 años con diabetes mellitus tipo 2
<b>SITUACIÓN CLÍNICA</b>	Suplementación de probióticos para reducir la resistencia a la insulina en pacientes diabéticos
La pregunta clínica es: - ¿La suplementación con probióticos será efectiva para reducir la resistencia a la insulina en pacientes adultos de 18 a 75 años con diabetes tipo 2?	

## ANEXO 2 LISTA DE CHEQUEOS DE ARTÍCULOS SELECCIONADOS

**Tabla 1. Lista de chequeo Programa de Lectura Críticas CASPe Ensayo Clínico**

Autor (es)	Firouzi S, et al.	Kobyliak N., et al
<b>Título del artículo</b>	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	Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients: Randomized clinical trial
<b>PREGUNTAS</b>		
Pregunta 1: ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	Si	Si
Pregunta 2: ¿Los autores han utilizado un método apropiado para responder a la pregunta?	Si	Si
Pregunta 3: ¿Los casos se reclutaron/incluyeron de una forma aceptable?	Si	Si
Pregunta 4: ¿Los controles se seleccionaron de una manera aceptable?	Si	Si

Pregunta 5: ¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	Si	Si
Pregunta 6: ¿Qué factores de confusión han tenido en cuenta los autores? ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial de los factores de confusión en el diseño y/o análisis?	Si	Si
Pregunta 7: ¿Cuáles son los resultados de este estudio?	No	No
Pregunta 8: ¿Cuál es la precisión de los resultados? No ¿Cuál es la precisión de la estimación del riesgo?	No	No
Pregunta 9: ¿Te crees los resultados?	Si	Si
Pregunta 10: ¿Se pueden aplicar los resultados a tu medio?	Si	Si
Pregunta 11: ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?	Si	Si

**Tabla 2. Lista de chequeo de Programa de Lectura Críticas CASPe Revisión**

<b>Autor (es)</b>	<b>Tao, YW., et al</b>	<b>Kim, Y. A., et al</b>	<b>Salles BIM, et. al</b>	<b>Li C., et al</b>	<b>Quinquing Z., et al</b>
<b>Título del artículo</b>	Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: a meta-analysis	Probiotics , prebiotics , synbiotics and insulin sensitivity	Probiotics supplement ation and insulin resistance: a systematic review	Effect of probiotics on metabolic profiles in type 2 diabetes mellitus A meta-analysis of randomized, controlled trials	Effect of probiotics on glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials
<b>PREGUNTAS</b>					
Pregunta 1: ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si	Si	Si	Si	Si
Pregunta 2: ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	Si	Si	Si	Si	Si

Pregunta 3: ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	Si	Si	Si	Si	Si
Pregunta 4: ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	Si	Si	Si	Si	Si
Pregunta 5: Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	Si	No	No	No	Si
Pregunta 6: ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Si	No	Si	No	Si
Pregunta 7: ¿Cuál es la precisión del resultado/s?	Si	Si	Si	Si	Si
Pregunta 8: ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	No	No	No	No	No
Pregunta 9: ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	Si	No	No	No	Si
Pregunta 10: ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	Si	Si	Si	Si	Si