

UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA

CARRERA DE NUTRICIÓN

*Tesis para optar por el grado académico de
Licenciatura*

**EFECTOS DEL CONSUMO DE PROBIÓTICOS
EN LA MICROBIOTA INTESTINAL Y EL
CONTROL GLUCÉMICO DE PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2: REVISIÓN
SISTEMÁTICA**

ADELITA ROJAS SOLANO

Octubre, 2021

TABLA DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE TABLAS.....	4
ÍNDICE DE FIGURAS.....	4
DEDICATORIA.....	5
AGRADECIMIENTOS.....	6
RESUMEN.....	7
ABSTRACT.....	9
CAPÍTULO I.....	11
EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	11
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
1.1.1 Antecedentes del Problema.....	12
1.1.2. Delimitación del Problema.....	19
1.1.3. Justificación.....	19
1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	21
1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	21
1.3.1 Objetivo general.....	21
1.3.2. Objetivos Específicos:.....	21
1.4. ALCANCES Y LIMITACIONES.....	22
1.4.1. Alcances de la investigación.....	22
1.4.2. Limitaciones de la investigación.....	22
CAPÍTULO II.....	24
MARCO TEÓRICO.....	24
2.1 CONTEXTO TEÓRICO-CONTEXTUAL.....	25
2.1.1 Diabetes Mellitus.....	25
2.1.2 Mecanismo de acción de la insulina.....	26
2.1.3 Diabetes Mellitus tipo 2.....	26
2.1.4 Microbiota Intestinal.....	37
2.1.5 Disbiosis Intestinal.....	46
2.1.6 Probióticos.....	47
2.1.7 Microbiota intestinal de los pacientes con DM tipo 2 y su relación con la enfermedad.....	55
2.1.8 Probióticos y diabetes mellitus tipo 2.....	61
CAPÍTULO III.....	62
MARCO METODOLÓGICO.....	62

3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN	63
3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN	63
3.3 UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO	63
3.3.1 Área de estudio	63
3.3.2 Fuentes primarias y secundarias	63
3.3.2 Población	63
3.3.4 Muestra	64
3.3.5 Criterios de inclusión y exclusión	66
3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	67
3.4.1 Validez del Instrumento	68
3.4.2 Confiabilidad	68
3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	68
3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	69
3.7 PLAN PILOTO (VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS)	71
3.8 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	72
3.9 ORGANIZACIÓN DE DATOS	75
3.10 ANÁLISIS DE DATOS	77
CAPÍTULO IV	78
PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	78
4.1 RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN	79
4.1.1 Principales características de los estudios seleccionados	79
4.1.2 Perfil Sociodemográfico	101
4.1.3 Consumo de Probióticos	101
4.1.4 Microbiota Intestinal	102
4.1.5 Control glucémico	103
CAPÍTULO V	105
DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS	105
5.1 DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN O EXPLICACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS	106
5.1.1 Perfil Sociodemográfico	106
5.1.2 Consumo de probióticos	108
5.1.3 Microbiota Intestinal	112
5.1.4 Control glucémico	120
CAPÍTULO VI	127
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	127
6.1 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	128

6.1.1 Conclusiones	128
6.1.2 Recomendaciones	130
BIBLIOGRAFÍA	131
GLOSARIO Y ABREVIATURAS	171
ANEXOS	174
ANEXO 1. INSTRUMENTO DE EXCEL: PRIMERA SECCIÓN	175
ANEXO 2. INSTRUMENTO DE EXCEL: SEGUNDA SECCIÓN.....	175
ANEXO 3. EVIDENCIA CIENTÍFICA ANALIZADA EN LA INVESTIGACIÓN.....	176
ANEXO 4. DECLARACIÓN JURADA	179
ANEXO 5. CARTA DE APROBACIÓN DEL TUTOR	180
ANEXO 6. CARTA DE APROBACIÓN DEL LECTOR	181
ANEXO 7. AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN.....	182

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla No 1. Criterios de inclusión y exclusión	66
Tabla No 2. Cuadro de operacionalización de las variables	69
Tabla No 3. Palabras claves empleadas en la búsqueda de estudios	73
Tabla No 4. Estudios encontrados según la base de datos y palabras claves utilizadas	73
Tabla No 5. Total de estudios incluidos en la revisión sistemática, según la base de datos y palabras claves empleadas.	77
Tabla No 6. Características de los estudios y el perfil sociodemográfico de los participantes con diabetes mellitus tipo 2 de los estudios	80
Tabla No 7. Información sobre la intervención probiótica aplicada a los participantes con diabetes mellitus tipo 2 de los estudios.	85
Tabla No 8. Microbiota intestinal de los participantes con diabetes mellitus tipo 2 posterior a la intervención probiótica.	88
Tabla No 9. Control glucémico de los participantes con diabetes mellitus tipo 2 posterior a la intervención probiótica.	92

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura No 1. Diagrama de flujo de la selección de los estudios.	65
---	----

DEDICATORIA

A Dios por acompañarme durante todo el camino en la universidad.

A mi familia que ha sido mi apoyo incondicional en toda mi formación académica.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por ser mi guía en cada paso que doy, por brindarme la tranquilidad y el entendimiento que en muchas ocasiones necesité y por permitirme cumplir esta meta.

A mi familia, especialmente a mi mamá, mi hermana y mis abuelitos que siempre me han impulsado a seguir adelante y han sido mi fuerza durante todo mi estudio, incluyendo la tesis. También, agradezco a mi mamá y a mi papá por ayudarme a concluir mis estudios.

A Francisco, que ha estado conmigo durante todo este proceso en los buenos y malos momentos que ha implicado este recorrido.

A mis amigas de la Universidad, principalmente a Sara, Julissa, Daniela y Odalys, que siempre me han brindado su apoyo incondicional durante toda la carrera universitaria, así como su bella amistad. A mis amigos externos a la Universidad que han estado conmigo durante el proceso, apoyándome y motivándome.

A los profesionales docentes por su guía durante todo el recorrido por la Universidad hasta la actualidad.

¡MUCHAS GRACIAS!

RESUMEN

Introducción: La microbiota intestinal es considerada como un factor ambiental que influye en el desarrollo y la progresión de la diabetes mellitus (DM) tipo 2, esta relación ha generado que investigadores busquen modificarla positivamente por medio del consumo de probióticos, debido a que algunos de ellos se les ha atribuido propiedades antidiabéticas.

Objetivo general: Determinar los efectos del consumo de probióticos en la microbiota intestinal y el control glucémico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. **Metodología:** Se realiza una revisión sistemática con base a la declaración PRISMA. La investigación posee un enfoque cualitativo, de tipo correlacional, con un diseño no experimental transversal, cuya unidad de análisis son estudios que cumplan con los criterios del trabajo. Se revisan cinco bases de datos, de las cuales se recuperan 2976 publicaciones científicas que se analizan para determinar su elegibilidad y a partir de ello se seleccionan 13 estudios científicos.

Resultados y Discusión: La mayoría de los estudios se llevaron a cabo en Asia, lo cual se debe de tomar en consideración ya que la microbiota varía según el país, la mayoría de los participantes son hombres y personas mayores de 30 años, pues existe una mayor prevalencia en este sexo y con un incremento de la edad. Los probióticos más consumidos son *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, los cuales poseen propiedades antidiabéticas, en cuanto a la dosis, esta es muy variable y no todos los estudios presentan la misma unidad de medida, pero varía entre 10^6 UFC y 4×10^{10} número de células, que de acuerdo con la literatura, la cantidad de probióticos no debe de ser menor a 10^6 UFC. Con respecto a la microbiota intestinal, se observa que posterior al consumo de probióticos, hay un aumento de las bacterias en el intestino, también, algunos estudios reportan un aumento en los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), ácidos biliares desconjugados y reducción en la translocación de bacterias y endotoxinas, dichos cambios están asociados con un mayor equilibrio de la microbiota, con la síntesis de péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y 2 y péptido YY,

fortalecimiento de la barrera intestinal y reducción de la inflamación. En cuanto al control glucémico, existe heterogeneidad entre los estudios, pero en general, los probióticos mejoraron los niveles de HbA1c, glucosa plasmática en ayunas (GPA), insulina en ayunas, HOMA-IR, QUICKI e ISI, de los cuales, estos últimos mostraron mayores cambios que se asocian con una reducción de HbA1c, GPA e insulina, lo cual puede estar relacionado con los efectos de los probióticos: reducción de inflamación y del estrés oxidativo, GLP-1, PYY.

Conclusiones: El consumo de probióticos, como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, poseen efectos positivos en la microbiota intestinal y el control glucémico de los pacientes con DM tipo 2, sin embargo, debido a las discrepancias entre algunos estudios, se requieren más investigaciones. **Palabras clave:** diabetes mellitus tipo 2, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, ácidos grasos de cadena corta, permeabilidad intestinal, ácidos biliares desconjugados, resistencia a la insulina, HbA1c, glucosa.

ABSTRACT

Introduction: The intestinal microbiota is considered as an environmental factor that influences the development and progression of type 2 diabetes mellitus (DM), this relationship has generated that researcher seek to positively modify it through the consumption of probiotics, because some of them have been attributed antidiabetic properties. **General objective:** To determine the effects of probiotic consumption on the intestinal microbiota and glycemic control of patients with type 2 diabetes mellitus.

Methodology: A systematic review is carried out based on the PRISMA statement. The research has a qualitative, correlational approach, with a non-experimental cross-sectional design, whose unit of analysis are studies that meet the criteria of the work. Five databases were reviewed, from which 2976 scientific publications are recovered that are analyzed to determine their eligibility and 13 scientific studies are selected from this. **Results and Discussion:** Most of the studies were carried out in Asia, which must be taken into consideration since the microbiota varies according to the country, most of the participants are men and people over 30 years old, since there is a higher prevalence in the sex and with increasing age. The most consumed probiotics are Lactobacillus and Bifidobacterium, which have antidiabetic properties, in terms of dose, this is highly variable and not all studies present the same unit of measurement, but it varies between 10^6 CFU and 4×10^{10} number of cells, which according to the literature, the amount of probiotics should not be less than 10^6 CFU. Regarding the intestinal microbiota, it is observed that after the consumption of probiotics, there is an increase in bacteria in the intestine, also, some studies report an increase in short chain fatty acids (SCFA), deconjugated bile acids and a reduction in the translocation of bacteria and endotoxins, these changes are associated with a greater balance of the microbiota, with the synthesis of glucagon-like peptides 1 (GLP-1) and 2 and peptide YY, strengthening the intestinal barrier and reducing inflammation. Regarding glycemic

control, there is heterogeneity between the studies, but in general, the probiotics improved the levels of HbA1c, fasting plasma glucose (GPA), fasting insulin, HOMA-IR, QUICKI and ISI, of which the latter showed greater changes that are associated with a reduction in HbA1c, GPA and insulin, which may be related to the effects of probiotics: reduction of inflammation and oxidative stress, GLP-1, PYY. **Conclusions:** The consumption of probiotics, such as *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, have positive effects on the intestinal microbiota and glycemic control of patients with type 2 DM, however, due to the discrepancies between some studies, more research is required. **Keywords:** Type 2 diabetes mellitus, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, short chain fatty acids, intestinal permeability, deconjugated bile acids, insulin resistance, HbA1c, glucose.

CAPÍTULO I
EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En este apartado, se describen los antecedentes del problema a nivel internacional y nacional, así como la delimitación del problema y la justificación de la investigación

1.1.1 Antecedentes del Problema

1.1.1.1 Antecedentes Internacionales

En la actualidad, existen diversos estudios que mencionan como la microbiota intestinal puede contribuir a la salud del huésped y que un desequilibrio en la misma (disbiosis) conlleva al desarrollo de enfermedades tanto gastrointestinales como extra intestinales, tales como las enfermedades metabólicas. Esta relación entre la microbiota y la salud, ha llamado la atención de muchos investigadores para modificarla positivamente a través del consumo de probióticos para prevenir y/o tratar enfermedades. (Thushara et al., 2016).

Hoy en día, el consumo de probióticos a nivel mundial ha aumentado, debido a que cada vez más, las personas muestran un mayor interés por cuidar su salud, y conforme avanza el tiempo, existen más estudios que demuestran los beneficios y la eficiencia que generan los probióticos en la salud de los consumidores. También, este incremento en el consumo de los mismos se debe a la gran variedad de productos con probióticos que se encuentran en el mercado; así como por el incremento en el nivel de ingresos de las personas, por el crecimiento de la población geriátrica y su deseo de tener una mejor calidad de vida (Global Market Insights, 2017; McFarland, 2015; Zion Market Research, 2018; 2020).

De acuerdo con los informes realizados por Zion Market Research, el mercado de probióticos a nivel mundial en el 2017 se valoró en 40 090 millones de dólares, cuyo valor aumentó en el 2019 reportando un total de 46 020 millones de dólares, y se estima que para el 2026 llegue a una suma de 75 090 millones de dólares, creciendo a una tasa

compuesta anual de 7.35% entre el 2020 y 2026 aproximadamente (Zion Market Research, 2018; 2020).

Se estima que el mercado de probióticos, aumenta sustancialmente en América del Norte, debido a los elevados riesgos de padecer problemas digestivos a causa de los malos hábitos alimentarios y al incremento en el consumo de antibióticos. Europa es otra de las regiones con mayor crecimiento en el mercado de probióticos; y tanto América del Norte como Europa cuenta con el apoyo de los gobiernos para fomentar la innovación y desarrollo del campo de probióticos. El Pacífico de Asia se posiciona en el tercer lugar, su crecimiento se debe a la alta conciencia del consumo de probióticos y al incremento de la demanda en esta región. Sin embargo, las regiones del Medio Oriente, África y América Latina se encuentran en las posiciones más bajas del mercado de probióticos, no obstante, el cambio en la percepción de los consumidores y la existencia de un mercado poco competitivo favorece la oferta de probióticos (Zion Market Research, 2018; 2020).

De acuerdo con una noticia publicada en International Probiotics Association (IPA), el consumo de probióticos está siendo estudiado como alternativa para un mejor control de la glucosa en sangre en pacientes con diabetes mellitus (DM), lo cual resulta favorecedor, puesto que dicha enfermedad se considera como una pandemia, que se está extendiendo y creciendo rápidamente en todo el mundo, afectando especialmente a los países de medianos y bajos ingresos, y si no es tratada a tiempo puede provocar múltiples complicaciones que aumentan el riesgo de morir. (Fleishman, 2017; Organización Mundial de la Salud [OMS], 2016).

Según la OMS (2016), desde 1980 al 2014, ha existido un mayor predominio de la DM en personas adultas, puesto que, de acuerdo con los datos estadísticos internacionales, en el año 1980, se reportaron 108 millones de adultos con diabetes (4.7%) y en el año 2014,

se obtuvo una cifra de 422 millones de casos (8.5%). De acuerdo con la International Diabetes Federation (IDF), en el 2019 hubieron 463 millones de personas entre los 20 y 79 años con diabetes (en su mayoría la tipo 2), lo que representa el 9.3% de la población mundial, se estima que para el año 2030, haya un total de 578.4 millones de casos (10.2%) y en el año 2045, existan 700.2 millones de personas (10.9%) en todo el mundo con esta enfermedad (International Diabetes Federation [IDF], 2019; OMS, 2016).

En el 2019, los países: China, India y Estados Unidos fueron los que reportaron mayor cantidad de adultos con edades entre los 20 y 79 años con diabetes y se espera que dicha situación se mantenga hasta el 2030, excepto para el 2045, pues se piensa que Pakistán superará a Estados Unidos. Si se analiza por región, la región de Oriente Medio y Norte de África posee una mayor prevalencia comparativa de DM ajustada por edad, entre los 20 a 79 años para el 2019, 2030 y 2045 (12.2%, 13.3% y 13.9%, respectivamente), y la región de África, es la que tiene una menor prevalencia (4.7%, 5.1% y 5.2% respectivamente), lo cual se puede deber a los bajos niveles de urbanización, sobrepeso y obesidad y a la presencia de desnutrición en la zona (IDF, 2019).

En cuanto a la región de América del Sur y central, en el 2019 se reportan 31.6 millones de adultos entre los 20 a 79 años con DM, de los cuales, 13.3 millones (41.9%) no se encuentran diagnosticados. Además, se estima que en este año y en esta región, se produjeron 243 300 muertes de adultos entre dichas edades a causa de la DM o de sus complicaciones, afectando en mayor medida a las personas con edades de 50 a 59, a los hombres y a los países de ingresos medios. El gasto sanitario total que esta región invirtió en la DM para el 2019, fue de 69.7 mil millones de USD y un 19.4% del gasto sanitario total se destina a dicha enfermedad; los países con el mayor porcentaje son: Cuba (24.3%), Brasil (24.2%) y Costa Rica (21.3%) (IDF, 2019).

La mayoría de las personas que padecen diabetes presentan la de tipo 2, de hecho, es considerada como el tipo de DM más común, ya que corresponde al 90% de los casos de DM en todo el mundo, sin embargo, no se cuenta con datos de la prevalencia mundial de DM tipo 1 y tipo 2 por separado, puesto que las pruebas de laboratorio de función pancreática, utilizadas para distinguir entre ambos tipos de diabetes son muy complejas. A pesar de ello, se sabe que la expansión de la DM tipo 2 aumenta en todas las regiones del mundo, lo cual se relaciona con la longevidad de la población, al desarrollo económico y al aumento de la urbanización; todo esto conlleva a la adopción de estilos de vida sedentarios y de un mayor consumo de alimentos poco saludables. (Basu et al., 2013; IDF, 2019; OMS 2016).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2016), existen diversas formas de prevenir la DM tipo 2, así como sus complicaciones y la muerte prematura; para ello es importante que existan políticas y prácticas que garanticen el bienestar de la población en general (presenten o no la enfermedad y a todo el ciclo de vida) a través de la adopción de hábitos saludables. La mayoría de los países, indican que cuentan con políticas nacionales orientadas a mejorar esta problemática, las cuales están destinadas a disminuir los principales factores de riesgo que la provocan, además, cuentan con directrices y protocolos que buscan mejorar la atención integral de la diabetes. Sin embargo, en los países de bajos ingresos, estas políticas y directrices no poseen el apoyo económico suficiente, por lo que no son puestas en práctica; asimismo, estos países carecen de acceso a tecnologías básicas que ayuden a la atención de los diabéticos.

1.1.1.2 Antecedentes Nacionales

De acuerdo con la organización ProChile (2016), en Costa Rica existe un incremento en el consumo de alimentos funcionales, debido al creciente interés por parte de los

costarricenses en cuidar y mejorar su alimentación y salud, así como por el aumento de la población geriátrica, por una mayor conciencia sobre las consecuencias de las enfermedades crónicas y un mayor auge de información disponible sobre salud y nutrición; sin embargo, la ingesta de estos productos es reciente en el mercado nacional. Según esta organización, las ventas de yogur son las más altas en el mercado de alimentos funcionales, gracias a que sus componentes contienen probióticos y prebióticos y es de los alimentos funcionales más reconocidos y relevantes en el mercado costarricense.

De acuerdo con Aguirre (2014), los costarricenses relacionan el consumo de probióticos, como un mecanismo de prevención que contribuye a la salud y al bienestar de los mismos y que utilizan para solucionar la inactividad física, ya que muchos costarricenses poseen un estilo de vida sedentario y ven el consumo de probióticos como una alternativa para mejorar su calidad de vida.

En un estudio realizado en un supermercado de Escazú, se aplicaron encuestas a personas que compraban productos con probióticos con el fin de comprobar la hipótesis de que el nivel de ingresos y el ejercicio se relacionan con el consumo de probióticos. Del total de encuestas aplicadas, se analizaron 106, de las cuales se puede rescatar del perfil del consumidor que: posee un nivel educativo alto, posee una familia con tres miembros, un nivel de ingreso alto, solo el 4% de los encuestados indica que sí conoce las funciones de los probióticos y realizan ejercicio. Con respecto a los resultados se puede mencionar que, el factor más influyente en la decisión del consumo de probióticos fue la frecuencia de actividad física, seguido por el número de miembros del hogar (puesto que hay una mayor importancia de que los niños de los hogares crezcan comiendo sano), el nivel de educación, el tipo de actividad física y por último, el monto del ingreso mensual, el cual limita la capacidad de acceso a estos productos, especialmente aquellos con un menor

nivel de ingresos. Este estudio menciona que, en los próximos años, se espera que el consumo de probióticos y otros alimentos funcionales aumenten en el país, conforme crecen los ingresos de las personas, la urbanización, la educación, así como los problemas producidos por la obesidad y el sedentarismo (Aguirre, 2014).

Por otra parte, y como se mencionó anteriormente, existe una mayor prevalencia de la DM en países de medianos y bajos ingresos, por lo que Costa Rica no se queda atrás, ya que, desde la perspectiva económica, es un país tercermundista, pero con indicadores de salud similares a los de los países desarrollados (Caja Costarricense del Seguro Social [CCSS], 2020; Cubero y Rojas, 2017).

Según la última “Encuesta de Vigilancia Factores de Riesgo Cardiovascular” de la CCSS en el 2014, la prevalencia de la DM en la población total mayor de 19 años fue de 10.0% casos diagnosticados y 2.80% casos sin diagnosticar, para una prevalencia total de 12.8%, la cual supera a los resultados obtenidos en el 2010, los cuales fueron 9.50% en los casos diagnosticados y 1.30% en los no diagnosticados, para una prevalencia total de 10.8%. Dichos datos son similares a los que presentan países como Estados Unidos y Canadá. En la encuesta se menciona que la mayoría de los casos de DM diagnosticados y no diagnosticados en el país, se presentan en el sexo femenino (CCSS, 2011; 2016; Ministerio de Salud, 2014).

En el período del 2014 al 2018, se reportaron 8 851 casos de DM por año, a una tasa de 181.0 casos por 100 000 habitantes. Las provincias que presentan una mayor tasa de DM a nivel nacional son: Puntarenas, San José y Cartago. Los cantones con una mayor tasa de incidencia son: Acosta, Palmares y Parrita y los que poseen una menor tasa de incidencia son: Alajuela, Talamanca y Atenas. La IDF, en su informe sobre diabetes 2010-2045, estima que, en Costa Rica en el 2019, hubo 353 personas entre los 20-79 años

con DM por cada mil habitantes, para el 2030 se estima que existan 453.9 personas de 20-79 años con DM por cada mil habitantes y para el 2045, 548.1 personas de 20-79 años con DM por cada mil habitantes (IDF, 2019; Ministerio de Salud, 2019).

La tasa de mortalidad en el 2016 por esta causa fue de 26.3 por cada 100 000 habitantes, y se reportaron 1 299 personas fallecidas, de las cuales, la mayoría tenía más de 65 años. La IDF (2019) menciona que la totalidad de muertes atribuibles a la DM en personas de 20-79 en Costa Rica para el 2019, fue de 1 854.3 muertes. Sin embargo, se cree que el número de muertes por esta enfermedad es mayor, ya que existe un subregistro en los certificados de defunción, en los cuales indican solamente la causa básica de la muerte (IDF, 2019; Ministerio de Salud, 2019; 2014).

De hecho, la DM corresponde a la cuarta causa de muerte prematura entre las enfermedades crónicas no transmisibles y es la principal razón por la que consultan los pacientes dentro del grupo de enfermedades endocrinas y metabólicas. Según el presidente ejecutivo de la CCSS, el Dr. Román Macaya Hayes, la DM ocupa el segundo lugar como enfermedad que más gastos conlleva y que más personas padecen, después de la hipertensión. En el 2017, se registraron 100 000 personas con DM en los que se invirtieron \$ 5 415 963 en insulina. (Jiménez, 2018; Ministerio de Salud, 2019; 2014).

Según Mora (2011), en el país, en una población de 2 963 000 personas de 20 a 79 años, la prevalencia de DM tipo 2 es de 8.8% lo que corresponde a 261 700 diabéticos a una tasa de 1.3 por cada 100 000 habitantes por año. Sin embargo, existe una falta de estudios epidemiológicos consistentes sobre la DM tipo 2 en Costa Rica, pero la prevalencia de la misma a nivel nacional es similar a la de los países desarrollados como EEUU y Europa, debido a las altas tasas de obesidad y síndrome metabólico (CCSS, 2017; Hasbum, 2010). De hecho, según el Ministerio de Salud (2014), la prevalencia de DM tipo 2 en las

personas con sobrepeso es de 2.5 veces mayor en comparación con las personas con un índice de masa corporal (IMC) normal y 4.4 veces mayor en la población con obesidad, con respecto a las personas con IMC normal.

En el país existen políticas, planes y estrategias orientadas a hacer frente a enfermedades crónicas no transmisibles como la DM tipo 2, algunas de ellas son: Política Nacional de Salud “Juan Guillermo Ortiz Guier”, “Estrategia Nacional: abordaje integral de la enfermedades crónicas no transmisibles y obesidad 2013-2021”, “Guía para la atención de la persona con Diabetes Mellitus Tipo 2”, “Programa de Intervención Nutricional en Enfermedades Crónicas” (PINEC), “Plan para el abordaje integral del sobrepeso y obesidad en la niñez y la adolescencia”, “Plan Nacional de Actividad Física 2011-2021” etc. (CCSS, 2020; INCIENSA, 2013; Ministerio de Salud, 2015; 2014; 2017; Ministerio de Salud y Ministerio del Deporte y Recreación, 2011).

1.1.2. Delimitación del Problema

La presente revisión sistemática, incluye un total de 13 ensayos controlados aleatorizados, publicados entre el 2012 y 2021, en el idioma inglés, los cuales tratan sobre los efectos que producen los probióticos en la microbiota intestinal y/o el control glucémico de hombres y mujeres con DM tipo 2, que se obtienen mediante la revisión bibliográfica de cinco bases de datos: PubMed, EBSCO, Mendeley, Sciende Direct y Google Académico durante el II cuatrimestre del 2021.

1.1.3. Justificación

La DM tipo 2 es considera en la actualidad como una pandemia que afecta la salud y la economía de gran cantidad de personas y países en todo el mundo, y la cual posee una alta tasa de mortalidad debido al riesgo de que los pacientes desarrollen complicaciones. Estos datos son alarmantes, ya que a pesar de que se han puesto en práctica diferentes

estrategias que buscan mejorar la problemática, los pronósticos para el cese del creciente desarrollo de la enfermedad no son favorecedores. Por ello, es importante que a medida que avanza la enfermedad, exista una mayor comprensión de la patología, así como de los mecanismos implicados en el control y en la prevención de esta. Una de las formas más eficientes para prevenir y tratar la DM, es a través de la nutrición, ya que el origen de la enfermedad y de sus complicaciones, están relacionadas con los hábitos alimentarios que las personas poseen, por lo que, reforzar esta área con estudios que permitan un mayor conocimiento sobre el abordaje de la DM tipo 2, podría reducir el impacto negativo que esta genera en la población mundial.

En los últimos años se han llevado a cabo estudios, sobre la relación entre la microbiota intestinal y la DM, los cuales han puesto en evidencia que la microbiota intestinal de las personas sanas, difiere a la de los pacientes con DM tipo 2, los cuales presentan un exceso de la permeabilidad intestinal, endotoxemia y un incremento en la respuesta inflamatoria, lo que contribuye a la resistencia de la insulina, la hiperglicemia y un mayor riesgo de desarrollar complicaciones asociadas a la enfermedad. A partir de ello, se han realizado estudios que muestran resultados favorecedores en el control de pacientes con DM tipo 2 tras la administración de probióticos; no obstante, este es un tema poco estudiado que requiere un mayor enfoque.

Es por estas razones, que la presente investigación pretende realizar una revisión de estudios, que describan los efectos que poseen los probióticos en la microbiota intestinal y el control glucémico de pacientes con DM tipo 2, con el fin de comprender en mayor medida sus mecanismos de acción y conocer si su consumo, ofrecen beneficios que permitan a los profesionales en nutrición, incorporarlos como parte del tratamiento de la enfermedad y así, obtener un mejor control de la misma y de sus complicaciones. Además, se espera que dicha investigación pueda servir como base para futuros estudios, que

permitan ampliar el conocimiento sobre la relación entre el consumo de probióticos y la DM tipo 2.

1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

El problema que se pretende resolver a través de la presente investigación es: ¿Cuáles son los efectos del consumo de probióticos en la microbiota intestinal y el control glucémico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2?

1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1 Objetivo general

Determinar los efectos del consumo de probióticos en la microbiota intestinal y el control glucémico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2

1.3.2. Objetivos Específicos:

- Caracterizar el perfil sociodemográfico de la población de estudio, a través de la bibliografía consultada.
- Identificar los tipos y las dosis de los probióticos consumidos por los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, mediante la revisión de la literatura científica.
- Conocer la microbiota intestinal de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 por medio de la revisión bibliográfica.
- Conocer el control glucémico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, a través de la búsqueda de evidencia científica actual.

1.4. ALCANCES Y LIMITACIONES

1.4.1. Alcances de la investigación

Todos los estudios incorporados en el presente trabajo corresponden a ensayos controlados y aleatorizados, los cuales se caracterizan por proporcionar evidencia científica consistente, lo que brinda cierto grado de fuerza a la investigación.

Esta revisión sistemática, puede servir como guía para futuras investigaciones similares a la presente, así como también, puede incentivar la realización de más ensayos controlados aleatorizados en humanos, que permitan ampliar el conocimiento de lo que se sabe hasta ahorita sobre el tema y puedan promover el uso de probióticos en pacientes con DM tipo 2.

La presente revisión sistemática, también puede ser aprovechada por nutricionistas, especialmente aquellos que trabajan con pacientes con DM tipo 2, con el fin de brindar conocimiento a los profesionales sobre una posible estrategia que permita potenciar el control glucémico de estos pacientes.

1.4.2. Limitaciones de la investigación

Durante la búsqueda de estudios se encontraron algunos de ellos, cuyo texto completo no estaba disponible, por lo que se tuvieron que descartar. De manera similar, se hallaron diversos estudios que abordaban el tema de estudio, pero eran realizados en animales, por lo que también se debieron excluir de la investigación.

También, una limitación importante observada especialmente en el análisis, es que no todos los estudios utilizan una unidad de medida para la dosis de los probióticos y los que la emplean, también varía su forma de presentación (UFC/g; UFC/d; UFC), lo que dificulta relacionar las dosis entre los estudios. Además, se observan diferencias entre el

diseño de estudio de cada uno, tales como las comparaciones realizadas en cada ensayo, lo que también limitó a la hora de analizar la información.

Otra limitación encontrada, es que solo un estudio se llevó a cabo en el continente americano, lo que dificulta realmente suponer que los mismos resultados obtenidos en los estudios incluidos en la investigación, se puedan presentar en otra población con características geográficas diferentes.

Asimismo, se observa que en algunos estudios los participantes consumían algún tipo de hipoglucemiante, especialmente metformina, el cual se ha visto que además de sus efectos a nivel sistémico, también afecta la microbiota intestinal, por lo que no era posible evaluar únicamente el efecto producido por los probióticos.

Por otra parte, en dos estudios no se indicó la dosis exacta de los probióticos, sino que solamente proporcionaron el resultado obtenido de un análisis microbiológico.

Ninguno de los estudios incluidos, incorpora pruebas realizadas en otro momento del día que no sea en ayunas, lo que limita el conocimiento de los efectos de los probióticos en otras circunstancias.

CAPÍTULO II
MARCO TEÓRICO

2.1 CONTEXTO TEÓRICO-CONTEXTUAL

En el presente capítulo se detalla el contexto teórico conceptual, en el cual se describen las variables de la investigación, sus componentes y la relación que poseen con la enfermedad diabetes mellitus tipo 2.

2.1.1 Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica, caracterizada por altas concentraciones de glucosa en sangre, lo cual ocurre cuando el páncreas no es capaz de producir insulina, o las cantidades sintetizadas no son las adecuadas para satisfacer las necesidades del cuerpo, o también, cuando los tejidos no exhiben una respuesta eficaz a la insulina (IDF, 2019; McPhee, 2010).

De acuerdo con la IDF (2019), un individuo que presente uno o más de los siguientes criterios, es diagnosticado con DM: glucosa en plasma en ayunas $\geq 7,0$ mmol/L (126mg/dL), glucosa en plasma después de dos horas de haber consumido 75g de solución glucosada o prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) $\geq 11,1$ mmol/L (200mg/dL), hemoglobina glicosilada (HbA1c) ≥ 48 mmol/mol (6,5%) o glucosa en plasma aleatoria $\geq 11,1$ mmol/mol (200mg/dL), este último se realiza cuando el paciente presenta síntomas de hiperglicemia.

La DM se puede clasificar en distintas categorías, tales como: diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, diabetes mellitus gestacional (DMG) y también puede presentarse, tolerancia anormal a la glucosa (TAG) y la alteración de la glucosa en ayunas (AGA), conocidos bajo el término de prediabetes (American Diabetes Association, 2003; IDF, 2019). De acuerdo con la IDF (2019) los principales tipos de DM son, la tipo 1 y 2, de los cuales, la DM tipo 2 es la más padecida por los pacientes.

2.1.2 Mecanismo de acción de la insulina

La insulina es una hormona vital para el organismo, la cual se produce en las células β -pancreáticas y permite el ingreso de la glucosa a las diferentes células del cuerpo. Para ejercer sus funciones, la hormona se une a los receptores de insulina presentes en las células blanco del hígado, músculo y tejido adiposo, los cuales son considerados como tejidos clásicos sensibles a insulina y son importantes para mantener un control adecuado de la glucosa. La interacción entre la insulina y su respectivo receptor, activa la tirosina cinasa presente en el receptor y la posterior autofosforilación del mismo por parte de la enzima. La activación del receptor de insulina, produce el desencadenamiento de diversos efectos intracelulares, que inician con la fosforilación de las proteínas de acoplamiento (sustratos receptores de insulina [IRS, por sus siglas en inglés]) que reciben y envían moléculas emisoras de señales, lo que favorece la actividad de la insulina; como por ejemplo, permite que el transportador de glucosa GLUT-4 se dirija a la membrana celular de los tejidos musculares y adiposos (McPhee, 2010).

2.1.3 Diabetes Mellitus tipo 2

La DM tipo 2 se caracteriza porque las células blanco no son capaces de responder adecuadamente a la insulina, lo que se le conoce como resistencia a la insulina (RI), la cual es considerada por muchos investigadores como la lesión primaria de la enfermedad. La RI presente en la DM tipo 2, se encuentra estrechamente asociada con la obesidad, lo cual se debe a que el tejido adiposo (principalmente la adiposidad central), corresponde a una fuente importante de mediadores que reducen la sensibilidad a la insulina. Los mecanismos por los que, el tejido adiposo influye en la resistencia a la insulina pueden estar asociados con: 1) la lipotoxicidad, causada por un exceso de ácidos grasos libres, que reducen la sensibilidad a la insulina del músculo esquelético, por medio de la interrupción de señales de IRS y 2) por la alteración en la liberación de citocinas por parte

tejido adiposo, conocidas como adipocinas, tales como la hormona antidiabética leptina, que participa en el control de la saciedad y homeostasis de los mecanismos de acción de la insulina (McPhee, 2010; Rachdaoui, 2020).

La inflamación juega un papel importante en el desarrollo de la enfermedad, lo cual se debe a la secreción de citocinas proinflamatorias, tales como la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral (TNF- α), que se consideran como unos de las principales inductores de la resistencia a la insulina y provienen de la grasa visceral y de células inmunitarias, como los monocitos y macrófagos (Cai, et al., 2005; Hotamisligil, 2006; Hotamisligil, et al., 1993, citado en Prasad, et al., 2020; MCPhee, 2010; Moller, 2000; Rehman, et al., 2017; Osborn & Olefsky, 2012).

Las citocinas proinflamatorias producen la estimulación de diversas vías de estrés intracelular, tales como la quinasa c-Jun N-terminal (JNK) y la vía de señalización factor nuclear kappa B (NF- κ B), que se vinculan con la disminución de la sensibilidad a la insulina y la desactivación de las vías de señalización del receptor de dicha hormona en las células blanco, lo cual se debe a que estas vías de estrés, inducen a la fosforilación de la serina de IRS-1, debido a la actividad de quinasas intracelulares involucradas en dichas vías (JNK e IKB quinasa [IKK], respectivamente). Esta acción impide que se lleve a cabo la fosforilación de la tirosina y el desarrollo de las señales que esta desencadena por ende, la acción de la hormona se ve afectada (Caricilli & Saad, 2013; Hotamisligil, 2006; Newsholme, et al., 2016; Osborn & Olefsky, 2012; Prasad, et al., 2020; Saltiel & Olefsky, 2017; White, 2002; Zick, 2005).

La resistencia a la insulina conlleva a una mayor síntesis de glucosa en el hígado y a un incremento en la necesidad de la insulina, lo que produce que las células β -pancreáticas aumenten su masa y actividad, con el fin de promover una mayor secreción de la hormona

y así poder satisfacer la demanda y mantener la homeostasis de la glucosa sanguínea (Galicia, et al., 2020; Reaven, 1988, citado en Zheng, et al., 2018). Como consecuencia, se produce una hiperinsulinemia que incrementa la resistencia a la insulina periférica, a través de la disminución de la expresión del receptor de insulina y de la interferencia en el proceso de señalización intracelular (Kahn, et al., 1993; Rachdaoui, 2020; Shanik, et al., 2008). Sin embargo, con el pasar del tiempo el páncreas se agota, debido a que las células β -pancreáticas no son capaces de suplir la demanda, lo que conlleva a una producción insuficiente de insulina. La síntesis inadecuada de la hormona y la disminución de la sensibilidad a la insulina, conducen a elevadas concentraciones de glucosa en sangre (hiperglucemia) y el posterior desarrollo de DM tipo 2 (McPhee, 2010; IDF, 2020).

2.1.3.1 Factores de riesgo de la DM tipo 2

Las causas que conllevan al desarrollo de la enfermedad, no se comprenden a cabalidad, pero se ha visto que el riesgo de padecer DM tipo 2, se asocia con factores genéticos y ambientales, tales como: sobrepeso, obesidad, presión sanguínea alta, malos hábitos alimentarios, inactividad física, edad avanzada, poblaciones jóvenes (infantes y adolescentes) que posean: altas tasas de obesidad, inactividad física y hábitos alimentarios malsanos; antecedentes familiares de DM, tabaquismo, historial de DMG, alimentación inadecuada durante el embarazo (IDF, 2019; 2020; OMS, 2016,). Asimismo, la enfermedad es padecida con más frecuencia por ciertos grupos étnicos, como los indios pima, los navajos y aquellos de los pueblos originarios de Canadá, así como las personas con raíces asiáticas, afroamericanas y los infantes hispanoamericanos, japoneses y chinos (Mayer et al., 2017; Urakami et al., 2018).

El exceso de grasa en el organismo, caracterizado por una alimentación malsana (consumo elevado de ácidos grasos saturados, bebidas altas en azúcar y una disminución en la ingesta de alimentos fibrosos) y por la falta de actividad física; corresponde al factor de riesgo más influyente en el desarrollo de DM tipo 2 (Fundación Iberoamérica de Nutrición [FINUT] & Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura [FAO], 2012; Ley, et al., 2014; Malik, et al., 2010; OMS, 2016).

2.1.3.2 Síntomas de la DM tipo 2

Los síntomas de esta enfermedad, son similares a los de la DM tipo 1, tales como: diuresis, sequedad en la boca, hambre y sed excesiva, visión borrosa, fatiga, dificultad para sanar heridas, hormigueo o rigidez en las extremidades, etc. No obstante, los síntomas presentes en la DM tipo 2 son más leves, que los exhibidos en la DM tipo 1, e incluso, puede que la enfermedad suceda sin síntomas (IDF, 2019; 2020; OMS, 2016). Lo anterior, provoca que sea difícil identificar el momento preciso en el que surge la DM tipo 2, por lo que, el período de tiempo entre el prediagnóstico y diagnóstico suele ser extenso, lo que conlleva al progreso de la misma y a la posibilidad de que se desarrollen complicaciones antes de ser diagnosticada (IDF, 2017; 2019). Es por ello que se recomienda que, las personas mayores de 40 o 45 años y/o con factores de riesgo, se realicen el cribado de DM tipo 2 (IDF, 2017).

2.1.3.3 Complicaciones de la DM tipo 2

Cuando la DM no se aborda de manera correcta, se desencadenan complicaciones que pueden conllevar a una mala calidad de vida y su posterior muerte (OMS, 2016). Tanto en la DM tipo 1 y 2 se puede desarrollar el espectro completo de las complicaciones de la DM. Las complicaciones se pueden dividir en agudas y crónicas. En las primeras se observa: hipoglicemia (puede provocar convulsiones y pérdida del conocimiento) e

hiperglucemia (acompañada de glucosuria, poliuria, polidipsia y polifagia) que puede conllevar a cetoacidosis diabética (CAD) y a un coma hiperosmolar. En las complicaciones crónicas, se pueden mencionar: complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía), complicaciones macrovasculares (aterosclerosis, hipertensión arterial e hipertrigliceridemia) que esta última corresponde a la principal causa de muerte de DM tipo 2; así como, úlceras diabéticas en miembros inferiores (puede conllevar a amputaciones y muerte) e infecciones (las más frecuentes en diabéticos son por *Candida* y por enfermedad periodontal) (McPhee, 2010; OMS, 2016).

Además de las consecuencias que produce la DM tipo 2 en el organismo, también corresponde a una gran carga económica para el sector salud y para la economía mundial. Lo anterior se debe a las grandes inversiones económicas que se realizan en la prevención, el tratamiento y el abordaje de las complicaciones de la enfermedad. Asimismo, la enfermedad genera un impacto en las personas que la padecen y sus familias, debido a la inversión en la salud del paciente, y a la reducción en los ingresos del hogar como consecuencia de la discapacidad y muerte. Igualmente, la DM tipo 2 afecta la economía nacional, debido a su pérdida en el producto interno bruto (PIB) (OMS, 2016).

2.1.3.4 Tratamiento para la DM tipo 2

La base del tratamiento para esta enfermedad, se centra en la adopción de estilos de vida saludables, que permiten el retraso de la administración de medicamentos (IDF, 2017).

- ✓ Adopción de hábitos alimentarios saludables: preferir alimentos con alto aporte de fibra y bajo índice glicémico, pescado, cereales integrales, grasas monoinsaturadas, de 3-5 porciones de verduras y/o frutas, y una disminución de la ingesta de carbohidratos simples, además se ha considerado que la dieta mediterránea es beneficiosa para el abordaje de la enfermedad. También se

recomienda que a las personas con sobrepeso u obesidad, se les proporcione una dieta hipocalórica que favorezca la reducción del peso corporal, además es necesario la asistencia a un dietista (IDF, 2017).

- ✓ Actividad física regular: se recomienda realizar como mínimo 150 minutos a la semana de actividad física aeróbica moderada, asimismo, se pueden realizar ejercicios de resistencia (pesas y yoga). No obstante, en casos en los que se requiera la pérdida de peso, se recomienda el incremento en la intensidad del trabajo, con un período de tiempo mayor (al menos 275 minutos a la semana) (IDF, 2017).
- ✓ Mejora de los hábitos: se debe de fomentar el cese del consumo de tabaco y reducir el consumo de alcohol, al menos 1-2 unidades por día (IDF, 2017).

Sin embargo, cuando no se consigue un adecuado control de la hiperglicemia con estas pautas, es necesario el inicio del consumo de medicamentos antidiabéticos como la metformina, que es la primera opción al comenzar el tratamiento farmacológico en pacientes con DM tipo 2. No obstante, si la administración de un solo antidiabético no es suficiente para controlar los niveles de glucosa en sangre, se puede prescribir una terapia combinada con otros medicamentos hipoglicemiantes, tales como: sulfonilureas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), análogos de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), entre otros; de ellos, la sulfonilurea es la más empleada. Cuando el consumo de medicamentos antidiabéticos no es suficiente para el control de glucosa en sangre, se puede requerir de la administración de inyecciones de insulina (IDF, 2017; 2019; 2020).

2.1.3.5 Control glucémico de la DM tipo 2

La hiperglucemia es la responsable del desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares, por lo que, un adecuado control glucémico que corresponde al mecanismo de gestionar las concentraciones glucémicas de los diabéticos a niveles óptimos, logra evitar o al menos reducir el riesgo de desarrollar complicaciones propias de la enfermedad, y de esta forma, mejorar la calidad de vida del paciente por ello, resulta necesario contar con herramientas que permitan conocer el control metabólico de los pacientes con rapidez y exactitud (Brito, et al., 2002; Franch y de Pablo, 2016; González & Llauradó, 2010; Yosef, et al., 2021).

La HbA1c es una herramienta confiable y es considerada en todo el mundo como el método de referencia para evaluar y controlar la diabetes, específicamente la DM tipo 2. Este parámetro, brinda información sobre los niveles promedio de glucosa en sangre durante los últimos dos a tres meses anteriores, que es el período de vida media predicha para los glóbulos rojos y por ende, corresponde a un reflejo del control glucémico crónico. Además, la HbA1c se relaciona con el riesgo de que las personas con DM desarrollen complicaciones a largo plazo, la cual es una de las razones de su preferencia para el seguimiento y tratamiento de pacientes diabéticos (Flores, et al., 2020; González & Llauradó, 2010).

De acuerdo con la Asociación Latinoamericana de Diabetes (2019), la meta general en pacientes con DM tipo 2 de HbA1c es <7.0%; no obstante, en pacientes menores de 60 años, con diagnóstico reciente de DM tipo 2 y sin enfermedades importantes asociadas, es de 6.5% y en los casos de adultos mayores, con deterioro funcional importante y/o enfermedades que afecten la esperanza de vida, la meta de HbA1c se considera hasta 8.0%. Por último, es importante mencionar que el resultado final de la HbA1c se ve mayormente influenciado por las glucemias recientes que por las antiguas, ya que las concentraciones de glucosa en sangre en los 30 días anteriores a la toma, proporciona un

50% del resultado total, a diferencia de las glucemias presentes a los 90 días de la toma, que contribuye a un 10% (González & Llauradó, 2010).

A pesar de que la reducción en las concentraciones de HbA1c contribuye a la disminución del riesgo de desarrollar complicaciones crónicas propias de la DM, este parámetro no brinda detalles sobre los cambios agudos en el glucosa, los cuales también se ha observado que están asociadas con la incidencia de las complicaciones crónicas, es por ello que se ha sugerido la realización de glucosa plasmática en ayunas (GPA) y glucosa plasmática posprandial (GPP) como parámetros del control glucémico (González & Llauradó, 2010).

La GPA es la prueba más directa del metabolismo glucémico, la cual se realiza después de 8-12 horas de la última comida y brinda información sobre la capacidad que posee el organismo de regular las concentraciones de glucosa sanguínea sin la presencia de alimentos y cuyo seguimiento de esta prueba en pacientes diabéticos, forma parte del control habitual del paciente (González & Llauradó, 2010). La Asociación Americana de Diabetes en el 2015 modificó su objetivo para la GPA, el cual pasó de 70-130mg/dl (3.9-7.2mmol/L) a 80-130mg/dl (4.4-7.2mmol/L), debido a que se ha determinado que los objetivos de GPA más elevados se asocian con los objetivos de HbA1c (American Diabetes Association [ADA], 2021).

Por otra parte, la GPP mide directamente las concentraciones de glucosa sanguínea posteriores a la ingesta de alimentos, la cual se realiza dos horas después de que el paciente haya iniciado su consumo (González & Llauradó, 2010). La hiperglucemia posprandial (>180mg/dl) representa un problema común de los pacientes con DM tipo 2, de hecho se ha observado que la hiperglucemia posprandial, comprende más del 70% de la hiperglucemia presente en el día (Benítez, et al., 2015). De acuerdo con ADA (2021),

la reducción de la glucosa plasmática posprandial a $<180\text{mg/dl}$ (10.0 mmol/l), permite reducir la HbA1c.

Es importante mencionar que tanto la GPA como la GPP contribuyen a las concentraciones de HbA1c, por lo que es imprescindible que ambos indicadores estén bien regulados en los diabéticos para poder alcanzar el objetivo de HbA1c. (Benítez, et al., 2015; García, 2003).

Dentro de las recomendaciones rutinarias que proporciona ADA para la valoración médica de la DM, no se contemplan las pruebas que evalúen la resistencia/sensibilidad a la insulina, las cuales son relevantes debido a que como se mencionó anteriormente, la resistencia a la insulina conlleva al desarrollo de un estado de hiperglucémico (Organización Panamericana de la Salud, s.f.; García, et al., 2020). Además, de acuerdo con García, et al. (2020), es importante que los pacientes diabéticos se realicen estas pruebas, puesto que son útiles para el diagnóstico del trastorno metabólico y para evaluar la falta de control en los objetivos.

Una de las herramientas más empleadas para estudiar la sensibilidad a la insulina es el clamp euglucémico hiperinsulinémico, que fue desarrollada por DeFronzo y colaboradores en 1979, la cual evalúa la capacidad del paciente para captar y utilizar la glucosa cuando se infunde insulina a dosis constantes. Para esta técnica, se debe de canalizar al paciente por medio de dos vías: a) la antecubital, en la que se proporciona una concentración de insulina y de glucosa y la b) vía distal, que es utilizada para la toma de muestras de sangre, cuyo brazo se mantiene caliente, con el fin de arterializar la sangre venosa (Tejeda, 2003).

Posterior a ello, se administra insulina a una concentración constante por encima de la basal, después, se infunde glucosa a velocidades variables para así mantener una concentración basal de glucosa en sangre (90mg/dl aproximadamente). Es importante que

exista un período mínimo de 30 minutos en el que la variación de la glucemia sea inferior a 5%, lo cual, generalmente se consigue durante los últimos 30 minutos de la prueba y dicho período se conoce como “período de estabilidad” (DeFronzo, et al., 1979; Martínez, et al., 2011).

Para analizar los resultados de esta técnica, se utilizan las medidas que se recuperan durante el período de estabilidad, para así, calcular dos valores: el valor M que está determinado por la tasa de infusión de glucosa ($\text{mg/kg}\cdot\text{min}$) y corresponde a una medida de tolerancia a la glucosa, ya que según DeFronzo, et al. (1979), durante el período de estabilidad, la glucosa administrada es proporcional a la glucosa metabolizada (M). El otro valor es ISI (insulin sensitivity index; M/I), que corresponde a la cantidad de glucosa metabolizada (M) por la unidad de insulina plasmática (I) y por ende, es un índice de sensibilidad tisular a la insulina ($\text{mg/Kg}\cdot\text{min}$ por mU/ml). Aunque, no se ha establecido un punto de corte, para el diagnóstico de la resistencia a la insulina con el clamp, se sabe que conforme los resultados de M y M/I aumentan, mejor será la sensibilidad a la insulina (Martínez, et al., 2011).

El clamp euglicémico hiperinsulinémico, se considera como el “estándar de oro” para diagnosticar la resistencia a la insulina, debido a que proporciona la medida más confiable de sensibilidad tisular a la insulina (M/I), puesto que toda la insulina administrada durante la técnica es biológicamente activa. (Tam, et al., 2012).

Sin embargo, es una herramienta muy compleja y costosa, por lo que se han desarrollado otras técnicas más factibles que pueden ser usadas en la práctica clínica diaria y en estudios con grandes muestras de participantes. De ellos, los más fáciles de aplicar son los que emplean mediciones de glucosa e insulina en ayunas como el HOMA-IR y

QUICKI, que se ha visto que muestran una correlación con el clamp (Girbés, 2008; Martínez, et al., 2011).

El modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina (HOMA-IR, por sus siglas en inglés) se desarrolló por Matthews y su equipo en 1985, la cual utiliza las concentraciones de glucosa e insulina en ayunas y a partir de una fórmula validada, proporciona un valor muy certero de la resistencia a la insulina (Garmendia, et al., 2009; Hernández, et al., 2011). La fórmula para calcula HOMA-IR es: $\text{insulina (mU/ml)} \times \text{glucosa (mmol/L)} / 22,5$; o bien, si las concentraciones de glicemia basal se expresan en mg/dl, se utiliza la siguiente fórmula: $\text{insulina (mU/ml)} \times \text{glucosa (mg/dl)} / 405$ (Pollak, 2016; Tang, et al., 2015).

Dentro de las ventajas que posee HOMA-IR, es que es una herramienta no invasiva, rápida, confiable y económica para conocer el valor de RI en pacientes, lo que permite su uso en estudios grandes, de hecho, es el índice de RI usado en mayor medida en estudios de grandes poblaciones (Tang, et al., 2015). Sin embargo, un limitante de esta medida, es que los valores de corte de HOMA-IR, varían según la raza, la edad, el género, la presencia de enfermedades, complicaciones, aspectos genéticos, ambientales, etc., lo que entorpece la definición de cortes específicos de HOMA-IR en diferentes zonas geográficas y circunstancias para el diagnóstico de RI (Garmendia, et al., 2009; Tang, et al., 2015).

Por otra parte, el índice de control de sensibilidad a la insulina (QUICKI, por sus siglas en inglés), es un método simple y preciso, el cual fue desarrollado por Katz y colaboradores en el 2000, quienes establecen la fórmula de QUICKI, tras el sometimiento de los datos de participantes en ayunas a diversas transformaciones: $1/[\log(I_0) + \log(G_0)]$, donde I_0 corresponde a la insulina en ayunas (mU/mL) y G_0 glucosa en ayunas (mg/dL)

(Katz, et al., 2000). La razón por la que QUICKI transforma la glucosa e insulina, es porque estos valores en ayunas muestran inconsistencias, por lo que, se espera que la transformación de los valores, produzca un mejor ajuste a las mediciones de pinza de glucosa de la sensibilidad a la insulina, lo que de acuerdo con los autores, dicha transformación es ideal para la estimación de la sensibilidad a la insulina. Según Contreras, et al. (2020), el punto de corte más común para diagnosticar resistencia a la insulina con QUICKI en el mundo, es <0.330 .

Otro método indirecto para medir la RI es la insulina plasmática en ayunas, puesto que, la insulina es la principal hormona que regula el equilibrio entre la síntesis hepática de glucosa y la utilización de la misma, por ende la hiperinsulinemia en ayunas se correlaciona fuertemente con la RI, por ello, la medición de la insulina en ayunas puede estimar la RI, además, otros investigadores mencionan que este parámetro bioquímico posee una buena correlación con el método de clamp (Almeda-Valdés, et al., 2018; Graffigna, et al., 2005; Pérez, 2019). Con respecto al punto de corte, el más empleado en la práctica clínica para diagnosticar RI es 12uU/ml (Pérez, 2019).

2.1.4 Microbiota Intestinal

El término microbiota humana, se define como un conjunto de microorganismos que viven asociados externa e internamente en el cuerpo humano, la cual está compuesta especialmente por bacterias, aunque también se encuentran eucariotas, arqueas y virus (Clemente, et al., 2012; Muñoz, et al., 2016). El intestino es la parte del cuerpo humano, donde más microbios se encuentran, cuya microbiota es descrita, como una comunidad de microorganismos que habitan en el tracto gastrointestinal y que cruzan por el mismo como pasajeros transitorios provenientes del medio ambiente, los cuales participan en la regulación de varias vías fisiológicas, a través de la realización de diversas funciones que

otorgan beneficios al huésped, por lo que, la microbiota intestinal, juegan un papel importante en la regulación de la salud (Gerritsen, et al., 2011).

2.1.4.1 Composición de la microbiota intestinal

La microbiota intestinal es un ecosistema complejo, compuesta por diversos microorganismos, entre ellos: bacterias, levaduras, hongos, protozoos y virus, cuyo genoma (microbioma) posee más de 5 millones de genes, el cual es 150 veces más grande que el propio genoma humano (Gotteland, 2013; Nagpal, et al., 2016).

Las condiciones anatómicas presentes en diferentes secciones del intestino, producen variaciones en cuanto al tipo de microorganismos y a las funciones que estos realizan. El agua, los nutrientes, la presencia de oxígeno, el pH, las sales biliares, el tiempo de tránsito y las enzimas pancreáticas, son algunas de las condiciones que contribuyen a las marcadas diferencias entre las comunidades microbianas situadas a lo largo del intestino (Nagpal, et al., 2016; Ruan, et al., 2020). De acuerdo a ello, se ha observado que las concentraciones de microorganismos presentes en el duodeno son más bajas, comparadas a las del yeyuno e íleo, las cuales aumentan progresivamente, hasta llegar al colon, que es la parte del tubo digestivo y del cuerpo humano que más alberga microorganismos, debido a que el entorno de la porción distal del tracto gastrointestinal es más adecuado para el crecimiento microbiano, puesto que es escaso en oxígeno, rico en nutrientes, posee un pH menos ácido, las sales biliares se reabsorben y hay un mayor lapso de tiempo de retención del contenido luminal (Gerritsen, et al., 2011; Gotteland, 2013; Van den Abbeele, et al., 2011).

Además, también se pueden encontrar disimilitudes entre los microorganismos residentes y los transitorios. Los primeros son capaces de establecerse y residir en un nicho intestinal, los cuales siempre están presentes, son característicos de cada región, y son

conocidos como componentes autóctonos (microbiota residente); mientras que los segundos, actúan como nómadas que pueden colonizar por un período de tiempo determinado y viajan junto a algunos elementos provenientes del ambiente, como el agua y los alimentos; a estos se les conoce como componentes alóctonos (microbiota transitoria) (Dubos, et al., 1965; Peris, 2012; Sonnenburg, et al., 2006; Sonnenburg, et al., 2004).

Las diferencias entre los microorganismos presentes en la microbiota parietal (microorganismos que viven unidos al moco o como parte de la pared intestinal) y la microbiota luminal (microorganismos que viven en los alimentos que viajan por el tubo digestivo y en las heces), contribuye a que se desarrollen funciones distintas en cada una (Caballero, et al., 2015 y Lee, et al., 2014, citados en Wieërs, et al., 2020; Gerritsen, et al., 2011). De acuerdo a ello, los microorganismos que utilizan principalmente almidones provenientes de la alimentación y nutrientes, se encuentran en la luz intestinal mientras que los microbios que utilizan mucina como fuente de energía como *Akkermansia* y ciertas especies de *Bacteroides* (*B. fragilis*) se hallan en la capa externa del moco (Berry, et al., 2013; Huang, et al., 2011; Nava, et al., 2011; Ruan, et al., 2020).

Asimismo, la composición y la diversidad de la microbiota intestinal varía conforme en individuo crece (Mohajeri, et al., 2018; Ruan, et al., 2020). En los primeros años de vida, la microbiota intestinal es más homogénea y predominan bacterias pertenecientes a los filos *Proteobacteria* y *Actinobacteria*, la cual va experimentando cambios a medida que el infante va creciendo y se van incorporando alimentos sólidos. Además, durante este período de tiempo, el sistema inmunológico, aprende a distinguir entre las bacterias comensales y los patógenos (Muñoz, et al., 2016).

El intestino de un adulto, alberga aproximadamente entre 500-1000 especies de bacterias diferentes y posee un total de 10^{12} - 10^{14} microorganismos (Blaut y Clavel, 2007, citado en Salgaço, et al., 2019). Además, es más estable, variada y compleja; en ella predominan los siguientes cinco filos bacterianos: los gram negativos *Bacteroidetes*, *Proteobacterias* y *Verrucomicrobia* y los gram positivos *Actinobacteria* y *Firmicutes*, además del Archaea Euryarchaeota (Bibiloni, et al., 2009 y Tilg & Kaser, 2011, citados en Valero, et al., 2015; Blau & Clavel, 2007; Kalinkovich & Livshits, 2019; Musso, et al., 2011; Tremaroli & Bäckhed, 2012).

Los filos *Bacteroidetes* y *Firmicutes* conforman más del 90% de los microorganismos presentes en el colon, de los cuales, el filo *Firmicutes* se encuentra en mayor proporción e incorpora más de 200 géneros, tales como: *Lactobacillus*, *Mycoplasma*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus* y *Roseburia*. El filo *Bacteroidetes* se halla en menor cantidad y solo incluyen 20 géneros, entre ellos: *Bacteroides*, *Prevotella*, *Xylanibacter*, *Alistipes*, *Parabacteroides* y *Porphyromonas* (Collins, et al., 1994; Gotteland, 2013; Graf, et al. 2015; Louis, et al., 2010, Ze, et al., 2012).

Los filos, *Actinobacteria* (*Bifidobacterium* y *Collinsella*), *Verrucomicrobia* (*Akkermansia muciniphila*) y *Proteobacteria* (*Escherichia coli* y *Desulfovibrio*), se encuentran en pequeñas cantidades en el intestino de un adulto sano (Ganesan, et al., 2018; Reichardt, et al., 2014). Aparte de estas bacterias, también se pueden encontrar en el colon, microorganismos patógenos primarios, tales como: *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enterica*, *Vibrio cholera*, *Escherichia coli* y *Bacteroides fragilis*; no obstante, sus concentraciones son muy bajas (Hollister, et al., 2014; Human Microbiome Project Consortium, 2012).

Sin embargo, la estabilidad de la microbiota intestinal comienza a disminuir durante la vejez, lo que conlleva a cambios en la composición y en las funciones de la misma; estas modificaciones pueden verse reflejadas con una reducción en las cantidades de *Faecalibacterium prausnitzii* y de las bacterias del filo *Firmicutes*, así como un incremento en las cantidades de *E. coli* y miembros del filo *Proteobacteria* y del género *Staphylococcus*, con la presencia de un estado inflamatorio (Biagi, et al., 2010; Hollister, et al., 2014; Mariat, et al., 2009; Woodmansey, 2007).

La composición de la microbiota intestinal, también varía de persona a persona, pues a pesar de que los filos se mantienen estables, los géneros, especies y el nivel de cepas difieren, lo cual depende de los alimentos que se ingieran, la exposición a microorganismos externos, a las diferencias genéticas entre individuos, las condiciones ambientales del intestino, la edad, la etnia, estilo de vida y entre otras características propias del individuo. (Derrien & van Hylckama Vlieg, 2015; Gerritsen, et al., 2011; Kumar, et al., 2020).

Estas diferencias interindividuales, dificultan la identificación de la estructura y dinámica de un microbioma sano, lo cual es importante conocer para comprender el impacto que esta genera en la salud y en la enfermedad de las personas (Shreiner, 2015). A pesar de ello, se ha indicado que un microbioma sano, posee una gran diversidad de especies y es capaz de regresar a un estado de equilibrio y de resistir las adversidades que puedan afectarla (Jalanka, et al., 2011; Luca, et al., 2019; Ruan, et al., 2020). Además, las altas concentraciones de grupos bacterianos comensales como, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus* y microorganismos productores de butirato, y las bajas concentraciones de patógenos y del filo *Proteobacteria*, pueden ser un guía para la identificación del bienestar del microbioma intestinal y su relación con la salud (Hollister, et al., 2014; Morgan, et al., 2012).

2.1.4.2 Funciones de la microbiota intestinal

La microbiota posee una relación simbiótica con el huésped, ya que el individuo proporciona un medio idóneo y seguro para el crecimiento de los microorganismos, mientras que estos desempeñan funciones importantes y vitales para el anfitrión, las cuales se desarrollan en condiciones de equilibrio y bajo la existencia de un estado saludable. (Jandhyala, et al., 2015; Nagpal, et al., 2016; Tang, et al., 2017). A continuación se describen algunas de las funciones más sobresalientes llevadas a cabo por los microorganismos intestinales:

Los microbios intestinales juegan un papel importante en la digestión de los alimentos a través de dos vías catabólicas principales, sacarolítica (especies bacterianas que degradan especialmente carbohidratos) o proteolítica (especies bacterianas que degradan especialmente proteínas), las cuales se llevan a cabo mediante un proceso metabólico denominado fermentación que es realizado por bacterias anaeróbicas (Bibiloni, et al., 2009, citado en Valero, et al., 2015; Evenepoel, et al., 2009; Sekirov, et al., 2010, citado en Tang, et al., 2017). A partir de la fermentación de carbohidratos y proteínas, se obtienen ácidos grasos de cadena corta (AGCC), especialmente butirato, propionato y acetato, los cuales brindan beneficios al individuo y corresponden una fuente de energía importante para el epitelio intestinal, el huésped (representan un 10% del aporte calórico) y los microorganismos (Evenepoel, et al., 2009; McNeil, 1984, citado en Andoh, 2016; Mohajeri, et al., 2018; Sartor, 2008; Sekirov, et al., 2010; Tang, et al., 2017).

Los polisacáridos no digeribles (celulosa, xilano y pectina) y aquellos almidones parcialmente digeridos, llegan al colon, donde son metabolizados por los microorganismos (Bäckhed, 2011; Valero, et al., 2015). Las bacterias del género *Bacteroides*, se consideran como los principales organismos implicados en el

metabolismo de carbohidratos, ya que poseen genes que codifican enzimas activas en carbohidratos, como: glicosiltransferasas, glicósido hidrolasas y polisacáridos liasas, capaces de catalizar y fermentar estos compuestos para la producción de AGCC, especialmente, acetato y propionato (Musso, et al., 2011; Nagpal, 2016). Por otra parte, los principales sintetizadores de butirato son: *Clostridium*, *Eubacterium*, *Coprococcus*, *Roseburia*, *Ruminococcus* y *Faecalibacterium*, que pertenecen al filo *Firmicutes* (Nagpal, 2016).

Además, a partir de la degradación de proteínas provenientes de la alimentación gracias a la acción de proteinasas y peptidasas microbianas, junto a las enzimas propias del huésped, se obtienen aminoácidos libres que sirven para desarrollar aminas biogénicas, compuestos inmunomoduladores y moléculas de señalización, como: histamina, ácido gamma-aminobutírico (GABA), β -feniletilamina y bacteriocinas, con propiedades neuroactivas o inmunomoduladoras (Hollister, et al., 2014; O`Shea, et al., 2012; Ruan, et al., 2020).

Además, algunos microorganismos se encargan de sintetizar vitaminas y nutrientes, tales como: biotina, cobalamina, ácido fólico, niacina, ácido pantoténico, piridoxina, riboflavina y vitamina K, las cuales son absorbidas especialmente en el colon (Jandhyala, et al., 2015; Ruan, et al., 2020; Said, 2013, citado en Ruan, et al., 2020; Said & Mohammed, 2006; Tamura, et al., 1999). De igual manera, algunos microorganismos, convierten los ácidos biliares primarios en secundarios (Fukiya, et al., 2009, Jandhyala, et al., 2015).

La microbiota intestinal también posee efectos protectores que impiden el crecimiento de cepas patógenas, lo cual se logra gracias a la capacidad de los microorganismos de ocupar espacios en las superficies intestinales, así como a través de la síntesis de compuestos

antimicrobianos que impiden el crecimiento de organismos extraños, tales como las bacteriocinas que son capaces de permeabilizar la membrana interna de microorganismos como las bacterias gram negativas y conducen a la muerte de los mismos (Chen et al., 1997, Li, et al., 2005, citado en Ruan, et al., 2020; Ohland & MacNaughton, 2010). El ácido láctico también posee efectos protectores, ya que, produce una reducción en el pH intestinal y por consiguiente, en el crecimiento de bacterias patógenas; así mismo, puede ingresar en la membrana citoplasmática bacteriana y producir muerte celular. Además, se ha observado que incrementa la permeabilidad de la membrana externa de las bacterias gram negativas y potencia la actividad antimicrobiana de las bacteriocinas y las lisozimas (Alakomi, et al., 2000; Mani-López, et al., 2012 citado en Ruan, et al., 2020).

También existen interacciones entre los microbios y el sistema inmune, las cuales son diversas, complejas y bidireccionales (Shreiner, 2015). Dentro de los efectos que ejecuta la microbiota intestinal en relación al sistema inmunológico, se encuentra la capacidad de los microorganismos, especialmente los gram negativos (*Bacteroides*), en inducir la expresión de la IgA secretora (sIgA) (He, et al., 2007; Jandhyala, et al., 2015). Asimismo, la microbiota intestinal participa en el normal funcionamiento y el desarrollo de las células T reguladoras (Treg), las cuales reducen la estimulación y el incremento de las células T efectoras (Andoh, 2016). De igual forma, está involucrada en la expresión de células T efectoras del intestino, tales como las células Th17 que participan en el combate contra patógenos en la barrera de la mucosa, y que favorecen la secreción de interleucinas, como la IL-17 que es una citocina proinflamatoria (Blaschitz & Raffatellu, 2010; Weaver, et al., 2007).

Además, las bacterias modulan la producción de péptidos antimicrobianos innatos a través de las células de Paneth, tales como, α y β -defensinas (Nagpal, et al., 2016). Otro mecanismo por el que la microbiota intestinal interactúa con el sistema inmune, es por las

vesículas de la membrana extracelular presentes en los microorganismos y que suelen contener proteínas solubles que transportan señales a diversas células, como a las del sistema inmunológico innato y el adaptativo (Ruan, et al., 2020; Zhou, et al., 1998). Según Molina, et al. (2019), las vesículas extracelulares interactúan con el huésped gracias a su diminuto tamaño, lo que les permite llegar al epitelio intestinal, por medio de lugares presentes en la capa de moco.

Las bacterias presentes en la microbiota, juegan un papel importante en la homeostasis de la barrera intestinal, la cual separa el medio interno del medio externo (lumen intestinal) y protege al individuo de patógenos (König, et al., 2016; Natividad & Verdú, 2013; Needell & Zipris, 2016). Dicha estructura, posee diversos mecanismos de defensa, incluyendo a las bacterias comensales, productos microbianos como el butirato que es un protector metabólico, el moco que recubre las superficies, la producción de proteínas antimicrobianas, los anticuerpos, el mecanismo de reconocimiento microbiano y las proteínas de uniones estrechas (Zonula Occludens-1, claudina y Occludina), las cuales se encargan de mantener unidas a las células epiteliales y de controlar selectivamente el paso de iones, solutos y péptidos desde la luz intestinal hacia la circulación sistémica (Brun, et al., 2007; König, et al., 2016; Mohajeri, et al., 2018).

Para lograr una homeostasis en la función de la barrera intestinal, debe de existir un equilibrio entre el crecimiento y la muerte celular, de acuerdo con Natividad & Verdú (2013), la microbiota intestinal participa en la renovación y recambio del epitelio, lo que brinda protección frente al daño en el intestino (O'Keefe, 2008; Roy, et al., 2006 citado en Roediger, 1982). Además, la estimulación del receptor TLR2 por parte de los peptidoglucanos presentes en la pared celular microbiana, participa en la conservación de la barrera intestinal, al favorecer la expresión de las proteínas de uniones estrechas. (Cario, et al., 2007; Schwandner, et al., 1999). Asimismo, el moco que envuelve al

epitelio intestinal, está compuesto por mucina, un gel viscoso elástico que impide que las bacterias presentes en la luz intestinal, se unan o penetren el epitelio intestinal y se ha observado, que algunos microorganismos y el butirato están involucrados en los procesos de síntesis de mucina (Nagpal, et al., 2016; Rivière, et al., 2016, citado en Mohajeri, et al., 2018; Van den Abbeele, et al., 2011).

2.1.5 Disbiosis Intestinal

Como se mencionó anteriormente, la microbiota intestinal de un adulto, generalmente es estable, sin embargo no es un sistema completamente estático, sino que, puede verse afectada por alteraciones ambientales y por otros factores influyentes, que logran modificarla a lo largo de los años, lo cual puede ser perjudicial cuando ocurren cambios anormales y graves que impiden el retorno a una microbiota intestinal equilibrada (Kalam, et al., 2018; Muñoz, et al., 2016).

La alteración en la composición y en las funciones de la microbiota intestinal, se le conoce como disbiosis, que está asociado con una menor diversidad de microorganismos y con cambios exorbitantes en cuanto a la proporción de los filos bacterianos, generalmente con un incremento en el filo *Proteobacteria*; además de modificaciones en la regulación del sistema inmunológico, la permeabilidad intestinal, la función barrera, la arquitectura intestinal, las actividades metabólicas, etc. (Blandino, et al., 2016; Lupp, et al., 2007; Walker, et al., 2011; Weiss & Henet, 2017; Andoh, 2016).

Los factores involucrados en la manipulación de la composición y las funciones de la microbiota intestinal de una persona a lo largo de su vida, son diversos, entre ellos se puede mencionar: el consumo regular de antiinflamatorios, laxantes o antiácidos, radioterapia o quimioterapia, el estrés ocasionado por cirugías o infecciones, el grado de sanidad del agua, la administración de antibióticos desde edades muy tempranas, la

genética de las personas, la reducción de la lactancia materna, los hábitos alimentarios, estilo de vida, bacterias del líquido amniótico, el tipo de parto, el uso excesivo de aseo, entre otros (Blandino, et al., 2016 citado en Woldeamlak, et al., 2019; Brunser, et al., 2006; Goodrich, et al., 2014; Morales, et al., 2010; Wilson & Whitehead, 2019; Woldeamlak, et al., 2019).

La disbiosis se asocia con más de 25 enfermedades o síndromes tanto a nivel gastrointestinal como a nivel extraintestinal (de Vos & de Vos, 2012). Algunas de las enfermedades del tracto gastrointestinal, asociadas con la disbiosis son: la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa) síndrome del intestino irritable, cáncer colorrectal y diarrea asociada a antibióticos (Kim, et al., 2019; Scott, et al., 2015). En cuanto a las enfermedades sistémicas vinculadas con la disbiosis, se pueden mencionar: obesidad, diabetes, hepatopatía, artritis reumatoide, cáncer, enfermedades cardiovasculares, esclerosis múltiple, trastornos del espectro autista, síndrome de fatiga crónica, enfermedad de Parkinson, Alzheimer, depresión, asma, alergias, dislipidemias entre otras. (Boulangé, et al., 2016; Brown & Hazen, 2015; Holmes, et al., 2011; Kelly, et al., 2016; Sherwin, et al., 2018, citado en Luca, et al., 2019; Scott, et al., 2015).

2.1.6 Probióticos

La palabra probióticos es de origen griego, cuyo significado es “de por vida”, que fue utilizada y descrita por primera vez, en 1965 por Lilly y Stillwell, quienes mencionan que son productos derivados de bacterias que favorecen el crecimiento de otras bacterias (Kalam, et al., 2018; Lilly & Stillwell, 1965). Sin embargo, su definición ha cambiado con el tiempo, a medida que hay un mayor interés sobre el uso de productos con probióticos y conforme las investigaciones sobre su aplicación avanzan (Kechagia, et al., 2013). Un grupo de trabajo de la Organización de las Naciones Unidas para la

Agricultura y la Alimentación (FAO, por sus siglas en inglés) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2001, describen a los probióticos como: “live microorganisms which when administered in adequate amounts confer a health benefit on the host” (Food and Agriculture Organization of the United Nations [FAO] & World Health Organization [WHO], 2002, p. 8). Dicha definición es precedida por el grupo de trabajo de la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP por sus siglas en inglés) en el 2014, cuya descripción conserva en gran parte la definición propuesta por el grupo de trabajo de la FAO/OMS (Kalam, et al., 2018). Sin embargo, incorpora un cambio gramatical: “live microorganisms that when administered in adequate amounts, confer a health benefit on the host” (Hill, et al., 2014, Box 1). De acuerdo con Martín & Langella (2019) esta última descripción es la más aceptada actualmente por los científicos.

Los probióticos más estudiados se les conocen como probióticos tradicionales, los cuales se han aislado de fuentes como el intestino y los alimentos fermentados tradicionales. Los probióticos tradicionales, se encuentran en su mayoría en los géneros: *Lactobacillus spp.* y *Bifidobacterias spp.*, sin embargo también se incluyen bacterias pertenecientes a *Bacillus* y *Escherichia coli* y la levadura *Saccharomyces* (Martín & Langella, 2019).

No obstante, la posibilidad de restaurar el ecosistema microbiano mediante los probióticos, ha permitido la incorporación de un nuevo tipo de probióticos, llamados probióticos de próxima generación (NGP), que se han identificado a través de estudios comparativos de la composición de la microbiota intestinal de personas sanas y no sanas, los cuales generan beneficios en la salud (Martín & Langella, 2019). De acuerdo con Martín & Langella (2019), este término es muy extenso, e involucra microorganismos que conforman el dolor umbral y aquellos que aún se encuentran en estudio. Algunos de estos microorganismos son: *Oxalobacter formigenes*, *Akkermansia muciniphila*, *Ruminococcus bromii*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Prevotella copri*, *Bacteroides*

fragilis, *Christensenella minuta* y *Parabacteroides goldsteinii* (Chang, et al., 2019; Scott, et al., 2015).

2.1.6.1 Microorganismos probióticos más empleados

A lo largo del tiempo, se han estudiado diversos microorganismos para determinar su uso como probióticos y su asociación con efectos biológicos y clínicos, muchos de ellos, se encuentran de forma natural en el aparato digestivo (Gerritsen, et al., 2011). Los probióticos más empleados hoy en día, son los que pertenecen a los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, tales como: *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. delbrueckii*, *L. salivarius*, *L. johnsonii*, *L. acidophilus*, *L. brevis* etc., así como también, *B. bifidum*, *B. bifidus*, *B. lactis*, *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*, etc. Otros probióticos empleados por el mercado, corresponden a algunos miembros de los géneros de bacterias del ácido láctico como: *Streptococcus* (*S. thermophilus*), *Lactococcus lactis*, y *Enterococcus* (*E. faecium* y *E. durans*). También se utilizan ciertos miembros de los géneros *Bacillus*, *Clostridium* y *Propionibacterium*, así como algunas bacterias gram negativas (*E. coli* Nissle 1917) y levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*) (Fijan, 2014; Kalam, et al., 2018; Kumar, et al., 2020; Tsai, et al., 2019).

El uso de probióticos por parte de industrias está asociado a las regulaciones expuestas en la ley alimentaria general, que indican que los probióticos, deben ser seguros tanto para animales como para personas. En EEUU, los probióticos destinados al consumo deben ser catalogados bajo el término GRAS el cual, es regulado por la FDA y en Europa, se utiliza QPS, regulado por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, por sus siglas en inglés) (Gaggia, et al., 2010; Wassenaar & Klein, 2008). De acuerdo a lo anterior, los probióticos tradicionales son catalogados como GRAS y QPS, cuya seguridad comprobada y amplia aplicación, permite que se puedan emplear como

alimento o complemento alimenticio; sin embargo, la seguridad del uso de los NGP aún no está clara debido al corto tiempo de estudio que se les ha dedicado a estas bacterias lo que dificulta la distribución de los mismos en las industrias (Martín & Langella, 2019; Scott, et al., 2015).

2.1.6.2 Productos fuentes de probióticos

La mayoría de los probióticos se incorporan en los productos durante el proceso de fabricación, los cuales pueden tener una o más cepas probiótica (Markowiak & Ślizewska, 2017). Los lácteos, son unos de los principales productos presentes en el mercado de probióticos, algunos de ellos son: leches fermentadas, queso, helados, suero de leche, leche en polvo, kéfir y yogurt; de ellos, este último es el de mayor consumo (Food Processing, 2008; Kechagia, et al., 2013; Stanton, et al., 1998, citado en Stanton, et al., 2001). También se encuentran en, productos a base de soja (tempeh), barras nutritivas, cereales, jugos, galletas, chucrut y kimchi. Además de los alimentos, también se incorporan a complementos alimenticios que suelen ser destinados a personas con problemas de salud específicos, así como en medicamentos, ungüentos y aerosoles nasales (Ewe, et al., 2010; Kechagia, et al., 2013; Oniszczyk, et al., 2021; Sheehan, et al., 2007, Vandenplas, et al., 2015).

Los niveles de dosis de probióticos presentes en el producto final, deben de basarse en las cantidades usadas por cepa en estudios realizados en humanos y que hayan sido catalogadas como eficaces; por lo que no se debe de suponer que la cantidad de dosis de una cepa, es igual de efectiva para otras cepas. Además, es importante que se expresen las unidades formadoras de colonias (UFC) por gramo de producto, que corresponde a una medida relevante y un indicador de eficacia del producto final (Kechagia, et al., 2013; Sanders, 2008). De acuerdo con Scott (2015), la concentración promedio de probióticos

en leches fermentadas y complementos alimenticios es de 10^8 UFC/g y según Derrien & van Hylckama, (2015) la cantidad de cepas consumidas al día a través de alimentos fermentados y probióticos, oscila entre 10^8 - 10^{12} .

2.1.6.3 Supervivencia de los probióticos en el tracto gastrointestinal

En la mayoría de las ocasiones, para que los probióticos proporcionen beneficios a la salud del huésped, estos deben de permanecer activos y llegar en cantidades adecuadas a la zona objetivo. En el caso de los microorganismos probióticos que se administran de forma oral, deben de sobrevivir al estrés fisicoquímico, enzimático y microbiano que están presentes a lo largo del tracto gastrointestinal (Vandenplas, et al., 2015).

Las cepas probióticas deben de tolerar en primera instancia la acidez estomacal, cuya ausencia o presencia de una matriz alimentaria, determina el pH al que el microorganismo será expuesto, asimismo, la permanencia de este en el estómago por un mayor lapso de tiempo, conlleva a que la cepa esté sometida por más tiempo a la acidez. Sin embargo, se han identificado probióticos que cuentan con una mayor resistencia a la acidez estomacal y se han desarrollado nuevas tecnologías que permiten la microencapsulación de los mismos en una matriz que favorecen la liberación de la bacteria en el intestino y su conservación en el estómago (Cook, et al., 2012; Vandenplas, et al., 2015).

La exposición a las sales biliares, corresponde a otro obstáculo que deben de enfrentar los probióticos, debido a que estas sustancias tienden a afectar la membrana de los microorganismos por su carácter anfifílico, por lo que cuentan con la capacidad de combatir el estrés causado por las sales biliares, a través de la hidrolasa de sales biliares (BSH). Esta enzima, rompe el enlace amida que produce la liberación de glicina o taurina de las sales biliares conjugadas, lo que provoca una reducción en los efectos antimicrobianos de la bilis (Kumar, et al., 2012; Liong & Shah, 2005).

Otra característica de supervivencia de las cepas probióticas, se basa en la capacidad de estas para colonizar el tracto gastrointestinal, las cuales, después de haber sobrevivido a las circunstancias descritas anteriormente, alcanzan el íleon y el colon cuyo entorno es menos estricto, pero la cantidad de microorganismos que residen en estas zonas son realmente significativas y deben de competir con la microbiota endógena residente para adquirir alimento (Vandenplas, et al., 2015). Estudios realizados en personas sanas, enfocados en conocer el proceso de colonización de los probióticos, han observado que en la mayoría de los resultados, existe una colonización transitoria de los mismos en el tracto gastrointestinal, pues se ha considerado que la presencia de los probióticos dentro del huésped es por tiempo limitado y por ende no forman parte integral de la microbiota central, por lo que son considerados transitorios (Gerritsen, et al., 2011; Sanders, 2008; Zhang, et al., 2016). A pesar de ello, aún no está del todo claro si los microorganismos probióticos necesitan establecerse para desencadenar sus efectos, o si basta con la presencia transitoria de los mismos para poder obtener sus beneficios (Gerritsen, et al., 2011).

Además, se ha visto que el consumo de probióticos induce a una alteración de la microbiota luminal, lo que a su vez es un reflejo de la supervivencia de los probióticos a lo largo del sistema digestivo (Wieërs, et al., 2020). No obstante, la influencia de los probióticos en la microbiota asociada a la mucosa, aún no se comprende con exactitud, esto debido a que la información que apunta a que los microorganismos probióticos se adhieren a la microbiota parietal, proviene en gran parte de ensayos *in vitro*, ya que existen limitaciones para estudiar los efectos de los probióticos en el intestino, por lo que, muchos de los estudios se realizan en heces, los cuales, dificultan observar la existencia de cambios en los ecosistemas de la microbiota presente en nichos específicos del intestino, lo que proporciona un panorama inconcluso sobre el paso de los probióticos

dentro de dicho órgano (Blum, et al., 1999; Gerritsen, et al., 2011; Judkins, et al., 2020; Sanders, 2008). Sin embargo, la modulación de la microbiota asociada a la mucosa con probióticos podría ser más relevante para tratar diversas enfermedades, ya que, los microorganismos presentes en esta zona, están en contacto con la barrera intestinal y el sistema inmunológico, lo que puede intervenir en el metabolismo sistémico, como es el caso de la resistencia a la insulina (Gerritsen, et al., 2011; Wieërs, et al., 2020).

De acuerdo con Wieërs, et al. (2020) el efecto de los probióticos en el organismo, no depende de la posibilidad de estos para unirse a la microbiota intestinal del huésped, sino más bien de su influencia transitoria para compartir genes y metabolitos, que ayuden a la microbiota intestinal e impacten en las células epiteliales e inmunológicas. De hecho, los microorganismos probióticos, se pueden comunicar con las células epiteliales y otras células del cuerpo, mediante señales físico-químicas o inmunes, como lo hace la microbiota intestinal comensal (Scott, et al., 2015). Un ejemplo de ello, es que algunas cepas probióticas como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* producen vesículas extracelulares, que interactúan con el huésped y proporcionan beneficios en la salud del mismo (Molina, et al., 2019).

2.1.6.4 Aplicaciones de los probióticos

Actualmente, existe una gran variedad de efectos positivos desencadenados por los probióticos en el organismo y conforme avanzan las investigaciones, se espera que incrementen las acciones funcionales de los mismos. La razón de su empleo puede ser para hacer frente a la causa o reducir los síntomas de una enfermedad o alteración metabólica; y en personas sanas el consumo de probióticos tiene como fin principal la prevención y el mantenimiento de una microbiota equilibrada (de Moreno & LeBlanc, 2014; Vandenplas, et al., 2015).

Diversos estudios mencionan efectos positivos del consumo de probióticos en varios grupos poblacionales, tales como: madres e hijos, bebés prematuros, recién nacidos, bebés, niños mayores, adultos mayores, individuos sanos, pacientes enfermos, inmunodeprimidos, genéticamente predispuestos, etc. (Vandenplas, et al., 2015). Sin embargo, se debe de tener precaución con los pacientes inmunológicamente vulnerables, bebés prematuros, personas que presentan desnutrición o cáncer (Boyle, et al., 2006; Tsai, et al., 2019).

De igual forma, el empleo de los probióticos se ha destinado para mejorar situaciones fisiológicas en distintas partes del cuerpo, como: boca, tracto gastrointestinal, tracto respiratorio, tracto urinario, piel, vagina, etc., sin embargo, el tracto gastrointestinal es considerado como el sitio objetivo más importante para el empleo de los probióticos (Vandenplas, et al., 2015). Algunos de los principales beneficios que los probióticos otorgan a la microbiota intestinal son: reducción del desarrollo de patógenos, así como también, ayudan a favorecer la síntesis de vitaminas (tiamina, riboflavina, niacina, ácido pantoténico, vitamina K), síntesis de enzimas (esterasa, lipasa) y coenzimas (NAD, NADP) mejora del tránsito intestinal y la intolerancia a la lactosa, promueven la síntesis de AGCC, influyen en la inflamación intestinal, en el sistema inmunológico, en la función de barrera intestinal, etc. (Bäckhed, et al., 2005, citado en Scott, et al., 2015; Guarner & Malagelada, 2003, citado en, Kechagia, et al., 2013; Isolauri, et al., 2001; Kechagia, et al., 2013; Markowiak & Ślizewska, 2017; Oniszczuk, et al., 2021; Rao & Samak, 2013; Vandenplas, et al., 2015).

Gracias a las funciones que realizan los probióticos en la microbiota intestinal, se ha determinado a través de estudios clínicos, el impacto positivo que estos generan en el tratamiento de enfermedades tanto a nivel intestinal (síndrome del intestino irritable, trastornos gastrointestinales, infección por *Helicobacter*, enfermedad inflamatoria

intestinal y diarreas) como a nivel extraintestinal (obesidad, síndrome de resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad del hígado graso no alcohólico), así mismo, se pueden emplear como tratamiento en distintos tipos de cáncer y para mejorar las complicaciones asociadas a la enfermedad (Markowiak & Ślizewska, 2017).

Sin embargo, es importante mencionar que las cepas de una misma especie pueden ejercer diferentes funciones, por lo que, los resultados obtenidos de estudios clínicos realizados sobre una cepa en específico, no se pueden extrapolar a otras bacterias, lo cual se debe a que los efectos que producen los probióticos en el organismo, depende de algunas características propias de cada cepa, tales como: estructura y superficie celular, tamaño, propiedades metabólicas y componentes liberados por las bacterias. Por ende, cuando se utilicen probióticos, se debe de tener en cuenta la cepa específica, la dosis, la patología, el individuo, así como los hallazgos obtenidos de ensayos clínicos realizados en humanos. No obstante, distintas cepas pueden tener en común propiedades probióticas similares y a medida que avanzan los estudios, puede que se le atribuyan funciones específicas a una especie o género (Ibnou, et al., 2003; Judkins, et al., 2020; Lima, et al., 2000 citado en Markowiak & Ślizewska, 2017).

2.1.7 Microbiota intestinal de los pacientes con DM tipo 2 y su relación con la enfermedad

De acuerdo con Delzenne, et al. (2015), la microbiota intestinal corresponde a un factor ambiental involucrado en el desarrollo de la DM tipo 2, cuyo estudio, cesó por la complejidad que requiere su análisis y por el poco entendimiento presente sobre la relación entre la microbiota intestinal y el metabolismo. Sin embargo, durante la última década se ha prestado más atención a la asociación entre la microbiota intestinal y el riesgo de desarrollar enfermedades inflamatorias. (Bleich & Hansen, 2012 y Hooper, et

al., 2015, citados en Woldeamlak, et al., 2019). Se ha demostrado que las personas que padecen DM tipo 2, poseen alteraciones en la composición y en las funciones de la microbiota intestinal (Woldeamlak, et al., 2019).

La microbiota intestinal de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, al compararlo con la de las personas sanas, presenta bajas cantidades del género *Bifidobacterium spp* y de la especie *F. prausnitzii*, ambos con propiedades antiinflamatorias; así como una menor proporción de bacterias productoras de butirato, tales como: *F. prausnitzii* y *Roseburia intestinalis* (Gotteland, 2013; Furet, et al., 2010; Wen & Duffy, 2017; Qin, et al., 2012; Tilg & Moschen, 2014). Además, cuentan con una mayor cantidad de bacterias gram negativas y de las especies *Lactobacillus gasseri* y *Streptococcus mutans* (Qin, et al., 2012 y Wu, et al., 2010, citados en Woldeamlak, et al., 2019; Qin, et al., 2012, citado en Wen & Duffy, 2017). También, se caracteriza por una mayor expresión bacteriana de genes involucrados en el estrés oxidativo y en una respuesta proinflamatoria de la microbiota intestinal (Muñoz, Diaz y Tinahones, 2016; Rodriguez, et al., 2015; Tilg & Moschen, 2014). En un estudio realizado por Qin, et al. (2012), encontraron que los pacientes con DM tipo 2, presentan una mayor proporción de patógenos oportunistas como: *Bacteroides caccae*, *Clostridium hathewayi*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium symbiosum*, *Eggerthella lenta* y *Escherichia coli.*, así también, hallaron que la microbiota intestinal de los pacientes con DM tipo 2, presentan un mayor transporte de membranas de azúcar.

Otro cambio importante en la microbiota intestinal de los pacientes con DM tipo 2, son las alteraciones en las proporciones de ciertos phyla pues, según Roager, et al. (2017, citado en Salgaço, et al., 2019) estos pacientes, presentan una menor concentración de *Firmicutes* y un incremento de *Bacteroidetes* y *Proteobacteria*. Esta información es apoyada por un estudio realizado por Larsen, et al. (2010), quienes querían demostrar que

la microbiota intestinal de las personas con DM tipo 2, difiere de aquellas con ausencia de la enfermedad. En dicho estudio emplearon la pirosecuenciación de amplicón codificado por etiqueta de ADN fecal como metodología para conocer la composición bacteriana fecal, la cual se realizó en 10 de los participantes con DM tipo 2 y 10 controles, tomando en cuenta el IMC y la edad al momento de las comparaciones. Dentro de sus resultados encontraron que la proporción del filo bacteriano *Firmicutes* fue menor en el grupo de los participantes con DM tipo 2 (media del 36,8%) comparado con los controles (media del 56,4%). De este filo, la mayoría de las secuencias correspondían a la clase *Clostridia*, la cual fue significativamente menor en los diabéticos frente a los controles y disminuía conforme aumentaba los niveles plasmáticos de glucosa. Así mismo, observaron que los phyla *Bacteroidetes* y *Proteobacteria*, se enriquecieron, pero no significativamente en las personas con diabetes (44% y 2,09% respectivamente), versus los controles (33% y 0,81% respectivamente); sin embargo, la clase bacteriana *Betaproteobacteria*, perteneciente a este último filo, se asoció positivamente con los niveles de glucosa plasmática, además, observaron que la microbiota intestinal de los pacientes con DM tipo 2, estaba enriquecida por bacterias gram negativas, las cuales pertenecían en su mayoría a los phyla *Bacteroidetes* y *Proteobacteria*. También encontraron que, las proporciones de *Bacteroidetes* a *Firmicutes*, muestran una asociación positiva y significativa con los niveles de glucosa plasmática, por lo que, los autores indicaron que dicha proporción bacteriana, se correlaciona con la tolerancia reducida a la glucosa.

Sin embargo, en la literatura disponible existen discrepancias con respecto a lo anterior, puesto que, según una revisión sistemática en la que se evalúan 42 estudios realizados en humanos sobre el impacto del microbioma bacteriano con la DM tipo 2, la relación *Bacteroidetes/Firmicutes* no muestra relación sólida con la enfermedad, e incluso

mencionan que el género *Bacteroides* se asocia negativamente con la DM tipo 2 y junto a *Bifidobacterium*, son los géneros beneficiosos que se mencionan en mayor medida en los estudios (Gurung, et al., 2020).

A pesar de estas diferencias entre la evidencia científica, se ha visto de igual manera que las alteraciones en el ecosistema bacteriano produce un daño en la integridad de la pared intestinal, lo que conduce a un aumento de la permeabilidad del intestino y un mayor riesgo de padecer DM tipo 2 o de la progresión de la misma. La elevada permeabilidad se debe a que, el microbioma intestinal produce cambios en las proteínas de unión estrecha del intestino (Zonula Occludens-1, claudina y Occludina) lo que conduce a una menor expresión y una distribución anormal de las mismas (Brun, et al., 2007; Ganesan, et al., 2018; Patterson, et al., 2016). Dicha alteración, incrementa la permeabilidad intestinal, lo que favorece el paso desregulado de antígenos, microorganismos y sustancias a la circulación sanguínea, lo que podría estar asociado con la aparición de trastornos metabólicos (Brun, et al., 2007; Everard & Cani, 2013; Patterson, et al., 2016). Se ha demostrado que el consumo elevado de grasas, también aumenta la permeabilidad intestinal, al reducir la expresión de las proteínas de unión estrecha; así mismo, las cantidades disminuidas de butirato, incrementan la permeabilidad intestinal (Cani, et al., 2009; Guilloteau, et al., 2010).

A parte de ello, la disbiosis de la microbiota intestinal puede contribuir a la inflamación de bajo grado, gracias a la endotoxemia metabólica causada por los lipopolisacáridos (LPS) (Cani, et al., 2012). Los LPS son una potente endotoxina proveniente de la microbiota intestinal, que está involucrada en el desarrollo y la progresión de la inflamación, de hecho, es reconocida como uno de los inductores de inflamación más poderosos y mejor estudiados, que puede conllevar a la aparición de enfermedades

metabólicas como la diabetes mellitus tipo 2 (Cani, et al., 2007; Cani, et al., 2012). Los LPS son un componente importante de las paredes celulares de las bacterias gram negativas cuyas concentraciones intestinales de estas bacterias, suelen estar elevadas en los pacientes con DM tipo 2 y que se pueden incrementar con un alto consumo de grasas, lo que conlleva a un aumento en los niveles de LPS en el sistema circulatorio (Alcock & Lin, 2015, citado en Muñoz, et al., 2016; Cani et al., 2007; Cani & Delzenne, 2007). La translocación de LPS se asocia con la incorporación de la endotoxina a los enterocitos, que viajan hasta el complejo de Golgi, el cual contiene quilomicrones, que corresponde a una lipoproteína encargada de transportar la grasa posprandial y cantidades significativas de LPS intestinal, desde la luz intestinal hacia el plasma. La síntesis de estas lipoproteínas por parte de los enterocitos incrementa en presencia de una alimentación alta en grasas, lo que conlleva a una quilomicronemia continua que podría incrementar la absorción y el transporte de LPS (Cani, et al., 2012; Ghoshal, et al., 2009; Ryan, et al, 2008, citado en Blandino, et al., 2016; Vreugdenhil, et al., 2003). De igual forma, la pérdida de la integridad de la barrera intestinal presente en estos pacientes, favorece el paso de LPS al torrente sanguíneo. Además, debido a la disbiosis intestinal, ocurre una actividad disminuida de la enzima fosfatasa alcalina intestinal, encargada de la desintoxicación del LPS (Everard & Cani, 2013; Salgaço, et al., 2019; Vancamelbeke y Vermeire 2017).

Los receptores tipo Toll (TLR) son unos tipos de receptores de reconocimiento de patrones (PRR), capaces de reconocer patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), que tras su reconocimiento por los PRR, se producen y liberan sustancias proinflamatorias, que ayudan a suprimir la infección (Devaraj, et al., 2013, citado en Valero, et al., 2015; Fitzgerald & Kagan, 2020). El TLR4 se encuentra en la superficie de las células inmunes, especialmente las de origen mieloide, tales como monocitos,

macrófagos y células dendríticas, así como en ciertas células no inmunes, como en las células endoteliales (Vaure & Liu, 2014, citado en Ciesielska, et al., 2021).

El TLR4 es activado por LPS, el cual produce una respuesta inmunológica con el fin de convertir los agregados de LPS, en monómeros de LPS. Estas reacciones se deben inicialmente, a la unión del LPS con la proteína de unión a LPS (LBP), la cual es la encargada de captar los agregados de LPS en micelas (formados por LPS anfipático en soluciones acuosas) y de transferir el LPS a la proteína CD14 presente principalmente en la superficie de la membrana plasmática de monocitos, macrófagos y células dendríticas (Ciesielska, et al., 2021; Goyert, et al., 1988 y Simmons, et al., 1989, citados en Płóciennikowska, et al., 2015).

La proteína CD14 transfiere el LPS a la proteína MD-2, la cual está adherida a una porción extracelular del receptor TLR4 (complejo TLR4/MD-2) y es necesaria para la activación del mismo. Esta proteína aloja gran parte de la molécula lipídica de LPS, sin embargo una porción de la endotoxina, se une al ectodominio del TLR4 de otro complejo TLR4/MD-2. La unión simultánea de LPS a MD-2 y al receptor TLR4 adyacente, conlleva a la dimerización de los complejos, que adquieren forma de “M” (Ciesielska, et al., 2021; Meng, et al., 2012; Park, et al., 2009).

Tras el reconocimiento de LPS por el receptor TLR4, se desencadenan dos vías de señalización, las cuales son: dependiente de MyD88 que induce a la producción de mediadores proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral- α (TNF - α), la interleucina-6 (IL-6), entre otras sustancias; y la vía dependiente de TRIF, cuya activación conduce a la expresión de interferones de tipo 1 (IFN) y quimiocinas inducibles por IFN, tales como CCL5/RANTES. Dichas citocinas proinflamatorias están vinculadas con la aparición de RI al obstaculizar la acción de la hormona, lo que contribuye al

desarrollo de DM tipo 2 (Kawai & Akira, 2011, citado en Płóciennikowska, et al., 2015; Ley, 2010, citado en Farías, et al., 2011; Medzhitov, et al., 1998 y Yamamoto, et al., 2002, citados en Panter & Jerala, 2011).

Sin embargo, se requieren de más estudios realizados en humanos para determinar con certeza si la alteración de la microbiota intestinal es una causa o consecuencia de la DM tipo 2 (Allin, et al., 2015).

2.1.8 Probióticos y diabetes mellitus tipo 2

Se han esclarecido diversos efectos beneficiosos de los probióticos y gracias a la documentación de estudios, se les ha considerado como adyuvantes eficaces en el tratamiento de la DM tipo 2 (Panwar, et al., 2013; Salgaço, et al., 2019). Los beneficios que se han observado posterior a la ingesta de probióticos, están relacionados con la mejora en la microbiota intestinal y el control glucémico de los pacientes con DM tipo 2 (Balakumar, et al., 2016; Lim, et al., 2016; Salgaço, et al., 2019). Estos descubrimientos, ha provocado que exista un mayor interés por estudiar los efectos del consumo de probióticos en la prevención, progresión y mejora de la diabetes (Salgaço, et al., 2019).

CAPÍTULO III
MARCO METODOLÓGICO

3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN

El enfoque de la investigación es de tipo cualitativo, debido a que se trata de una revisión sistemática que presenta los resultados de los estudios seleccionados de manera descriptiva, sin el empleo de un análisis estadístico.

3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación es de tipo correlacional, pues se estudia la relación que existe entre las variables, consumo de probióticos, microbiota intestinal y control glucémico de pacientes con DM tipo 2.

3.3 UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO

La unidad de análisis del presente trabajo corresponde a todos los estudios seleccionados de la búsqueda bibliográfica que sean aptos para la ejecución de la investigación.

3.3.1 Área de estudio

Debido al tipo de investigación, esta sección no se realiza.

3.3.2 Fuentes primarias y secundarias

La investigación se sustenta de información proveniente de fuentes primarias y secundarias. Las fuentes primarias, son la base para la construcción de los resultados del presente trabajo; asimismo se emplean para la elaboración de los antecedentes, marco teórico y discusión. Por otra parte, las fuentes secundarias, también se utilizan para el desarrollo del marco teórico y la discusión de la investigación.

3.3.2 Población

La población está compuesta por 2976 estudios, que corresponde a toda la evidencia científica proveniente de las distintas bases de datos consultadas, y que pueden o no ser seleccionados para la investigación.

3.3.4 Muestra

La muestra incluye 13 ensayos que comprenden a los estudios seleccionados que cumplen con los criterios de elegibilidad para formar parte de la presente investigación. El proceso de selección de estudios se ilustra en la figura 1.

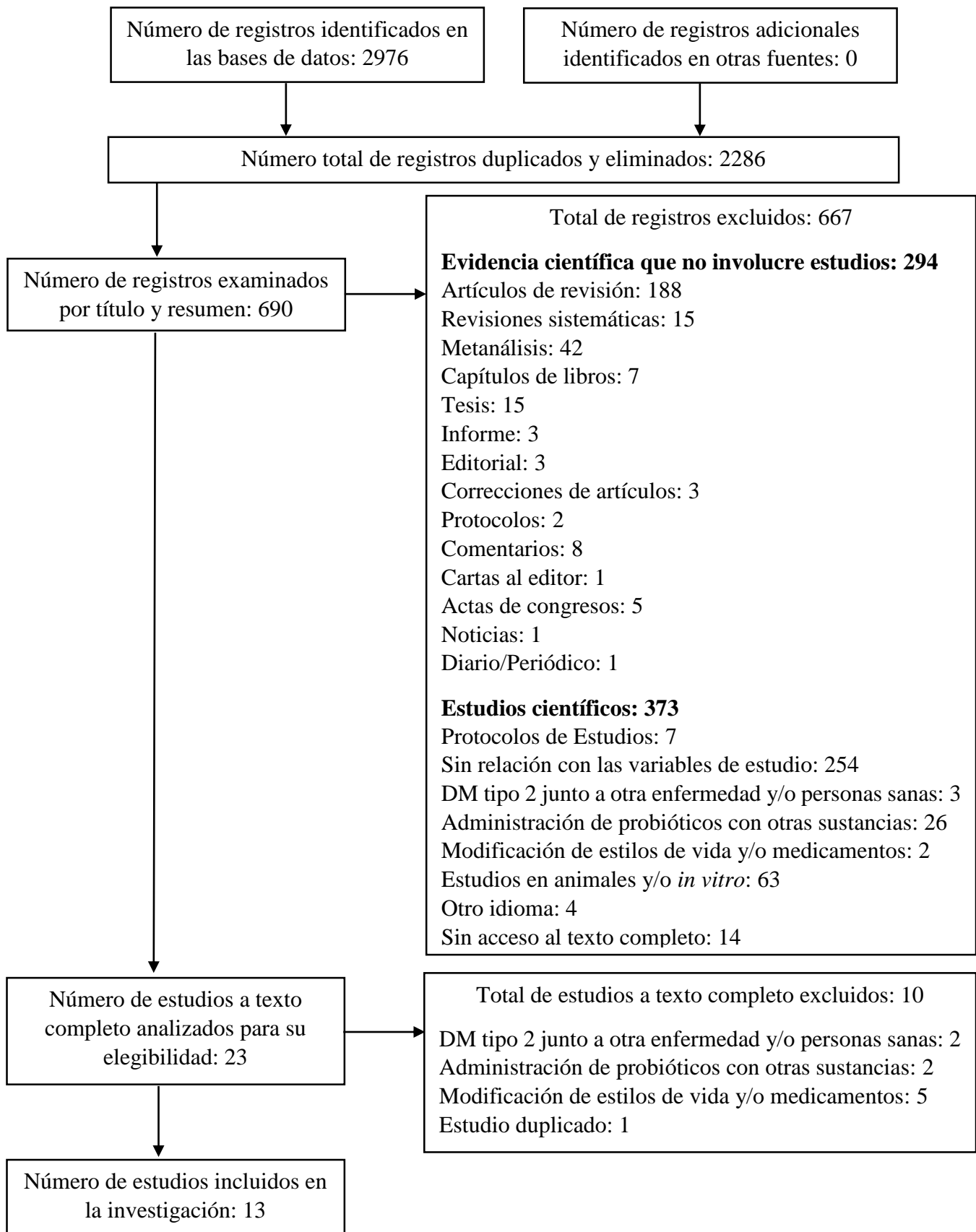


Figura No 1. Diagrama de flujo de la selección de los estudios.

Fuente: Elaboración propia, 2021.

3.3.5 Criterios de inclusión y exclusión

En la tabla 1 se proyectan los criterios de inclusión y exclusión, a tomar en cuenta para la elección de los estudios.

Tabla No 1. *Criterios de inclusión y exclusión*

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
Estudios que evalúen el efecto del consumo de probióticos sobre la microbiota intestinal y/o el control glucémico de personas que padezcan diabetes mellitus tipo 2 previamente diagnosticada.	Estudios que no se relacionen con las variables del trabajo ni con la población del mismo.
Estudios publicados entre los años 2011-2021.	Estudios en los que además de incorporar a participantes con diabetes mellitus tipo 2, también incluyan en la muestra personas que padezcan otras enfermedades o participantes sanos, o bien, que existan diferencias entre los grupos de comparación de estudio.
Estudios encontrados en las bases de datos: PubMed, EBSCO, Mendeley, Science Direct y Google Académico.	Estudios en los que administren probióticos a los participantes, junto con otras sustancias o tratamiento que puedan inducir un sesgo en el resultado final.
Estudios publicados en inglés y español	Estudios que asignen un aporte específico de calorías y nutrientes a los participantes o que modifiquen su alimentación, así como aquellos que produzcan cambios en la actividad física y/o medicación que puedan inducir un sesgo en el resultado final.
	Estudios que incluyan mujeres embarazadas.
	Estudios realizados en animales o <i>in vitro</i> .
	Estudios científicos duplicados.
	Estudios a los que no se pueda acceder al texto completo.
	Evidencia científica presente en artículos de revisión, revisiones sistemáticas, meta-análisis, libros o capítulos de libros, tesis, protocolos de trabajos, editoriales, comentarios, cartas al editor, noticias, informes, correcciones de artículos, actas de congreso, diarios/periódicos.

Fuente: Elaboración propia, 2021.

3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

El instrumento para la recolección de estudios e información pertinente para la investigación, se elabora exclusivamente para el presente trabajo, el cual corresponde a una base de datos en Excel. Para su elaboración, se toma en consideración, los criterios de inclusión y exclusión, el objetivo general y los específicos del presente trabajo, así como también, la información disponible en el marco teórico y estudios científicos relacionados con el tema central; lo anterior, permite definir la información relevante y necesaria que deberá ser extraída de los estudios para completar la investigación.

En primera instancia todos los resultados de la búsqueda bibliográfica, pasan por un primer filtro presente en una hoja de Excel, el cual tiene como fin seleccionar los estudios útiles para la investigación, basándose en los criterios de selección. Los estudios elegibles pasan a una segunda matriz presente en otra hoja de Excel, la cual está dividida en diferentes secciones (perfil sociodemográfico, intervención probiótica, microbiota intestinal, control glucémico) que están destinadas a recuperar información detallada de cada objetivo específico del trabajo. La descripción del empleo del instrumento en la obtención y organización de datos, se detalla en mayor medida en el apartado 3.9.

Sin embargo, es importante mencionar que a esta segunda sección del instrumento, fue necesario realizarle modificaciones después de su empleo en el plan piloto y también, durante el proceso de investigación, cuyos cambios estuvieron orientados a un mejor entendimiento de la información recolectada, a una mayor facilidad de la lectura de los resultados, y también, para poder recuperar nueva información, debido a la incorporación de una nueva variable.

3.4.1 Validez del Instrumento

El instrumento se valida mediante la realización de un plan piloto con tres estudios, en el cual se determina que permite recolectar información valiosa y necesaria para el trabajo, sin embargo, también se identifican debilidades en el mismo, para las cuales se hacen sus ajustes correspondientes, no obstante, el plan piloto al tener una muestra de estudio tan pequeña de estudios, no se puede comprobar a cabalidad su validez.

3.4.2 Confiabilidad

Con respecto a la confiabilidad del instrumento, después de aplicarlo a los tres estudios, se obtiene información igual de relevante en cada uno de ellos, sin embargo, también se identifican debilidades en el mismo, para las cuales se hacen sus ajustes correspondientes, no obstante, el plan piloto al tener una muestra de estudio tan pequeña de estudios, no se puede comprobar a cabalidad su confiabilidad.

3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El diseño de la investigación es no experimental transversal. Es no experimental, debido a que ninguna de las variables fue manipulada, solamente se extrae la información tal cual de los estudios sin ninguna modificación, y es transversal porque la recuperación de la información se realiza durante un período de tiempo determinado, entre el 9 de junio del 2021 al 4 de agosto del 2021.

Objetivo Específico	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicadores	Instrumentos
				Tipo de intervención	Descripción de la intervención probiótica (duración, frecuencia, forma de administración, etc.)	
Conocer la microbiota intestinal de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, por medio de la revisión bibliográfica.	Microbiota Intestinal	Comunidad de microorganismos que habitan y cruzan por el tracto gastrointestinal, los cuales participan en la regulación de varias vías fisiológicas	Se mide mediante la identificación en los estudios de la composición y las funciones que realiza la microbiota intestinal en la muestra.	Composición de la microbiota intestinal	Bacterias gram positivas (<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Roseburia</i> , etc.)	
					Bacterias gram negativas (<i>Bacteroides</i> , <i>Akkermansia</i> , <i>Escherichia</i>)	Base de datos elaborada en Excel
				Funciones de la microbiota intestinal	AGCC y ácido láctico. Permeabilidad Intestinal. Ácidos biliares.	

Continúa en la página siguiente

Objetivo Específico	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicadores	Instrumentos
Conocer el control glucémico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, a través de la búsqueda de evidencia científica actual.	Control glucémico	Corresponde al mecanismo de gestionar las concentraciones glucémicas de los diabéticos a niveles óptimos.	Se mide mediante la identificación en los estudios de los indicadores e índices asociados al control glucémico de la muestra.	HbA1c GPA GPP Insulina plasmática en ayunas. Índices de resistencia/sensibilidad a la insulina (HOMA-IR, QUICKI, ISI).	Aumenta, disminuye, mejora, cambia o no cambia.	Base de datos elaborada en Excel

Fuente: Elaboración propia, 2021.

3.7 PLAN PILOTO (VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS)

Para el plan piloto, se lleva a cabo una búsqueda de estudios que traten meramente de los efectos que producen los probióticos en la composición de la microbiota intestinal de pacientes con DM tipo 2, para el cual se recuperan tres estudios de la base de datos PubMed, cuya información es sometida a la segunda sección del instrumento elaborado y en el que se recuperan datos valiosos para la investigación, por lo que se decide incorporar los tres estudios a la misma.

Sin embargo, debido a la poca cantidad de ensayos disponibles que abarcan este tema, se toma la decisión de modificar el mismo, y eliminar la palabra “composición” del título, con el fin de evaluar los cambios en la microbiota intestinal, tanto en la composición como en las funciones de la misma, además, también se añade una nueva variable de estudio, que corresponde al “control glucémico”. Debido a estas modificaciones en el tema de tesis, se realizan cambios en el instrumento, en el cual se incorporan nuevos

aspectos, especialmente los relacionados con el control glucémico, tales como: HbA1c, GPA, insulina plasmática en ayunas e índices de resistencia/sensibilidad a la insulina. También se agrega una columna en la sección de datos generales, llamada “autor y año” y otra en los datos de los probióticos, denominada “tipo de intervención” con el fin de comprender mejor la información.

3.8 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La búsqueda de estudios, se lleva a cabo durante el segundo cuatrimestre del 2021, para ello, se toman en consideración cinco bases de datos: PubMed, EBSCO, Mendeley, Science Direct y Google Académico, debido a que, en estas bases de datos la cantidad de artículos científicos relacionados con el tema central es abundante, además de que estas bases de datos poseen una alta facilidad de acceso.

Para la recolección de estudios, se establecen una serie de palabras claves en inglés y en español (tabla N° 3), con el fin de facilitar la obtención de ensayos afines con el tema de estudio; además, es importante mencionar que cada uno de los términos o palabras claves, se coloca dentro de unas comillas, y son acompañadas del operador booleano “AND” que separa cada una de ellas, para así, hacer la búsqueda de estudios más específica.

También, se emplean filtros en las diferentes bases de datos, a excepción de Mendeley, debido a que los filtros que esta base de datos proporciona, no son aplicables para la investigación. Por otra parte, en las otras cuatro bases de datos se hace uso del filtro de “rango de tiempo” para reducir la búsqueda a estudios publicados entre el 2011 y 2021, además se utiliza el filtro que permite buscar estudios que incluyan los términos sugeridos en el título y/o resumen (EBSCO: “resumen”; Science Direct: “título, resumen, palabras claves” y Google Académico: “título”), esto con el fin de limitar aún más los resultados de la búsqueda y así proporcionar estudios que se enfoquen precisamente en el tema

central del trabajo; sin embargo, este filtro no se emplea en la base de datos PubMed, debido a que la cantidad de artículos obtenidos en la misma, no es tan abrupta como en las demás bases de datos, por lo que en PubMed, solamente se aplican los filtros de “rango de tiempo”, ”humanos” e “idioma”. Este último, también se emplea en la base de datos EBSCO. Los resultados de la búsqueda bibliográfica según la terminología y la base de datos empleada, se puede observar en la tabla N° 4.

Tabla No 3. *Palabras claves empleadas en la búsqueda de estudios*

Terminología en Inglés	Terminología en Español
Probiotics, type 2 diabetes mellitus	Probióticos, diabetes mellitus tipo 2
Probiotics, type 2 diabetes mellitus, glucose	Probióticos, diabetes mellitus tipo 2, glucosa
Probiotics, type 2 diabetes mellitus, insulin	Probióticos, diabetes mellitus tipo 2, insulina
Probiotics, type 2 diabetes mellitus, gut microbiota	Probióticos, diabetes mellitus tipo 2, microbiota intestinal
Probiotics, type 2 diabetes mellitus, disbiosis	Probióticos, diabetes mellitus tipo 2, disbiosis
Lactobacillus, type 2 diabetes mellitus	Lactobacillus, diabetes mellitus tipo 2
Bifidobacterium, type 2 diabetes mellitus	Bifidobacterium, diabetes mellitus tipo 2
Yogurt, type 2 diabetes mellitus	Yogur, diabetes mellitus tipo 2

Fuente: Elaboración propia, 2021.

Tabla No 4. *Estudios encontrados según la base de datos y palabras claves utilizadas*

Palabras Claves	PubMed	EBSCO	Mendeley	Science Direct	Google Académico
Probiotics, type 2 diabetes mellitus	213	221	274	37	17
Probióticos, diabetes mellitus tipo 2	2	6	3	3	0
Probiotics, type 2 diabetes mellitus, glucose	101	102	118	18	2

Continúa en la página siguiente

Palabras Claves	PubMed	EBSCO	Mendeley	Science Direct	Google Académico
Probióticos, diabetes mellitus tipo 2, glucosa	0	1	0	3	0
Probiotics, type 2 diabetes mellitus, insulin	102	107	144	22	0
Probióticos, diabetes mellitus tipo 2, insulina	0	2	2	2	0
Probiotics, type 2 diabetes mellitus, gut microbiota	98	88	96	18	1
Probióticos, diabetes mellitus tipo 2 microbiota intestinal	0	5	0	0	0
Probiotics, type 2 diabetes mellitus, disbiosis	45	42	49	10	0
Probióticos, diabetes mellitus tipo 2, disbiosis	0	1	0	0	0
Lactobacillus, type 2 diabetes mellitus	93	208	191	20	12
Lactobacillus, diabetes mellitus tipo 2	0	0	1	0	0
Bifidobacterium, type 2 diabetes mellitus	61	90	106	7	7
Bifidobacterium, diabetes mellitus tipo 2	0	5	1	0	0
Yogurt, type 2 diabetes mellitus	88	57	54	12	4
Yogur, diabetes mellitus tipo 2	0	4	0	0	0
Total de estudios	803	939	1039	152	43
Total de estudios arrojados por todas las bases de datos: 2976					

Fuente: Elaboración propia, 2021

3.9 ORGANIZACIÓN DE DATOS

Los estudios provenientes de las distintas bases de datos, se incorporan a través del título y autor en una hoja de Excel, la cual corresponde al primer filtro por el que pasa la información recolectada y es la que permite decidir la elegibilidad de las publicaciones científicas. Para ello, en primera instancia se examina la información disponible en el título y el resumen de cada estudio, y a partir de ello se clasifican en la hoja de Excel, la cual cuenta con una columna únicamente para clasificar a todos los estudios duplicados, así también, cuenta con dos secciones para ubicar a los estudios no duplicados en su correspondiente casilla, la primera sección permite catalogar toda aquella evidencia científica, con excepción de estudios científicos, es decir: artículos de revisión, revisión sistemática, metanálisis, libros, capítulos de libros, tesis protocolo para revisión sistemática y/o metanálisis, editorial, comentarios, cartas al editor, noticias, informes, correcciones de artículos, acta de congreso y diario/periódico. Y la segunda sección incluye únicamente estudios, los cuales se clasifican en alguna de las siguientes casillas: protocolo de estudios, sin relación con las variables de estudio y/o con la población de estudio, DM tipo 2 junto a otro tipo de población, probióticos junto a otras sustancias, modificación de estilos de vida (hábitos alimentarios, ejercicio) y medicamentos, estudios en animales e/o *in vitro*, otro idioma, otro año, sin acceso al texto completo y la opción aplica (Anexo 1). Es importante mencionar que los estudios se ordenan en la matriz de Excel, según las palabras claves y la base de datos de donde se recupera la evidencia científica.

Posterior a esta clasificación, se procede a leer el texto completo de los 23 estudios colocados en la casilla “aplica”, para finalmente comprobar si verdaderamente pueden ser útiles para la investigación; aquellos que no cumplen con todos los criterios de elección se reacomodaron nuevamente en la primer matriz.

Los 13 estudios que cumplen con todos los criterios de la investigación, se pasan a un último filtro, cuya función es extraer la información valiosa de los mismos para su posterior análisis y discusión. Para ello, en otra hoja de Excel se presentan varias columnas que incluyen la siguiente información: número de estudio, la base de datos donde se extrae el estudio, las palabras claves, el título del estudio, autor y año del estudio, diseño del estudio, duración del estudio y cantidad de participantes; además de estos datos, se colocan otras columnas que miden aspectos basados en los objetivos específicos de la investigación, tales como: características sociodemográficas (edad, sexo, país donde se realizó el estudio), aspectos relacionados con la intervención probiótica (tipo de probiótico consumido, dosis, tipo de intervención), así como con la microbiota intestinal (bacterias gram positivas, bacterias gram negativas, AGCC y ácido láctico, permeabilidad intestinal, ácidos biliares) y con el control glucémico (HbA1c, GPA, GPP, insulina plasmática en ayunas, Índices de Resistencia/Sensibilidad a la insulina) de los participantes con DM tipo 2; dichos determinantes se establecen a partir de la lectura y análisis de la bibliografía consultada (Anexo 2). En la tabla No 5, se puede observar la cantidad total de estudios elegibles para la investigación, según la base de datos y la terminología correspondiente.

La información recopilada de esta matriz de Excel, se organiza según cada objetivo específico en tablas, las cuales se proyectan y se describen en el siguiente capítulo.

Tabla No 5. Total de estudios incluidos en la revisión sistemática, según la base de datos y palabras claves empleadas.

Base de Datos	Palabras Claves	Número de artículos
PubMed	“Probiotics, type 2 diabetes mellitus”	9
EBSCO	“Probiotics, type 2 diabetes mellitus”	2
	“Lactobacillus, type 2 diabetes mellitus”	1
Mendeley	“Probiotics, type 2 diabetes mellitus”	1
		Total de artículos por analizar: 13

Fuente: Elaboración propia, 2021.

3.10 ANÁLISIS DE DATOS

Posterior a la organización de la información, se procede a examinar, analizar y a relacionar los resultados de los estudios, cuyas asociaciones encontradas, son comparadas con la información de otros estudios que aborden el tema de manera similar y también se fundamenta con bibliografía científica confiable (artículos de revisión, tesis de grado, estudios, páginas de organizaciones, etc.), con el fin de comprender mejor los mecanismos y procesos que realizan los probióticos en la microbiota intestinal y el control glucémico de pacientes con DM tipo 2. Dicha literatura utilizada para esta sección se obtiene a través de la búsqueda de información específica en bases de datos, como PubMed, Mendeley y Google Académico.

CAPÍTULO IV
PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

4.1 RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

En el presente capítulo se muestran los 13 estudios que fueron seleccionados tras la revisión de 2976 publicaciones científicas en cinco bases de datos. De cada uno de los estudios elegidos, se describen las principales características sociodemográficas y de intervención, y los resultados más sobresalientes que permitan responder a los objetivos planteados en este trabajo. Dichos aspectos se detallan en las tablas N° 6, 7, 8 y 9.

4.1.1 Principales características de los estudios seleccionados

Los estudios seleccionados para la investigación corresponden a fuentes de origen primario, las cuales fueron publicadas entre los años 2012 y 2021, en el idioma inglés.

Los 13 estudios son “ensayos controlados y aleatorizados” que asignaron al azar a los participantes en dos grupos: casos (grupo de intervención o probiótico) o controles (grupo placebo); solamente en dos estudios, se distribuyó a los participantes en tres grupos: dos casos y uno control. La duración de todos los estudios oscila entre un mes (cuatro semanas) a nueve meses (36 semanas).

De los 13 estudios seleccionados, todos incluyen aspectos sociodemográficos de los participantes (tabla N° 6), información sobre el tipo y la dosis de los probióticos utilizados en los ensayos (tabla N° 7) y datos del control glucémico de los pacientes (tabla N° 9); no obstante, del total de estudios elegibles para la investigación, siete proporcionan información sobre la microbiota intestinal de los participantes con DM tipo 2 (tabla N° 8).

Tabla No 6. Características de los estudios y el perfil sociodemográfico de los participantes con diabetes mellitus tipo 2 de los estudios

Autor, año y título del estudio	Características del estudio	País	Cantidad total de participantes al final del estudio	Sexo de los participantes	Edad de los participantes
Mobini, et al. (2016). Metabolic effects of Lactobacillus reuteri DSM 17938 in people with type 2 diabetes: A randomized controlled trial	Diseño del estudio: Ensayo clínico doble ciego aleatorizado y controlado con placebo, con tres grupos paralelos. Duración: 12 semanas. Grupos de estudio: probiótico dosis alta, probiótico dosis baja y placebo.	Suecia	44 participantes concluyen el estudio, (14 grupo probiótico dosis alta, 15 para el grupo probiótico dosis baja y grupo placebo)	34 hombres (11 grupo probiótico dosis alta; 12 grupo probiótico dosis bajas y 11 grupo placebo) y 10 mujeres (3 grupo probiótico dosis alta; 3 grupo probiótico dosis baja y 4 grupo placebo).	50-75 años. Media ± DE (años): grupo probiótico dosis alta (64 ± 6), grupo probiótico dosis baja (66 ± 6) y grupo placebo (65 ± 5)
Sabico, et al. (2017). Effects of a multi-strain probiotic supplement for 12 weeks in circulating endotoxin levels and cardiometabolic profiles of medication naïve T2DM patients: a randomized clinical trial	Diseño del estudio: Ensayo clínico de un solo centro, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo Duración: 12 semanas Grupos de estudio: probiótico y placebo	Arabia Saudita	78 participantes completan el estudio (39 en el grupo probiótico y control)	40 hombres (19 grupo probiótico y 21 grupo placebo) y 38 mujeres (20 grupo probiótico y 18 grupo placebo).	30-60 años. Media ± DE (años): grupo placebo ($46,6 \pm 5,9$) y grupo probiótico ($48,0 \pm 8,3$).

Continúa en la página siguiente

Autor, año y título del estudio	Características del estudio	País	Cantidad total de participantes al final del estudio	Sexo de los participantes	Edad de los participantes
Sabico, et al. (2019). Effects of a 6-month multi-strain probiotics supplementation in endotoxemic, inflammatory and cardiometabolic status of T2DM patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	Diseño del estudio: Ensayo clínico de un solo centro, doble ciego aleatorizado y controlado con placebo. Duración: 6 meses. Grupos de estudio: probiótico y control.	Arabia Saudita	61 participantes concluyen el estudio (31 grupo probiótico y 30 grupo placebo).	40 hombres (21 grupo placebo y 19 grupo probiótico) y 38 mujeres (18 grupo placebo y 20 grupo probiótico) ¹	30-60 años. Media ± DE (años): grupo placebo (46,6 ± 5,9) y grupo probiótico (48,0 ± 8,3) ¹
Ejtahed, et al. (2012). Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients	Diseño del estudio: Ensayo clínico controlado aleatorio, doble ciego Duración: 6 semanas Grupos de estudio: intervención y control	Irán	60 participantes concluyen el estudio (30 en el grupo de intervención y control)	23 hombres (12 control y 11 probiótico) y 37 mujeres (18 control y 19 probiótico).	30-60 años. Media ± DE (años): grupo probiótico (50.87 ± 7.68) grupo control (51.00 ± 7.32)

¹ Información de los participantes que completaron solamente los tres meses del estudio, debido a que el mismo no brinda datos sobre los personas que culminaron el ensayo.

Continúa en la página siguiente

Autor, año y título del estudio	Características del estudio	País	Cantidad total de participantes al final del estudio	Sexo de los participantes	Edad de los participantes
Tonucci, et al. (2015) Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study	Diseño del estudio: Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo Duración: 6 semanas. Grupos de estudio: probiótico y control	Brasil	45 participantes concluyen el estudio (23 grupo probiótico y 22 grupo control)	25 hombres (11 grupo probiótico y 14 grupo control) 20 mujeres (12 grupo probiótico y 8 grupo control)	35-60 años (media \pm DE: $51,40 \pm 6,80$). Media \pm DE (años): grupo probiótico (51.83 ± 6.64) y grupo control (50.95 ± 7.20)
Sato, et al. (2017) Probiotic reduces bacterial translocation in type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled study	Diseño del Estudio: Ensayo controlado aleatorio Duración: 16 semanas Grupos de estudio: probiótico y control	Japón	68 participantes concluyen el estudio (34 en el grupo probiótico y control)	49 hombres (20 grupo control y 29 grupo probiótico) 19 mujeres (14 grupo control y 5 grupo probiótico)	30-79 años. Media \pm DE (años): grupo control ($65,0 \pm 8,3$) y probiótico ($64,0 \pm 9,2$)
Hsieh, et al. (2018). The beneficial effects of Lactobacillus reuteri ADR-1 or ADR-3 consumption on type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial	Diseño del estudio: ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo Duración: 9 meses Grupos de estudio: probiótico ADR-1 vivo, probiótico ADR-3 muerto por calor y placebo.	Taiwán	68 participantes concluyen el estudio (22 participantes en cada grupo de ADR-1 y placebo y 24 en el grupo ADR-3)	38 hombres (12 grupo ADR-1, 13 grupo ADR-3 y 13 grupo placebo) y 30 mujeres (10 grupo ADR-1, 11 grupo ADR-3 y 9 grupo placebo)	25-70 años. Media \pm DE (años): grupo ADR-1 (52.32 ± 10.20), grupo ADR-3 (53.88 ± 7.78) y grupo placebo (55.77 ± 8.55)

Continúa en la página siguiente

Autor, año y título del estudio	Características del estudio	País	Cantidad total de participantes al final del estudio	Sexo de los participantes	Edad de los participantes
Ostadrhimi, et al. (2015). Effect of probiotic fermented milk (kefir) on glycemic control and lipid profile in type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial	Diseño del Estudio: Ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo Duración: 8 semanas Grupos de estudio: probiótico y control	Irán	60 participantes concluyen el estudio (30 en el grupo probiótico y control).	34 hombres (18 grupo probiótico y 16 grupo placebo) 26 mujeres (12 grupo probiótico y 14 grupo placebo)	35-65 años.
Feizollahzadeh, et al. (2017). Effect of probiotic soy milk on serum levels of adiponectin, inflammatory mediators, lipid profile, and fasting blood glucose among patients with type II diabetes mellitus	Diseño del estudio: Estudio clínico aleatorizado doble ciego, controlado de grupos paralelos Duración: 8 semanas. Grupos de estudio: intervención y control	Irán	40 participantes concluyen el estudio (20 en el grupo probiótico y control)	19 hombres (9 grupo probiótico y 10 grupo placebo) 21 mujeres (11 grupo probióticos y 10 grupo placebo)	35-68 años. Media ± DE (años) grupo probiótico (56.90 ± 1.81) y grupo placebo (53.6 ± 1.6)
Lestari, et al. (2019). Short-Term consumption of probiotic yogurt improved HDL-C of type 2 diabetes mellitus: a double-blind randomized controlled trial	Diseño del Estudio: Ensayo clínico controlado aleatorio doble ciego Duración: 4 semanas Grupos de estudio: intervención y control	Indonesia	32 participantes concluyen el estudio (16 en el grupo probiótico y control).	10 hombres (5 en cada grupo) y 22 mujeres (11 en cada grupo)	30-65 años. Mediana (rango intercuartil) (años): grupo control [53 (10)] y grupo probiótico [56(7)]

Continúa en la página siguiente

Autor, año y título del estudio	Características del estudio	País	Cantidad total de participantes al final del estudio	Sexo de los participantes	Edad de los participantes
Toeijing, et al. (2021). Influence of Lactobacillus paracasei HII01 supplementation on glycemia and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes: a randomized clinical trial	Diseño del estudio: Ensayo clínico aleatorizado doble ciego y controlado con placebo Duración: 12 semanas Grupos de estudios: probiótico y placebo.	Tailandia	36 participantes concluyen el estudio (18 en el grupo probiótico y control)	8 hombres (2 grupo placebo y 6 grupo probiótico) 28 mujeres (16 grupo placebo y 12 grupo probiótico)	20-70 años. Media ± DE (años): grupo placebo (61,78 ± 7.73) y grupo probiótico (63,50 ± 5,94).
Raygan, et al. (2018). The effects of probiotic supplementation on metabolic status in type 2 diabetic patients with coronary heart disease	Diseño del Estudio: Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Duración: 12 semanas Grupos de estudio: probiótico y placebo	Irán	60 participantes concluyen el estudio (30 en el grupo probiótico y control).		40-85 años. Media ± DE: grupo placebo (61.8 ± 9.8) y grupo probiótico (60.7 ± 9.4)
Khalili, et al. (2019). The effects of Lactobacillus casei on glycemic response, serum Sirtuin1 and Fetuin-A levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial	Diseño del estudio: Ensayo clínico controlado aleatorizado de grupos paralelos doble ciego Duración: 8 semanas Grupos de estudio: probiótico y placebo	Irán	40 participantes concluyen el estudio (20 en el grupo probiótico y control)	14 hombres (7 en cada grupo) y 26 mujeres (13 en cada grupo).	30-50 años. Media (DE) (años): grupo placebo [45.00 (5.37)] y grupo probiótico [43.95 (8.14)].

Fuente: Elaboración propia, 2021.

Tabla No 7. Información sobre la intervención probiótica aplicada a los participantes con diabetes mellitus tipo 2 de los estudios.

Autor, año y título del estudio	Intervención probiótica
Mobini, et al. (2016). Metabolic effects of <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 in people with type 2 diabetes: A randomized controlled trial	El grupo probiótico dosis alta debe de consumir 10^{10} UFC/d de <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938, el grupo probiótico dosis baja 10^8 UFC/d de la misma cepa probiótica y el grupo control recibe un placebo. La administración del probiótico o placebo es a través de sobres que contienen polvo, los cuales deben de consumir una dosis al día durante 12 semanas.
Sabico, et al., (2017). Effects of a multi-strain probiotic supplement for 12 weeks in circulating endotoxin levels and cardiometabolic profiles of medication naïve T2DM patients: a randomized clinical trial	Al grupo de probióticos se le asigna sobres con 2g de polvo de la mezcla probiótica Ecologic® Barrier ($2,5 \times 10^9$ UFC/g), compuesto por: <i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>Bifidobacterium lactis</i> W52, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37, <i>Lactobacillus brevis</i> W63, <i>Lactobacillus casei</i> W56, <i>Lactobacillus salivarius</i> W24, <i>Lactococcus lactis</i> W19 y <i>Lactococcus lactis</i> W58. Por otra parte, al grupo de placebo se le administra sobres con almidón de maíz y maltodextrinas. Ambos grupos deben de consumir dos sobres al día disueltos en vaso de agua durante 12 semanas.
Sabico, et al. (2019). Effects of a 6-month multi-strain probiotics supplementation in endotoxemic, inflammatory and cardiometabolic status of T2DM patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	Al grupo probiótico se le administra, sobres de 2g de polvo de la mezcla probiótica Ecologic® Barrier ($2,5 \times 10^9$ UFC/g) compuesto por: <i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>Bifidobacterium lactis</i> W52, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37, <i>Lactobacillus brevis</i> W63, <i>Lactobacillus casei</i> W56, <i>Lactobacillus salivarius</i> W24, <i>Lactococcus lactis</i> W19 y <i>L. lactis</i> W58; y al grupo placebo se les proporciona sobres sin probióticos. Ambos grupos deben de consumir durante 6 meses el producto dos veces al día, disuelto en un vaso de agua.
Ejtahed, et al. (2012). Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients	Los dos grupos de estudio consumen durante 6 semanas, 300g/d de yogur, el cual contiene <i>Lactobacillus bulgaricus</i> y <i>Streptococcus thermophilus</i> , sin embargo, el yogur que se le administra al grupo probiótico, se enriqueció con <i>B. lactis</i> BB12 (día 1: $6,04 \times 10^6$ – día 7: $1,79 \times 10^6$ UFC/g) y <i>L. acidophilus</i> La5 (día 1: $7,23 \times 10^6$ - día 7: 1.85×10^6 UFC/g) ²

² El rango de las dosis se debe a que el estudio no proporciona la dosis exacta de cada bacteria probiótica, solamente brinda información del análisis microbiológico realizado un día después de la producción del alimento fermentado al día siete del almacenamiento, cuyo período de tiempo coincide con la distribución de los productos a los participantes (cada semana).

Continúa en la página siguiente

Autor, año y título del estudio	Intervención probiótica
Tonucci, et al. (2015) Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study	Los participantes del grupo probiótico, deben de consumir leche de cabra fermentada con 10^9 UFC/d de <i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5 y 10^9 UFC/d de <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12 y el grupo control se le administra leche de cabra convencional fermentada con el cultivo iniciador <i>Streptococcus thermophilus</i> TA-40. Ambos grupos consumen una dosis de 120g/d de leche durante 6 semanas.
Sato, et al (2017). Probiotic reduces bacterial translocation in type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled study	Los participantes del grupo probiótico, deben de consumir todos los días durante 16 semanas, una botella (80ml) de leche fermentada que contiene un número de células de 4×10^{10} de <i>Lactobacillus casei</i> cepa Shirota (Yakult 400LT). Los participantes del grupo control no consumieron leche fermentada con probiótico.
Hsieh, et al. (2018). The beneficial effects of <i>Lactobacillus reuteri</i> ADR-1 or ADR-3 consumption on type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial	A los dos grupos probióticos se les administra la cepa por medio de cápsulas, los cuales deben de consumir todos los días durante 6 meses. El grupo probiótico ADR-1 debe de consumir 4×10^9 UFC/d de <i>L. reuteri</i> ADR-1 vivo y el grupo probiótico ADR-3, debe de consumir por día 2×10^{10} UFC/d de <i>L. reuteri</i> ADR-3 muerto por calor.
Ostadrahimi, et al. (2015). Effect of probiotic fermented milk (kefir) on glycemic control and lipid profile in type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial	Durante 8 semanas los participantes de ambos grupos consumen 600ml/d de leche fermentada. La leche fermentada convencional está compuesta por <i>Streptococcus thermophiles</i> y <i>Lactobacillus bulgaricus</i> . La leche fermentada del grupo probiótico (Kéfir) contiene <i>Streptococcus thermophiles</i> y estaba enriquecida con <i>L. casei</i> ($15 \times 10^6 - 10 \times 10^6$), <i>L. acidophilus</i> ($25 \times 10^6 - 12 \times 10^6$) y <i>B. lactis</i> ($8 \times 10^6 - 6 \times 10^6$). ³

³ El rango de las dosis se debe a que el estudio no proporciona la dosis exacta de cada bacteria probiótica, solamente brinda información del análisis microbiológico realizado el día de la producción del alimento fermentado al día siete de almacenamiento, cuyo período de tiempo coincide con la distribución de los productos a los participantes (cada semana).

Autor, año y título del estudio	Intervención probiótica
Feizollahzadeh, et al. (2017). Effect of probiotic soy milk on serum levels of adiponectin, inflammatory mediators, lipid profile, and fasting blood glucose among patients with type II diabetes mellitus	Los participantes del grupo probiótico deben de consumir leche de soja que contiene <i>L. plantarum</i> A7 (2×10^7 UFC) y a los del grupo placebo se les proporciona la misma bebida pero sin probióticos. Ambos grupos consumen durante 8 semanas 200ml de leche de soja al día.
Lestari, et al. (2019). Short-Term consumption of probiotic yogurt improved HDL-C of type 2 diabetes mellitus: a double-blind randomized controlled trial	El grupo probiótico se les administra yogur, el cual contiene <i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5 hasta 10^8 UFC/g y <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12 hasta 10^6 UFC/g. El grupo control, recibe yogur convencional compuesto por <i>Streptococcus thermophilus</i> y <i>Lactobacillus bulgaricus</i> que corresponden a cultivos iniciadores del alimento. Los participantes del grupo de yogur probiótico y convencional, deben de consumir durante cuatro semanas, 100ml/d.
Toejing, et al. (2021). Influence of <i>Lactobacillus paracasei</i> HII01 supplementation on glycemia and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes: a randomized clinical trial	Al grupo probiótico se le administra sobres que contienen <i>Lactobacillus paracasei</i> HII01 50×10^9 UFC/día y al grupo placebo se les proporciona sobres con 10mg/día de almidón de maíz. Todos los participantes deben de consumir el contenido del sobre con agua una vez al día durante 12 semanas.
Raygan, et al. (2018). The effects of probiotic supplementation on metabolic status in type 2 diabetic patients with coronary heart disease	Al grupo probiótico se le administra suplementos probióticos que contienen: <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> y <i>Lactobacillus acidophilus</i> cada una con dosis de 2×10^9 UFC/día; por otro lado, el grupo placebo debe consumir suplementos sin probióticos. Ambos grupos deben de ingerir los suplementos durante 12 semanas.
Khalili, et al. (2019). The effects of <i>Lactobacillus casei</i> on glycemic response, serum Sirtuin1 and Fetuin-A levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial	Al grupo placebo y probiótico se les proporciona cápsulas con apariencia idéntica. Las capsulas del grupo probiótico contienen 10^8 UFC/d de <i>L. casei</i> , y las cápsulas del grupo placebo solamente contienen maltodextrina (excipiente). Ambos grupos debían de consumir una cápsula al día durante 8 semanas.

Fuente: Elaboración propia, 2021

Tabla No 8. *Microbiota intestinal de los participantes con diabetes mellitus tipo 2 posterior a la intervención probiótica.*

Autor, año y título del estudio	Composición de la microbiota intestinal	Funciones de la microbiota intestinal
Mobini, et al. (2016). Metabolic effects of Lactobacillus reuteri DSM 17938 in people with type 2 diabetes: A randomized controlled trial	Después de la semana (S) 12, los niveles de <i>L. reuteri</i> fueron significativamente más altos en las muestras fecales de los grupos que recibieron probióticos en comparación del grupo placebo. Es importante mencionar que en el grupo probiótico dosis alta, existe un mayor aumento (↑) de <i>L. reuteri</i> al final del estudio. No se observan cambios en la diversidad ni en la composición de la microbiota intestinal en ninguno de los dos grupos probióticos.	Ácidos biliares Después de la S12, las cantidades séricas de ácidos biliares no conjugados, ↑ significativamente en los grupos de dosis baja y alta vs el valor inicial. Además, hay un ↑ significativo en el ácido desoxicólico de ácido biliar secundario (DCA) en el grupo de dosis alta versus (vs) el valor inicial ($p < 0.05$). Sin embargo, estos datos no son significativos al analizarlos entre los grupos.
Sabico, et al., (2017). Effects of a multi-strain probiotic supplement for 12 weeks in circulating endotoxin levels and cardiometabolic profiles of medication naïve T2DM patients: a randomized clinical trial		Permeabilidad Intestinal (endotoxinas) Al final del estudio se observa una ↓ significativa ($p < 0.01$) dentro del grupo probiótico al comparar los valores de endotoxinas obtenidos durante el estudio. Sin embargo, entre el grupo probiótico y placebo, no se observan diferencias significativas ($p = 0.15$) al final del estudio.
Sabico, et al. (2019). Effects of a 6-month multi-strain probiotics supplementation in endotoxemic, inflammatory and cardiometabolic status of T2DM patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.		Permeabilidad Intestinal. Endotoxinas En el grupo probiótico se observa a lo largo del estudio una mejora significativa en los valores de endotoxinas, en comparación con el valor inicial. No se observan diferencias significativas entre ambos grupos después de 6 meses.

Continúa en la página siguiente

Autor, año y título del estudio	Composición de la microbiota intestinal	Funciones de la microbiota intestinal
Tonucci, et al. (2015) Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study		<p>AGCC</p> <p>Se observa un ↑ significativo del ácido acético en el grupo probiótico [0.58% (p=0.005)] y el grupo control [0.59% (p=0.006)] al final del estudio. No se encuentran diferencias significativas en el ácido butírico ni en el propiónico en ninguno de los grupos a la S6. Además, no se reportan diferencias significativas en el ácido butírico, acético y propiónico al comparar ambos grupos (p >0.05). En la S6, la proporción de los valores medios del ácido propiónico: acético: butírico, fue parecida entre el grupo control: 10:8:1 y probiótico: 14:10:1 respectivamente.</p>
Sato, et al (2017). Probiotic reduces bacterial translocation in type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled study	<p>Las cantidades de <i>Lactobacillus</i> total y el subgrupo <i>L. casei</i> en la S8 y S16 ↑ significativamente (p<0.01) en el grupo probiótico vs su valor inicial. Los valores del subgrupo <i>L. gasseri</i> en la S8 y S16 y el recuento del subgrupo <i>L. reuteri</i> en la S16 ↑ significativamente (p <0.05) en el grupo probiótico vs el valor inicial.</p> <p>En la S8 y S16 del estudio, las cantidades de <i>Lactobacillus</i> total y el subgrupo <i>L. casei</i>, fueron significativamente mayores (p <0.01) en el grupo probióticos vs el grupo control. Asimismo, en la S16, las cantidades del grupo <i>C. coccoides</i> y subgrupo <i>C. leptum</i>, fueron significativamente más altas en el grupo probióticos vs control (p <0.05).</p>	<p>AGCC</p> <p>Se observa una disminución (↓) significativa (p<0.05) de los ácidos orgánicos totales y el ácido butírico en la S8 y S16 en el grupo probiótico vs su valor inicial. El pH fecal en la S8 y 16 ↑ significativamente en el grupo probiótico vs el valor inicial. Las cantidades de estos ácidos orgánicos y el pH fecal, no difieren significativamente entre ambos grupos en la S8 y 16.</p> <p>Permeabilidad Intestinal</p> <p>Las cantidades totales de bacterias intestinales en el grupo probiótico al final del estudio, no son significativamente diferentes al valor inicial. En la S16, la cantidad total de bacterias intestinales en sangre, son significativamente menores (p <0.05) en el grupo probiótico vs el control</p>

Continúa en la página siguiente

Autor, año y título del estudio	Composición de la microbiota intestinal	Funciones de la microbiota intestinal
Hsieh, et al. (2018). The beneficial effects of <i>Lactobacillus reuteri</i> ADR-1 or ADR-3 consumption on type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial	<p>Después de la intervención se observa un ↑ en el nivel de <i>L. reuteri</i> total en el grupo ADR-1 vs el grupo placebo, cuyas diferencias entre ambos grupos son significativas ($p=0.017$), además, el incremento en las concentraciones de <i>L. reuteri</i> son significativamente más altas en el grupo ADR-1 que en el grupo ADR-3 ($p=0.022$)⁴.</p> <p>No se observan diferencias significativas en los niveles de <i>Lactobacillus spp.</i>, <i>A. muciniphila</i>, <i>Clostridium cluster I</i>, <i>Bacteroidetes</i>, <i>Firmicutes</i> y la relación <i>Bacteroidetes/Firmicutes</i>, entre el grupo placebo y el grupo ADR-1.</p> <p>En los participantes del grupo ADR-1 en los que se observa un ↑ en los niveles de <i>L. reuteri</i> ($n=16$), las cantidades de <i>Lactobacillus spp.</i>, se correlacionan significativa y positivamente con <i>Bifidobacterium spp</i> ($p=0,02$) y negativamente con <i>Bacteroidetes</i> ($p=0,023$).</p>	

⁴ No se toma en consideración los resultados observados dentro del grupo ADR-3 destruido por calor, debido a que no coincide con la definición de probióticos descrita por ISAPP.

Continúa en la página siguiente

Autor, año y título del estudio	Composición de la microbiota intestinal	Funciones de la microbiota intestinal
Toejing, et al. (2021). Influence of <i>Lactobacillus paracasei</i> HII01 supplementarion on glycemia and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes: a randomized clinical trial	<p>En el grupo probiótico hay un ↑ en el porcentaje de abundancia en las bacterias <i>Faecalibacterium</i>, <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i>, después de la intervención con probiótico. Sin embargo, no se observa una diferencia significativa en la composición de <i>Lactobacillus</i> al final del estudio.</p> <p>Los géneros <i>Bifidobacterium</i>, <i>Bacteroides</i> y <i>Faecalibacterium</i> ↑ significativamente ($p < 0,05$) en el grupo probiótico vs el grupo placebo al final del estudio. De ellas, <i>Bifidobacterium</i> es el que más diferencia presenta en las muestras fecales, pasando del 17 al 29% después de la intervención probiótica.</p> <p>Por el contrario, el patógeno <i>Clostridium</i> solamente aumenta en el grupo placebo</p>	<p>Permeabilidad Intestinal (LPS) En el grupo probiótico se observa una ↓ significativa ($p < 0.05$) en los niveles de LPS en plasma al final del estudio vs el valor inicial. También se observa en el grupo probiótico, una ↓ significativa ($p < 0.05$) en los niveles de LPS después de la intervención vs el grupo placebo.</p> <p>AGCC y ácido láctico Se observa en el grupo probiótico que los niveles de ácido láctico, propiónico, acético y butírico, ↑ significativamente ($p < 0.05$) al final del estudio vs el valor inicial. Sin embargo, al final del estudio no se observan diferencias significativas al comparar los niveles de AGCC del grupo probiótico con los del grupo placebo.</p>

Fuente: Elaboración propia, 2021

Tabla No 9. Control glucémico de los participantes con diabetes mellitus tipo 2 posterior a la intervención probiótica.

Autor, año, título	HbA1c	GPA	Insulina Plasmática	Índices de Resistencia/Sensibilidad a la Insulina
Mobini, et al. (2016). Metabolic effects of Lactobacillus reuteri DSM 17938 in people with type 2 diabetes: A randomized controlled trial	No se observan diferencias significativas al inicio, durante ni al final del estudio entre los grupos.			<p data-bbox="1653 373 1715 408">(ISI)</p> <p data-bbox="1653 411 2197 592">ISI ↑ significativamente después de la intervención en el grupo probiótico dosis altas vs el valor inicial. Sin embargo, no existe un ↑ significativo al compararlo entre los grupos.</p> <p data-bbox="1653 595 1883 630">Análisis post hoc</p> <p data-bbox="1653 633 2197 810">Se dividió a los participantes que recibieron probióticos en respondedores (n=13) y no respondedores (n=11), según si presentan un ↑ o no en ISI respectivamente, después de la S12.</p> <p data-bbox="1653 813 1749 849">HbA1c</p> <p data-bbox="1653 852 2197 922">Solo se observa una ↓ significativa al final de la intervención, en los respondedores</p> <p data-bbox="1653 925 2029 960">Composición de microbiota</p> <p data-bbox="1653 963 2197 1294">El valor de <i>L. reuteri</i>, no cambia significativamente entre ambos grupos, por lo que el valor de <i>L. reuteri</i> no fue necesario para generar un cambio en ISI. La diversidad de la microbiota es más alta, antes y después del tratamiento, en los participantes respondedores vs los no respondedores. La composición de la microbiota intestinal es diferente entre</p> <p data-bbox="1653 1297 2051 1332">Continúa en la página siguiente</p>

Autor, año, título	HbA1c	GPA	Insulina Plasmática	Índices de Resistencia/Sensibilidad a la Insulina
Sabico, et al., (2017). Effects of a multi-strain probiotic supplement for 12 weeks in circulating endotoxin levels and cardiometabolic profiles of medication naïve T2DM patients: a randomized clinical trial		Los niveles de GPA en el grupo probiótico, son significativamente menores al final del estudio en comparación a los obtenidos al inicio del estudio ($p<0.01$). Sin embargo, no se observan cambios significativos entre ambos grupos ($p=0.36$) al final del estudio.	En el grupo probiótico, los valores de insulina son significativamente más bajos al final del estudio que al inicio del mismo ($p<0.01$). No se observan cambios significativos entre ambos grupos ($p=0.29$) al final del estudio.	<p>ambos grupos, tanto antes como después de la intervención. <i>Euryarchaeota</i> es significativamente más alta, antes y después del tratamiento en el grupo de respondedores [especialmente de <i>Methanobacteria</i> ($p<0.076$)] vs los no respondedores</p> <p>Funciones de microbiota Hay un \uparrow significativo de los ácidos biliares no conjugados al final del estudio en ambos grupos. El DCA solo \uparrow significativamente en el grupo de respondedores, el cual se correlacionó positivamente con la mejora de ISI posterior al tratamiento ($p<0.05$).</p> <p>HOMA-IR Los niveles de HOMA-IR en el grupo probiótico son significativamente más bajos al final del estudio que al inicio de este ($p<0.01$). Además, existe una mejora clínicamente significativa ($p=0.04$) en el grupo probiótico vs el grupo placebo [placebo: -12.2% vs probiótico: -60.4%] al final del estudio.</p>

Continúa en la página siguiente

Autor, año, título	HbA1c	GPA	Insulina Plasmática	Índices de Resistencia/Sensibilidad a la Insulina
Sabico, et al. (2019). Effects of a 6-month multi-strain probiotics supplementation in endotoxemic, inflammatory and cardiometabolic status of T2DM patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.		En el grupo probiótico, hay una ↓ significativa de GPA a lo largo del estudio. Después de ajustar las covariables iniciales, no se observan cambios significativos al comparar los niveles de GPA de los grupos placebo y probiótico a los 3 meses y posterior a los 6 meses.	Al comparar los valores de insulina dentro del grupo probiótico, se observa una ↓ significativa con el tiempo. Además, existe una diferencia significativa a favor del grupo probiótico, al comparar el valor de cambio de cada grupo a los 6 meses [placebo: -0.30 UI/ml (-2.4%) vs probiótico: -3.80 UI/ml (-38.4%)].	HOMA-IR A lo largo del estudio, se observa en el grupo probiótico, una ↓ significativa de HOMA-IR. Además, se observan diferencias clínicamente significativas a favor del grupo probiótico, al comparar el valor de cambio de cada grupo a los 3 meses [placebo: 0.0 (0%) vs probiótico: -3.2 (-60.4%)] y el cambio después de los 6 meses [placebo: 0.80 (20.5%) vs probiótico: -3.40 (-64.2%)].
Ejtahed, et al. (2012). Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients	Se observa una ↓ de HbA1c dentro del grupo intervención con el tiempo, sin embargo, esta diferencia no fue significativa (p=0.230). No obstante, hay una ↓ significativa al final del estudio (p=0.019) en el grupo intervención vs el grupo control. Se observa un ↑ significativo (p=0.003) en el grupo control al final del estudio vs su valor inicial.	Hay una ↓ significativa (p=0,001), en el grupo intervención al final del estudio vs el valor inicial. Asimismo, existe una ↓ significativa (p=0.009) al final del estudio en el grupo intervención vs el control.	Hay una ↓ en los niveles de insulina en el grupo intervención con el tiempo, sin embargo, esta diferencia no fue significativa (p=0.654). No se observan cambios significativos al comparar los niveles de insulina de ambos grupos al final del estudio (p=0.955).	

Continúa en la página siguiente

Autor, año, título	HbA1c	GPA	Insulina Plasmática	Índices de Resistencia/Sensibilidad a la Insulina
Tonucci, et al. (2015) Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study	En el grupo probiótico, hay una ↓ pero no significativa en los niveles de HbA1c al final del estudio. Al comparar los cambios en los niveles de HbA1c del grupo probiótico [-0.65%] con el grupo control [+0.31%], la diferencia es significativa (p=0.02)	No se observa un cambio significativo en las concentraciones de GPA durante el período del estudio dentro del grupo probiótico.	No se observa un cambio significativo en las concentraciones de insulina durante el período del estudio dentro del grupo probiótico.	HOMA-IR No se observa un cambio significativo en las concentraciones de HOMA-IR durante el período del estudio dentro del grupo probiótico.
Sato, et al (2017). Probiotic reduces bacterial translocation in type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled study	En el grupo probiótico hay un ↑ significativo (p<0.01) en los valores de HbA1c, en la S16 vs el valor inicial. Los cambios son comparables entre ambos grupos.	Los cambios de GPA, son comparables entre ambos grupos.		
Hsieh, et al. (2018). The beneficial effects of Lactobacillus reuteri ADR-1 or ADR-3 consumption on type 2 diabetes mellitus: a randomized, double	La HbA1c ↓ significativamente en el grupo ADR-1, a los 3 meses (p=0.0321), 6 meses (p=0.0212) y 3 meses después del consumo (p=0.0285). La comparación entre los tres	Los cambios netos de GPA a lo largo de la intervención en el grupo ADR-1, no son estadísticamente significativos, al compararlos con los del grupo placebo.	Los cambios netos de insulina a lo largo de la intervención, en el grupo ADR-1, no son significativos cuando se comparan con los del grupo placebo.	HOMA-IR Los cambios netos de HOMA-IR a lo largo de la intervención, en el grupo ADR-1, no son significativos frente a los del grupo placebo.

Continúa en la página siguiente

Autor, año, título	HbA1c	GPA	Insulina Plasmática	Índices de Resistencia/Sensibilidad a la Insulina
blinded, placebo-controlled trial	<p>grupos, muestra que solo los participantes del grupo ADR-1 vivo, presentan una ↓ en el valor de HbA1c, pero solo hay una diferencia significativa a los 3 meses después del consumo (p=0.0494).⁵</p> <p>Correlación entre HbA1c y microbiota intestinal</p> <p>En los participantes en los que ↑ <i>L. reuteri</i> después de la intervención (n: 27, la mayoría ADR-1), los cambios netos en las cantidades de HbA1c se correlacionan significativamente y de forma negativa, con el ↑ de <i>L. reuteri</i> total (p=0.025) o <i>Lactobacillus spp.</i> (p=0.044) y se correlacionan positivamente con la relación <i>Bacteroidetes/Firmicutes</i> (p=0.009).</p>			

⁵ No se tomó en consideración los resultados observados dentro del grupo ADR-3 destruido por calor, debido a que no coincide con la definición de probióticos planteada por la OMS y la FAO.

Continúa en la página siguiente

Autor, año, título	HbA1c	GPA	Insulina Plasmática	Índices Resistencia/Sensibilidad a la Insulina
--------------------	-------	-----	---------------------	--

En los participantes que se observa un \uparrow en *L. reuteri* (n=27), la \downarrow de HbA1c solo se presenta en los pacientes con un \uparrow mayor de 8 veces en *L. reuteri* (p=0.034) En los participantes del grupo ADR-1 que presentan un \uparrow en *L. reuteri*. (n=16), los cambios en los valores de HbA1c se correlacionan significativamente y de forma positiva con *Bacteroidetes* (p=0.013) o la relación *Bacteroidetes/Firmicutes* (p=0.001). A partir de estos resultados, los autores mencionan que la \downarrow de HbA1c se ve influenciada por la cantidad de *L. reuteri* en pacientes con DM tipo 2 tras la ingesta de ADR-1

Continúa en la página siguiente

Autor, año, título	HbA1c	GPA	Insulina Plasmática	Índices de Resistencia/Sensibilidad a la Insulina
Ostadrahimi, et al. (2015). Effect of probiotic fermented milk (kefir) on glycemic control and lipid profile in type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial	Se observa en el grupo probiótico una ↓ significativa en los valores de HbA1c al final de la intervención (p=0.001) Asimismo, después de ajustar la glucosa sérica, los valores basales de HbA1c y el consumo energético según el modelo ANCOVA se obtuvo una ↓ significativa (p=0.02) al comparar el grupo probiótico con el control al final del estudio	Se observa una ↓ en el grupo probiótico después de la intervención, sin embargo, esta ↓ no fue significativa (p=0.05). No obstante, la diferencia entre el grupo probiótico y control al final del estudio, es significativa (p=0.01). Lo mismo se observa después de ajustar el valor basal según el modelo ANCOVA (p=0.03).		
Feizollahzadeh, et al. (2017). Effect of probiotic soy milk on serum levels of adiponectin, inflammatory mediators, lipid profile, and fasting blood glucose among patients with type II diabetes mellitus		Dentro del grupo probiótico no se observa ningún cambio significativo en los niveles de GPA (p=0.369). No existen diferencias significativas entre ambos grupos, después de ajustar el valor inicial y la ingesta calórica y de carbohidratos (p=0.294)		

Continúa en la página siguiente

Autor, año, título	HbA1c	GPA	Insulina Plasmática	Índices de Resistencia/Sensibilidad a la Insulina
Lestari, et al. (2019). Short-Term consumption of probiotic yogurt improved HDL-C of type 2 diabetes mellitus: a double-blind randomized controlled trial		Los datos se presentan como mediana (IQR). Los niveles de GPA dentro del grupo intervención, no ↓ significativamente ($p=0.173$) al final del estudio [126 mg/dL (100)], con respecto al valor inicial [139 mg/dL (144)] A diferencia del grupo control en el que hay una ↓ significativa ($p=0,028$) al final del estudio [114.5 (56.5)] vs el valor inicial [153 (79.25)].		
Toejing, et al. (2021). Influence of Lactobacillus paracasei HII01 supplementation on glycemia and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes: a randomized clinical trial		Se observa una ↓ significativa ($p<0.05$) en el grupo de probióticos al final del estudio vs el valor inicial. Asimismo, al final del estudio se observa una ↓ significativa ($p<0.05$) al comparar los niveles de GPA del grupo probiótico con los del grupo placebo.		

Continúa en la página siguiente

Autor, año, título	HbA1c	GPA	Insulina Plasmática	Índices de Resistencia/Sensibilidad a la Insulina
Raygan, et al. (2018). The effects of probiotic supplementation on metabolic status in type 2 diabetic patients with coronary heart disease		Al final del estudio, se observa una ↓ significativa en el grupo probiótico vs el grupo placebo (β^6 - 20.02 mg/dL; p=0.005).	Se observa una ↓ significativa al final del estudio en el grupo probiótico vs el grupo placebo (β -2.09 μ IU/ml; p=0.01).	HOMA-IR Se observa una ↓ significativa al final del estudio en el grupo probiótico vs el grupo placebo (β -0.50; p=0.03). QUICKI Se observa un ↑ significativo en el grupo probiótico vs el grupo placebo (β 0.008; p=0.02).
Khalili, et al. (2019). The effects of Lactobacillus casei on glycemic response, serum Sirtuin1 and Fetuin-A levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial	Después del consumo de probióticos por dos meses, no se observa una ↓ significativa en los valores de HbA1c.	Al final de la intervención, se observa una ↓ significativa en los valores de GPA, dentro del grupo probiótico (p=0.002). Además, existe una diferencia significativa (p=0.013) al final del estudio, al comparar los niveles de GPA entre el grupo probiótico y el grupo control.	En el grupo probiótico hay una ↓ significativa en los niveles de insulina, después de la intervención durante dos meses (p= 0.035). Al final del estudio hay un cambio significativo (p=0.028) al comparar los valores de insulina entre ambos grupos de estudio.	HOMA-IR Hay una ↓ significativa en los valores de HOMA-IR dentro del grupo probiótico, después de dos meses de consumir probióticos (p=0.001) Al final del estudio, existe una diferencia significativa p=0.007] entre los valores del grupo probióticos vs el grupo control.

⁶ β : diferencias entre los valores medios de ambos grupos.

Fuente: Elaboración propia, 2021

4.1.2 Perfil Sociodemográfico.

La mayoría de los países en los cuales se realizan los ensayos se encuentran en Asia, de los cuales, cinco se ejecutan en Irán y dos en Arabia Saudita, que son los países más comunes en los cuales se llevan a cabo los estudios. El total de los pacientes con DM tipo 2 que participaron y completaron los estudios son 692, de los cuales la mayoría son hombres, sin embargo la diferencia con el sexo femenino es muy baja, y es importante mencionar que dos estudios no reportan la cantidad exacta de hombres y mujeres que finalizaron el estudio; por último, las edades de todos los participantes oscilan entre los 20 a 85 años.

4.1.3 Consumo de Probióticos

De acuerdo con la tabla anterior, las especies bacterianas más empleadas en los estudios en orden de mayor a menor son: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus salivarius*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus plantarum* y *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus bulgaricus*. Las dosis utilizadas en cada microorganismo probiótico difieren entre los estudios; por lo que fue necesario agrupar los estudios que poseen una presentación similar de dosis, para conocer los rangos de las cantidades de microorganismos administradas a los participantes. Según lo anterior, las dosis de cuatro estudios que presentan la cantidad de microorganismo por UFC/g, varían entre 10^6 UFC/g y 2.5×10^9 UFC/g; las cantidades de bacterias en seis estudios que utilizan UFC/d, oscilan entre 10^8 UFC/d y 10^{10} UFC/d; las dosis de los microorganismos probióticos de dos ensayos que no reportan ninguna unidad de medida, oscilan entre 6×10^6 y 4×10^{10} y por último, se observa que únicamente un estudio, utiliza la UFC sola en las dosis de las bacterias, la cual es 2×10^7 UFC.

4.1.4 Microbiota Intestinal

La composición de la microbiota intestinal es descrita en cuatro estudios, en los cuales se observa que en todos ellos existe un aumento significativo de al menos una bacteria beneficiosa a lo largo del tiempo en el grupo probiótico, y/o también, al comparar los niveles de los microorganismos entre los grupos de estudio. No obstante, las bacterias que aumentan significativamente en los ensayos, varían en cada publicación científica. Sin embargo, las bacterias que incrementan significativamente en la mayoría de los estudios (3 estudios) fueron las del género *Lactobacillus*, especialmente la especie *L. reuteri*; no obstante, también se observa un aumento significativo de otras bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Bacteroides*, *C. leptum*, etc.

Por otra parte, seis estudios analizan los AGCC, la permeabilidad intestinal y/o los ácidos biliares tras el consumo de probióticos. La permeabilidad intestinal se evalúa en cuatro estudios, tres de ellos analizan las cantidades de endotoxinas tras la ingesta de probióticos; en los cuales se observa una mejora significativa de las mismas a lo largo del estudio dentro del grupo probiótico, y solamente uno de estos ensayos, reporta una reducción significativa en el grupo probiótico versus el grupo placebo; el cuarto estudio indica, que las cantidades de bacterias intestinales en sangre del grupo probiótico, fueron significativamente menores que las del grupo control. Por otro lado, tres estudios evalúan el efecto de los probióticos en los AGCC, sin embargo los resultados difieren entre cada publicación; en uno se observa que al final del estudio hubo un aumento significativo en los AGCC y ácido láctico en el grupo probiótico versus el valor inicial, en otro estudio se observa una disminución significativa de los ácidos orgánicos totales y butírico en la semana ocho y seis versus el valor inicial y en el tercer estudio, solo se observó un aumento significativo del ácido acético en el grupo probiótico al final del estudio versus el valor inicial. Por último, en un estudio se observa un aumento significativo de los ácidos biliares no conjugados al final del ensayo

en el grupo probiótico versus el valor inicial, y un incremento de DCA en el grupo probiótico con dosis alta.

4.1.5 Control glucémico

Solamente en siete estudios se contempla los valores de HbA1c posterior al consumo de probióticos, de los cuales, cinco reportan un cambio significativo en este indicador bioquímico. En dos de ellos, los valores de HbA1c disminuyeron significativamente con el tiempo dentro del grupo probiótico; asimismo, en cuatro estudios se observa un cambio significativo positivo en el grupo probiótico en comparación con el grupo placebo, y en un estudio hubo un aumento significativo de HbA1c en el grupo probiótico al final del estudio versus el valor inicial. De los estudios anteriores, solamente dos reportaron mejoras significativas en los valores de HbA1c dentro del grupo probiótico y al compararlo con el grupo placebo.

Por otra parte, 12 estudios analizan las concentraciones de la GPA tras el consumo de probióticos, de los cuales, solo se observa en siete estudios un cambio significativo del parámetro bioquímico. En cinco de ellos, hubo una mejora significativa a lo largo de la intervención dentro del grupo probiótico, asimismo, en cinco estudios se observa un cambio significativo positivo en el grupo probiótico al compararlo con el grupo placebo y solo tres estudios de los siete, reportan una mejoría significativa en el grupo probiótico después de realizar ambas comparaciones.

Además, solo siete estudios evalúan los niveles de insulina plasmática en ayunas después de la intervención probiótica, de los cuales, solo se observa en cuatro de ellos, un cambio significativo del parámetro bioquímico después de la intervención; en tres de ellos, hubo una disminución significativa en los valores de insulina dentro del grupo probiótico con el tiempo, y en tres estudios se observa cambio significativo a favor del grupo probiótico, al

compararlo con el grupo placebo. De estos estudios, solamente dos reportan diferencias significativas al comparar los valores de insulina dentro del grupo probiótico y con el grupo placebo.

Y por último, solo siete estudios miden el efecto de los probióticos sobre la resistencia/sensibilidad a la insulina, de los cuales, cinco muestran una diferencia significativa en estos valores. En un estudio utilizaron ISI, en el cual se observa un aumento significativo de la sensibilidad a la insulina en el grupo probiótico dosis altas al final de la intervención versus el valor inicial. En un estudio que utilizó QUICKI, se observa un aumento significativo en la sensibilidad a la insulina en el grupo probiótico versus el grupo placebo. Por último, cuatro ensayos emplearon HOMA-IR; en tres de ellos se observa una disminución significativa de la resistencia a la insulina en el grupo probiótico con el tiempo y en cuatro estudios, hubo un cambio significativo positivo en el grupo probiótico en comparación con el grupo placebo. De los cinco estudios, solamente tres reportaron diferencias significativas positivas al realizar ambas comparaciones.

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

5.1 DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN O EXPLICACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

Para cada objetivo específico planteado en el presente trabajo, se realiza una discusión de los principales hallazgos encontrados en los resultados de los estudios y sus posibles relaciones entre los mismos, los cuales se comparan con los resultados de otros estudios similares y se respaldan con evidencia científica que permita la explicación y comprensión de los efectos encontrados.

5.1.1 Perfil Sociodemográfico

La mayoría de los ensayos son realizados en seis diferentes países del continente asiático y solamente uno se lleva a cabo en Europa y otro en América. Lo anterior es de suma relevancia, ya que se considera que existen discrepancias en la microbiota intestinal de personas que habitan en diferentes países del mundo y que puede estar fuertemente influenciado por la alimentación de cada región o país, especialmente por los hábitos alimentarios a largo plazo (nutrientes específicos consumidos, horarios de comidas y comportamientos alimentarios), que producen cambios crónicos y grandes en la microbiota intestinal (Redondo, et al., 2020).

Dicho enunciado se relaciona con los resultados encontrados en un estudio, en el cual evalúan la microbiota intestinal de 106 adultos sanos de seis regiones diferentes de Asia, tanto antes como después de la administración de *Lactobacillus casei* Zhang (LCZ). Los resultados demostraron que las comunidades de especies bacterianas en la microbiota intestinal variaron entre los participantes de las distintas regiones del continente asiático, las cuales estaban estrechamente asociadas con los hábitos alimentarios de los individuos de cada región. Además, a partir de los resultados del estudio, los autores indican que la microbiota intestinal inicial, también corresponde a un factor relevante que puede afectar el

funcionamiento de los probióticos, pues observaron que en las regiones donde hubo un mayor cambio en la microbiota intestinal posterior a la ingesta de LCZ, el índice de variabilidad de la microbiota intestinal (GMVI) inicial de los participantes fue mayor (Hou, et al., 2020).

Con respecto a la distribución por sexo del total de participantes incluidos en los estudios, la proporción del sexo femenino y masculino es similar, sin embargo la cantidad total de hombres que participaron en los ensayos fue mayor que las mujeres, lo cual se asocia con los datos disponibles en el último informe de la IDF, en el que indican que el panorama global de la prevalencia de DM es ligeramente mayor en los hombres (9.6%) que en las mujeres (9.0%), lo que se puede deber a que la adiposidad androide con una mayor cantidad de grasa a nivel abdominal es más común en hombres que en mujeres, las cuales poseen un mayor riesgo de presentar adiposidad ginecoide (IDF, 2019; Nordström, et al., 2016)

En cuanto al análisis de las edades de los participantes de todos los estudios seleccionados, en 11 estudios accedieron la participación de personas de 30 años o más en la muestra y al menos en ocho estudios, permitieron pacientes con DM tipo 2 mayores de 60 años. La razón por la que en la mayoría de estudios admitan adultos mayores, puede estar relacionado con que la prevalencia de DM incrementa conforme las personas envejecen, y se ha visto que la prevalencia más alta de esta enfermedad se encuentra en personas mayores de 65 años, de hecho en el 2019, se estimó que la cantidad de personas que padecen diabetes con edades entre los 65 y 99 años es de 135.6 millones (19.3%), y la prevalencia es menor en adultos entre 20-24 años (1.4% en 2019) (IDF, 2019). Estos enunciados se relacionan con que algunos factores como la obesidad central y la resistencia a la insulina se presentan con frecuencia en la población adulta mayor, además, la vejez se asocia con una menor cantidad de las células β -pancreáticas y un incremento en la sensibilidad a la apoptosis (Suastika, et al., 2012)

5.1.2 Consumo de probióticos

Las bacterias más empleadas en los estudios incluidos en el trabajo pertenecen al género *Lactobacillus*, seguido por *Bifidobacterium*, lo cual concuerda con la literatura disponible, la cual indica que la mayoría de cepas probióticas que han demostrado beneficios sobre el control glucémico en humanos pertenecen al género *Lactobacillus* y en un menor grado las del género *Bifidobacterium* (Blandino, et al., 2016). En una revisión sistemática elaborada por Bordalo, et al. (2017) en la que evalúan los efectos de los probióticos y microbiota intestinal sobre el control metabólico de diabéticos tipo 2, también indican que la mayoría de los probióticos usados en los ensayos, pertenecen a dichos géneros.

Lo anterior puede estar relacionado con lo expuesto en el capítulo II, en el que se menciona que las cepas y especies probióticas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, son las más conocidos y las más empleados en el mercado, además, de que son catalogadas como GRAS y QPS. Además de ello, se ha visto que las bacterias de estos géneros, poseen propiedades antidiabéticas que logran conseguir a través de cambios en la microbiota intestinal, tales como: la capacidad de ambos géneros para sintetizar ácido láctico, efectos inmunomoduladores, fortalecen la función de la barrera intestinal, regulan la saciedad y brindan protección antioxidante a las células pancreáticas; dichos aspectos serán descritos más adelante (Islam, 2016; Tiderencel, et al., 2020)

La especie más empleada en la mayoría de los estudios (7 ensayos), corresponde a *Lactobacillus acidophilus*, lo cual concuerda con la bibliografía consultada, la cual indica que es el probiótico más usado en ensayos clínicos y que posee diversos beneficios como: la producción de ácido láctico, buena tolerancia a la acidez del tracto digestivo y a la bilis, mejora la integridad intestinal y disminuye la resistencia a la insulina (Hampe & Roth, 2017; Yan, et al., 2019).

Sin embargo, aunque en menor medida, también se emplearon bacterias pertenecientes al género *Lactococcus* y *Streptococcus*. Del género *Lactococcus*, la especie *L. lactis* fue la que se utilizó en dos estudios, específicamente las cepas *L. lactis* W19 y W58, las cuales se emplearon en mezclas multiprobióticas. De acuerdo con Castillo, et al. (2019), esta especie se encarga de producir ácido láctico, posee buena actividad antimicrobiana frente a bacterias dañinas y cuenta con buena supervivencia en el tracto gastrointestinal; sin embargo, en comparación con los otros probióticos, existe poca información acerca de la relación entre esta especie y la DM tipo 2.

Con respecto a la especie *S. thermophilus*, en los dos estudios que incorporaron esta bacteria al grupo probiótico, se acompañó de otras bacterias y no indicaron las dosis empleada, sin embargo debido a que es una especie probiótica, puede que también haya influido en los resultados de los estudios, ya que al igual que, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, cuenta con propiedades antidiabéticas, y según una revisión sistemática, es una de las especies más empleadas en la intervención dirigida a pacientes con DM tipo 2 (Kesika, et al., 2019; Tiderencel, et al., 2020).

Por otra parte, al comparar los resultados de los estudios que utilizan una o dos bacterias probióticas con los que emplean tres o más, se observa que a pesar de que la mayoría de los estudios presentan cambios favorables en la microbiota intestinal y/o el control glucémico, en los que utilizan más bacterias probióticas, los resultados fueron más ventajosos que en los ensayos que administran menos bacterias probióticas. Lo anterior concuerda con lo descrito en el metanálisis de Koutnikova, et al. (2019), quienes mencionan que las mezclas probióticas con tres o más especies probióticas brindan mayores beneficios a los participantes de los estudios, lo cual se debe a que distintas cepas y especies probióticas pueden contener diferentes propiedades antidiabéticas.

Sin embargo, dichas comparaciones entre los ensayos del presente trabajo, no se pueden afirmar con seguridad, ya que no todos los estudios evaluaron los mismos indicadores bioquímicos ni los aspectos relacionados con la microbiota intestinal; asimismo, el diseño de estudio difirió entre los mismos y la cantidad de ensayos que emplearon una o dos cepas fueron mayores (9 ensayos) a los que utilizaron tres o más. Además, aún no está completamente clara la eficacia de la suplementación con múltiples cepas probióticas, debido a que podría ocurrir una competencia entre cepas (Salles, et al., 2020). Lo anterior se relaciona con el estudio de Lestari, et al. (2019) incluido en el presente trabajo, en el cual no se observa cambios positivos en el grupo de intervención, por lo que, según los autores del ensayo puede deberse a las interacciones negativas entre los probióticos empleados

Además, la mayoría de los estudios mencionan el género, la especie y el tipo de cepa probiótica empleada, tres de ellos no indican las cepas bacterianas utilizadas, lo cual resulta relevante aclarar, ya que como se menciona anteriormente, los efectos de los probióticos pueden ser exclusivos de la cepa y de acuerdo con Guarner, et al. (2017), la información más sólida de los probióticos se basa en los beneficios propios de las cepas o de un conjunto de cepas a una dosis eficaz determinada; además, las recomendaciones del empleo de probióticos, especialmente en la práctica clínica se deben de sustentar con los resultados de estudios en humanos junto con la información correspondiente de la cepa utilizada y su respectivo beneficio.

Con respecto a las dosis de los probióticos que se emplean en los estudios, se puede mencionar que ninguno utiliza dosis menores de 10^6 UFC/g. De acuerdo con la literatura consultada, la cantidad de células vivas en los productos probióticos, no puede ser inferior a 10^6 células por 1mL o 1g, o 10^6 UFC/ml o UFC/g, ya que es importante que en el intestino haya una cantidad superior a 10^6 UFC del probiótico para que estos, puedan llevar a cabo sus funciones adecuadamente por lo que se recomienda un consumo de 10^8 - 10^9 UFC todos

los días; sin embargo, se debe de tomar en consideración el tipo de cepa (Cifuentes, 2018; Kechagia, et al., 2013; Oniszczyk, et al., 2021; Salles, et al., 2020).

También se observa, que la unidad de medida más empleada es UFC/d y la dosis más usada en los ensayos es 10^9 , tanto en el grupo de UFC/d en el que se emplea siete veces y en el UFC/g que se repite en dos ocasiones. En una revisión sistemática que evalúan los efectos de los probióticos en la sensibilidad a la insulina en animales y humanos, confirman que la mayoría de los estudios incorporados, utilizaron una dosis probiótica de 10^8 a 10^{10} UFC/d (Salles, et al., 2020).

En cuanto a la relación entre las dosis empleada en cada estudio y los resultados obtenidos en cada uno, no existe un patrón específico que permita comprobar el verdadero impacto de la dosis en la salud, además, fue muy complejo analizar los estudios debido a que la mayoría de los ensayos cuentan con bacterias probióticas diferentes y algunos presentan dentro de sus mezclas más tipos de microorganismos que otros, también un aspecto que dificultó mucho realizar las comparaciones, fue la falta de uniformidad entre los estudios con respecto a la unidad de medida, ya que se agruparon los estudios según la forma de presentación de cada uno (UFC/d, UFC/g, UFC y sin medida), además, las diferencias en cuanto a la metodología estadística que emplearon los estudios, limitó el análisis. Sin embargo, se pudo observar lo siguiente:

En los estudios de Lestari, et al. (2019) y Ejtahed, et al. (2012), proporcionaron yogur a los participantes con los mismos probióticos: *L. acidophilus* La-5 y *B. lactis* BB-12, y cuya dosis de la segunda bacteria fue similar entre los ensayos (10^6 UFC/g y 6.04×10^6 - 1.79×10^6 UFC/g, respectivamente), pero la cantidad de *L. acidophilus* fue mayor en el primer estudio (10^8 UFC/g) en comparación con el segundo (7.23×10^6 - 1.85×10^6 UFC/g), lo curioso es que en el estudio de Ejtahed, et al. (2012), se observan mejoras significativas en los niveles de

GPA del grupo probiótico, a diferencia del estudio de Lestari, et al. (2019), en el cual no se presentan cambios. Lo cual puede estar relacionado con que algunos probióticos desarrollan sus mejores efectos a dosis más bajas.

Sin embargo, en el estudio de Mobini, et al. (2016), utilizan *L. reuteri* DSM 17938 a dos dosis distintas: 10^{10} UFC/d y 10^8 UFC/d, pero los resultados fueron mejores a mayores dosis, tanto en la microbiota intestinal, como en la sensibilidad a la insulina; por lo que en este caso, existen mejores beneficios al administrar mayor cantidad de probióticos.

Los ejemplos anteriores se pueden relacionar con lo expuesto en la bibliografía consultada, la cual indica que el uso de una elevada dosis de probiótico, no equivale a que el producto que lo contenga, tiene un mayor beneficio sobre la salud, ya que la cantidad de probióticos necesaria, depende mucho de la cepa y el producto; de hecho se ha visto que algunos probióticos presentes en productos son más eficaces a dosis bajas, mientras que otros necesitan niveles más altos (National Institutes of Health, 2019; Guarner, et al., 2017).

De acuerdo con lo anterior y según la información disponible, aún no se ha conciliado el tipo de cepa, la dosis y la duración de la intervención probiótica que produzca resultados óptimos en el control glucémico (Tiderencel, et al., 2020). Sin embargo, se debe de considerar que el potencial del efecto probiótico en la salud de los consumidores, puede variar según el tipo de cepa, las combinaciones entre cepas probióticas, las concentraciones de los mismos, así como la duración de la intervención probiótica (Kesika, et al., 2019; Salles, et al., 2020).

5.1.3 Microbiota Intestinal

Los ensayos que reportan efectos de los probióticos en la ecología microbiana del tracto gastrointestinal, indican que las cantidades de las bacterias probióticos administradas aumentaron en el intestino, pero solo en dos de los cuatro estudios que revelan dicha

información, existe un cambio en las cantidades de otros tipos bacterias. Lo anterior se relaciona con la bibliografía disponible, pues se menciona que el consumo de una cepa probiótica determinada, conduce a un incremento temporal de la misma en el intestino, además durante su tránsito por dicho órgano, puede producir un cambio general en la composición de la microbiota intestinal (Andreasen, et al., 2010; Gerritsen, et al., 2011; Scott, et al., 2015).

De hecho, los probióticos al alterar la composición de la microbiota intestinal y/o las actividades que esta realiza, mejoran su equilibrio, ya que estos microorganismos promueven el retorno al estado normal de la microbiota, después de que haya sufrido algún cambio o daño, o bien, pueden disminuir el impacto que los factores perturbadores (antibióticos, enfermedades, mala alimentación, etc.) ejercen en la misma, por lo que, los probióticos puede producir beneficios en la salud, al normalizar la microbiota intestinal (Hampe & Roth, 2017; Moludi, et al., 2020; Sanders, 2008). Se ha visto que el consumo de bacterias probióticas pertenecientes a los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, pueden restaurar la cantidad de bacterias beneficiosas en el intestino y reducir los niveles de endotoxinas (Moludi, et al., 2020).

Los cambios que generan los probióticos en la composición de la microbiota intestinal, ocurren gracias a que estas bacterias alteran el microambiente intestinal, creando medios idóneos para la colonización y el crecimiento de microorganismos beneficiosos. Generalmente estas condiciones son dependientes de pH, el cual puede disminuir a través de la producción de ácido láctico proveniente de bacterias productoras del mismo (*Bifidobacterium* y *Lactobacillus*) y de esta forma puede aumentar o disminuir la colonización de otras bacterias. Otro mecanismo por el cual los probióticos favorecen el crecimiento de bacterias comensales, es por medio de la “alimentación cruzada” o “metabolismo comensalismo” que sucede gracias a la síntesis de metabolitos provenientes

de los probióticos, que sirven como sustratos para apoyar el crecimiento de otras bacterias (Hampe & Roth, 2017).

La alteración de la composición y de las funciones de la microbiota intestinal a través del consumo de probióticos, pueden generar un impacto sobre el control glucémico y otros indicadores vinculados con la diabetes (Hu, et al., 2017). Sin embargo, el aumento de solamente la bacteria probiótica administrada también puede producir beneficios en el huésped, como sucede en el estudio de Hsieh, et al (2018), el cual se incorporó en la investigación, y en el que solo hubo un aumento significativo en los niveles de *L. reuteri* total, que corresponde a la especie a la que pertenece la cepa administrada (*L. reuteri* ADR-1); no obstante, la mejora en los niveles de HbA1c, se vio influenciada por el grado de incremento de dicha especie en el intestino, por ende, puede que esté relacionado con funciones específicas que la cepa realiza y que contribuyen a un mayor control glucémico.

Por otra parte, en dos de los tres estudios que evalúan el efecto del consumo de probióticos sobre los niveles de AGCC, hubo un aumento significativo en los niveles de al menos uno de ellos, y en los cuales se detectó mejoras en el control glucémico (HbA1c o GPA). Estos datos se relacionan con los resultados de un estudio piloto controlado, doble ciego y aleatorizado, en el cual, administraron un probiótico de múltiples cepas (*L. plantarum* Lp-115, *L. bulgaricus* Lb-64, *L. gasseri* Lg-36, *B. breve* Bb-03, *B. animalis* sbsp. *lactis* Bi-07, *B. bifidum* Bb-06, *S. thermophilus* St-21 y *S. boulardii* DBVPG 6763) a una dosis combinada de los probióticos de 5×10^{10} UFC /cápsula, durante 12 semanas a 60 participantes con prediabetes y DM tipo 2 temprana, y en el cual se observó que en el grupo probiótico hubo un incremento significativo en las bacterias productoras de AGCC y en las cantidades de ácido butírico y plasmático, y observaron que el butirato y propionato se correlacionó negativamente con el índice de HOMA-IR, el colesterol LDL y las cantidades de LPS (Palacios, et al., 2020).

La administración de géneros productores de ácido láctico puede conllevar a la síntesis de AGCC gracias a la alimentación cruzada. Un ejemplo de ello, es que las cepas de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* producen ácido láctico y acetato a través de la fermentación de los carbohidratos, los cuales pueden ser utilizados por la especie *Faecalibacterium prausnitzii* que lo convierten en butirato, y es por medio de esta relación simbiótica, que puede haber un incremento en los niveles de butirato posterior al consumo de bacterias no butirógenas (Hampe & Roth, 2017). Este acontecimiento se observó en el estudio de Toeijing, et al. (2021) incorporado en el presente trabajo y en el cual, después de administrar una bacteria del ácido láctico existió un incremento en las bacterias productoras de AGCC entre ellos, *Faecalibacterium* y *Bacteroides*, así como un aumento de estos metabolitos microbianos.

La importancia de los AGCC en la DM tipo 2, se debe a que influyen en el metabolismo glucémico y energético. Se sabe que los AGCC (especialmente el butirato) se unen a los receptores acoplados a proteínas G (GPR) GPR41 ((receptor 3 de ácidos grasos libres; FFAR3) y GPR43 ((receptor 2 de ácidos grasos libres; FFAR2), los cuales se encuentran en el epitelio intestinal, en las células inmunitarias, el hígado, tejido adiposo y células endocrinas (islotos pancreáticos) (Allin, et al., 2015).

Dicha unión, conduce a diferentes efectos según las células afectadas; en las células inmunes se produce una reducción de la inflamación, en los adipocitos, se produce la liberación de la leptina y en las células L enteroendocrinas del intestino se produce un incremento del péptido YY, del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y 2 (GLP-2), este último produce efectos sobre la absorción de nutrientes, impide la secreción de jugo gástrico y la motilidad, además, reducen la apoptosis de las células de la mucosa intestinal y favorece el crecimiento de enterocitos (Allin, et al., 2015; Quintanilla & Zuñiga, 2010; Tao, et al., 2020; Wieërs, et al., 2020).

Sin embargo, el estudio de Sato, et al. (2017) incluido en la investigación, no presenta efectos beneficiosos en los niveles de AGCC después de la ingesta de probióticos y a diferencia de los otros dos estudios, no existen cambios a nivel glucémico. Se sabe que la concentración y proporción de AGCC sintetizados por bacterias, dependen de la composición de la microbiota intestinal, del número de microorganismos presentes, del tipo de fibra dietética disponible, de factores genéticos, etc., por lo que, es importante evaluar estos aspectos a la hora de analizar dicho efecto (Hampe & Roth, 2017).

Con respecto al estudio que midió los niveles de los ácidos biliares desconjugados posterior a la ingesta de probióticos, hubo un incremento de los mismos en el grupo probiótico, y en el grupo probiótico de dosis alta se observó una correlación positiva entre DCA e ISI. En un estudio, evaluaron el efecto del consumo de 6×10^9 UFC/d *L. rhamnosus* HN001 sobre la resistencia a la insulina, los ácidos biliares y el desarrollo de DMG en mujeres que se encuentran entre la semana 14 y 16 de gestación. Los autores encontraron una prevalencia significativamente menor de DMG en el grupo probiótico y una reducción significativa en los niveles de GPA frente al grupo placebo; además, encontraron niveles más bajos de ácidos biliares conjugados en ayunas en las mujeres del grupo probiótico. No obstante, no hubieron diferencias significativas en los niveles de insulina en ayunas y HOMA-IR en el grupo probiótico, sin embargo, los ácidos biliares conjugados se correlacionaron positivamente con los niveles de glucosa e insulina en ayunas (Chen, et al., 2021).

Las sales biliares que llegan al intestino grueso son transformadas a ácidos biliares secundarios, especialmente a ácido desoxicólico y ácido litodesoxicólico, que se relacionan con una mejora en la sensibilidad a la insulina, lo cual se logra gracias a la acción de la enzima hidrolasa de sal biliar (BSH) presente especialmente en especies bacterianas gram positivas, como: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Clostridia*, *Listeria* (Utzschneider, et al., 2016; Yao, et al., 2018).

Los mecanismos exactos por los que los ácidos biliares secundarios actúan en el equilibrio de la glucosa, no están completamente esclarecidos, pero puede estar relacionado con la activación del receptor acoplado a proteína G unido a membrana (TGR5) y el receptor nuclear farnesoide X (FXR), presente en el intestino, hígado y páncreas. La activación de TGR5 en el intestino, conlleva a la síntesis de GLP-1. En el íleon, la activación de FXR fomenta la síntesis del factor de crecimiento de fibroblastos 19. En el páncreas se ha visto que la activación de FXR participa en el transporte y la secreción de insulina, así como también, resguarda a los islotes pancreáticos de la lipotoxicidad. Por último, la activación de FXR en el hígado, puede mejorar la sensibilidad a la insulina (Utzschneider, et al., 2016).

Además, de acuerdo con Utzschneider, et al. (2016) una limitación de muchos estudios, incluyendo el de Mobini, et al. (2016), es que miden las concentraciones sérica de los ácidos biliares en ayunas, pues se ha visto que los niveles de ácidos biliares conjugados, incrementan posterior al consumo de alimentos.

Con respecto al efecto de los probióticos sobre la translocación de bacterias y endotoxinas desde el intestino a la circulación sistémica, de manera general, los estudios reportan una reducción de dicho acontecimiento en los pacientes diabéticos, lo cual es beneficioso debido a que se ha identificado, que el principal mecanismo implicado en niveles elevados de LPS en plasma, se relaciona directamente con el daño de la función de barrera intestinal y con alteraciones en la composición de la microbiota intestinal (Wieërs, et al., 2020). En una revisión sistemática de 24 estudios (20 en participantes con DM tipo 2, un estudio de cohorte mixta con DM tipo 1 y 2, y tres estudios con población prediabética), observaron posterior al análisis, que los probióticos pueden mejorar la permeabilidad intestinal de los pacientes con DM o con riesgo a padecerlo (Piper, et al., 2021).

Además, en al menos tres de los cuatro estudios que indican una disminución en la translocación de bacterias y LPS, hubo una mejoría en el control glucémico (GPA, insulina plasmática en ayunas e/o HOMA-IR). En un estudio realizado en ratas con DM tipo 2, se les administró *Lactobacillus paracasei* G15 y *Lactobacillus casei* Q14 durante seis semanas, posterior a este tiempo, se observó una mejora en el microambiente intestinal y por ende una microbiota más saludable, además se restableció el equilibrio del epitelio intestinal y la estructura de la mucosa, volviéndola más integral y con una mayor cantidad de células caliciformes capaces de producir moco, lo cual provocó a una mejora de la barrera intestinal y una reducción de la permeabilidad intestinal y de los niveles plasmáticos de LPS, que este último mostró una relación estrecha con la permeabilidad intestinal afectada; además hubo una reducción de las citocinas inflamatorias (IL-1 β e IL-8), lo que provocó una disminución del estado inflamatorio y una mejor función de los islotes β -pancreáticos, en la tolerancia a la glucosa y en los niveles de HbA1c (Tian, et al., 2016). Es importante recalcar, que ambas especies probióticas fueron empleadas por los estudios incluidos en el trabajo, los cuales muestran resultados positivos de los probióticos en la permeabilidad intestinal.

A pesar de que la ingesta de probióticos puede fortalecer la función de la barrera intestinal, aún no se logra comprender completamente el mecanismo por el cual se lleva a cabo dicha acción (Bermúdez, et al., 2012). Se ha visto que los probióticos favorecen el incremento de las proteínas de unión estrecha por medio de distintas funciones, tales como la síntesis de metabolitos como los AGCC los cuales modulan la expresión y montaje de proteínas de unión estrecha y a través de factores bioactivos secretados por los probióticos (polifosfatos, p40 y P75, la histamina, etc.) que activan diversas vías de señalización celular que afianzan las uniones estrechas y la barrera intestinal (Hampe & Roth, 2017; Rao & Samak, 2013).

Además, los probióticos también fortalecen las uniones estrechas de la barrera intestinal a través del sistema endocannabinoide. El receptor cannabinoide CB1 al ser activado por los

ligandos endocannabinoides N-araquidonoiletanolamina (AEA) y 2-araquidonoilglicerol (2-AG), produce una disminución en la síntesis de proteínas de unión estrecha y se ha visto que el aumento de bacterias productoras de LPS, favorece la síntesis de AEA y 2-AG; sin embargo, el consumo de probióticos capaces de degradar AEA y/o 2-AG en ácido araquidónico (AA), logran reducir la activación de los receptores CB1 (Hwang, et al., 2021: Jansma, et al., 2021).

En un estudio encontraron que el butirato es capaz de reducir las enzimas sintetizadoras de AEA y 2-AG, es decir fosfalipasa D específica de N-acil fosfatidiletanolamina (NAPE-PLD) y diacilglicerol lipasa (DAGL), así como de provocar un cambio significativo en la enzima degradadora de 2-AG, monoacilglicerol lipasa (MAGL). A partir de estos cambios, los autores indican que este AGCC puede ser capaz de influir en las cantidades de AEA y 2-AG (Hwang, et al., 2021).

Los probióticos también fortalecen la función de la barrera intestinal al impedir la interrupción de las uniones estrechas por elementos dañinos, como la infección de patógenos. Diversas cepas probióticas de los géneros *Lactobaccillus* y *Bifidobacterium*, pueden obstaculizar la adhesión de los patógenos al epitelio intestinal; esto lo logran a través de la competencia por espacio y nutrientes, así como por la síntesis de bacteriocinas (Rao & Samak, 2013).

Otros de los efectos que producen los probióticos para fortalecer la barrera intestinal: participan en la secreción de moco, modifican la expresión de péptido antimicrobianos de las células del huésped (defensina y catelicidina), aumenta los niveles de sIgA, disminuye el pH intestinal a través del ácido láctico y los AGCC; además, los probióticos regulan el comienzo de la apoptosis de las células epiteliales causada por factores dañinos y los AGCC promueven la proliferación y diferenciación de las células epiteliales del colon, y poseen un

efecto trófico sobre la mucosa, que incrementa el tamaño de las vellosidades, la profundidad de las criptas y conlleva a una capa mucosa más gruesa en el tejido intestinal (Moludi, et al., 2020; Ohland & MacNaughton, 2010).

5.1.4 Control glucémico

Con respecto al efecto de los probióticos sobre el control glucémico, se encuentran discrepancias entre los estudios que evalúan los parámetros bioquímicos asociados al control glucémico, sin embargo, se observa de manera general, que en la mayoría de los estudios hay una reducción significativa en los niveles de HbA1c, glucosa plasmática en ayunas, insulina plasmática en ayunas y en HOMA-IR, y un aumento significativo en los dos estudios que evaluaron QUICKI e ISI.

En un metanálisis que evalúa los efectos de los probióticos sobre el control glucémico en pacientes con DM y factores de riesgo, se incluyen 11 estudios, que posterior al análisis se observa una reducción en los niveles de GPA y HbA1c, pero no en los de la insulina plasmática en ayunas y HOMA-IR; sin embargo, al analizarlo por subgrupos, se observa que en el grupo de diabéticos, disminuyen significativamente los niveles de GPA, HbA1c, insulina plasmática en ayunas y HOMA-IR, y no en los participantes con factores de riesgo de DM; lo que sugiere que el efecto de los probióticos en el control glucémico es mayor en personas con DM (Sun & Buys, 2016).

Además, uno de los parámetros bioquímicos en los que se observa un mayor impacto después de la intervención probiótica, corresponden a los índices de resistencia/sensibilidad a la insulina; es decir HOMA-IR, QUICKI e ISI.

En una revisión sistemática, se analizan los efectos de los probióticos sobre la regulación de la sensibilidad a la insulina en animales y personas. En los 27 estudios hechos en animales, la administración de probióticos produjo modificaciones positivas y significativas en la

sensibilidad de la insulina, y en los siete ensayos clínicos, solo cinco exhibieron efectos beneficiosos en los valores de resistencia a la insulina (Salles, et al., 2020). Estos últimos datos son similares a los de la presente tesis, ya que presentan la misma cantidad de estudios que evalúan la resistencia/sensibilidad a la insulina y el mismo número que reporta mejoras significativas.

La mejora de la sensibilidad/resistencia a la insulina, puede conllevar a disminuciones en los niveles de GPA, HbA1c e insulina plasmática en ayunas (Tao, et al., 2020). En el caso del presente trabajo se observó de manera general, que al comparar estos parámetros con los de la resistencia/sensibilidad a la insulina, la reducción de HOMA-IR y/o aumento de QUICKI e ISI, se acompaña con reducciones en los niveles de GPA e insulina plasmática en ayunas, pero los niveles de HbA1c usualmente no presentan este mismo comportamiento, más bien, en los estudios de Mobini, et al. (2016) y Khalili, et al. (2019), los niveles de este parámetro bioquímico no cambio significativamente, y en los estudios de Hsieh, et al. (2018) y Tonucci et al. (2015), la reducción de HbA1c no se acompaña de reducciones en el valor de HOMA-IR.

En un metanálisis con 15 estudios, evalúan el efecto de los probióticos en la DM tipo 2 a partir de parámetros bioquímicos, en el cual existe una disminución significativa en los niveles de HbA1c ($p=0.02$), GPA ($p=0.003$) y HOMA-IR ($p<0.00001$). De acuerdo con los autores, la mayor reducción de GPA que en HbA1c, puede deberse al valor desconocido del parámetro GPP, ya que a pesar de que tanto GPA como GPP determinan el nivel de HbA1c, el valor de GPP influye en mayor medida en este parámetro bioquímico (Tao, et al., 2020). Al igual que este metanálisis, GPP no se incluye en ninguno de los estudios incorporados en la tesis, el cual puede ser importante para brindar información más concisa sobre el efecto de los probióticos en el control glucémico.

Además, como se mencionó en el capítulo II, se requieren entre dos y tres meses para conocer el valor real de HbA1c; sin embargo de los estudios en los que no se presenta un cambio en este parámetro, el de menor duración fue de ochos semanas y los otros duraron 12 y 16 semanas, por lo que, se debe de considerar si el factor tiempo influyó realmente en los niveles de HbA1c de estos estudios (especialmente en el ensayo de ocho semanas), o si se debe a otro factor.

Por otra parte, en algunos estudios no se observan cambios en los niveles de GPA e insulina plasmática en ayunas tras la intervención probiótica, lo cual se puede relacionar con lo expuesto en el artículo de revisión de Estrada, et al. (2019), quienes mencionan que la razón por la cual algunos estudios no reporten efectos positivos tras el consumo de probióticos en los niveles de glucosa e insulina plasmática en ayunas, puede deberse a factores influyentes, tales como: ejercicio, el lapso de tiempo de la última comida, hipoglucemiantes de acción rápida, etc.

Además, la duración de la intervención probiótica también puede afectar los resultados finales. Dicha información se relaciona con el estudio elaborado por Firouzi, et al. (2017) en el cual se observa una reducción en los niveles de insulina plasmática en ayunas de pacientes con DM tipo 2 después del consumo de probióticos (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus lactis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum* y *Bifidobacterium infantis*, cada una a 10^{10} UFC); sin embargo, los autores informan que en la semana seis de estudio no se presentaron cambios en los niveles de insulina, pero sí después de la semana 12. La ausencia de cambios significativos en el valor de GPA e insulina plasmática en ayunas en el estudio de Tonucci, et al. (2015), el cual tuvo una duración de seis semanas, puede que esté asociado al lapso de tiempo de intervención del mismo.

Además, es importante recordar que el resultado de HOMA-IR se obtiene a través de los niveles de GPA e insulina plasmática en ayunas, por lo que, si estos últimos se ven afectados por uno o varios factores, el valor de HOMA-IR también lo hará, como se evidenció en los estudios de Tonucci, et al. (2015), y Hsieh, et al. (2018).

Es importante mencionar que aún no existe información suficientemente sólida que confirme los mecanismos por los cuales los probióticos desarrollan sus efectos beneficios sobre los indicadores glucémicos, pero pueden estar asociados con la inmunomodulación (Kocsis, et al., 2020; Gomes, et al., 2014).

Se ha observado que ciertas cepas probióticas de las especies *L. rhamnosus*, *L. casei*, *B. animalis*, *L. johnsonii*, *B. lactis*, *S. cerevisiae*, modulan positivamente la expresión de genes implicados en la respuesta antiinflamatoria y regulan negativamente la expresión de genes proinflamatorios que están involucradas en las vías de señalización inflamatoria (Sun, et al., 2020). La reducción de los niveles de citocinas proinflamatorias como consecuencia de efectos inmunomoduladores de los probióticos y la disminución de la translocación de microorganismos y compuestos microbianos como LPS, puede influir positivamente en la resistencia a la insulina de los pacientes con DM tipo 2 (Andreasen, et al., 2010).

En un ECA doble ciego, los autores evalúan el efecto de un probiótico de múltiples cepas ("Symbiter", compuesto de 14 bacterias probióticas pertenecientes a los géneros: *Lactobacillus* + *Lactococcus* [6×10^{10} UFC/g], *Bifidobacterium* [1×10^{10} UFC/g], *Propionibacterium* [3×10^{10} UFC/g] y *Acetobacter* [1×10^6 UFC/g]), durante ocho semanas sobre la resistencia a la insulina en pacientes con DM tipo 2. Se observa una reducción significativa en los parámetros bioquímicos HOMA-IR y citocinas inflamatorias (TNF- α , IL-1 β e IL-6) en el grupo probiótico, además en el grupo de respondedores (n=22 pacientes

con reducción en HOMA-IR) se presenta una reducción significativa en HbA1c frente a los no respondedores (Kobyliak, et al., 2018).

Sin embargo, existe evidencia científica la cual no muestra estos mismos resultados, tal es el caso de ensayo de Andreasen, et al. (2010), quienes observan que después de cuatro semanas de consumo de *Lactobacillus acidophilus* NCFM, hubo un efecto positivo sobre la sensibilidad a la insulina, sin embargo no se presentaron cambios en los marcadores inflamatorios (TNF, IL-6, IL-1 y proteína C reactiva). Los autores indican que estos resultados pueden estar relacionados con el tipo de cepa que utilizaron y que los efectos beneficiosos de los probióticos sobre la resistencia a la insulina, pueden estar asociados con mecanismos dependientes e independientes de la inflamación (Andreasen, et al., 2010).

Por otra parte, GLP-1 también modula la homeostasis de la glucosa a través de la secreción de insulina dependiente de glucosa por medio de la estimulación de las células β -pancreáticas y la reducción de las concentraciones plasmáticas de glucagón que se encuentra aumentado en los pacientes con DM tipo 2 (Quintanilla & Zuñiga, 2010; Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud, 2018). Además, la evidencia científica indica que la estimulación del receptor GLP-1 favorece el incremento de células β -pancreáticas y reduce la apoptosis de las mismas, generando así, un aumento de la masa de células B (Quintanilla & Zuñiga, 2010). También, GLP-1 junto a PYY, afectan el tracto gastrointestinal a través de la inhibición de la secreción de jugo gástrico y de la peristalsis gástrica e intestinal lo que conduce a un aumento del tiempo de vaciado gástrico; así como también actúan sobre el hipotálamo incrementando la sensación de saciedad y apetito, lo que conllevan a una reducción en la ingesta, que puede reducir los niveles de GPA, el peso corporal y otros parámetros asociados a la DM tipo 2 (Tao, et al., 2020).

En un metanálisis realizado por Zhang, et al. (2016), en el que evalúan el efecto de los probióticos en el metabolismo glucémico de pacientes con DM tipo 2, hubo una reducción significativa en las concentraciones de insulina plasmática en ayunas después del consumo de probióticos; ellos mencionan que es probable que la acción de los probióticos para potenciar la liberación de insulina, se base en el consumo de alimentos, es decir, puede que los probióticos potencien la liberación de insulina posprandial, pero no produzcan efectos sobre la producción de insulina en ayunas o como se mencionó anteriormente, que se reduzcan como consecuencia de una menor resistencia a la insulina; lo cual puede estar relacionado con la acción de GLP-1 que como ya se describió, contribuye a la liberación dependiente de glucosa y cuya evaluación de este indicador puede ampliar el panorama de la acción de los probióticos en la DM tipo 2.

Además de los aspectos anteriormente mencionados, los probióticos pueden ejercer efectos positivos en el control glucémico a través de la mejora del estrés oxidativo, pues se ha demostrado que es frecuente en pacientes con DM y el cual favorece la resistencia a la insulina, compromete la secreción de insulina y se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar complicaciones vasculares; además, las personas que padecen DM, poseen una reducción en la capacidad antioxidante (de la Vega, et al., 2013; Ohland & MacNaughton, 2010).

Diversos estudios mencionan que ciertos probióticos del ácido láctico (BAL) como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* pueden incrementar la actividad antioxidante o influir positivamente sobre el estrés oxidativo circulatorio y así proteger a las células del daño oxidativo, sin embargo los mecanismos por medio de los cuales los probióticos de BAL actúan frente al estrés oxidativo, no se comprende a cabalidad (Feng & Wang, 2020). No obstante, se ha establecido que los probióticos del BAL llevan a cabo este suceso, por medio de la eliminación de especies reactivas de oxígeno (ROS), la quelación de metales (Fe^{2+} y

Cu²⁺), el incremento de enzimas antioxidantes (LAB producen enzimas antioxidantes, inducen la actividad de enzimas antioxidantes propias del individuo y también influyen sobre las enzimas productoras de ROS) y la modulación de la microbiota intestinal. Además, los probióticos BAL producen moléculas antioxidantes, como: Exopolisacarido (EPS), carotenoides, ácido ferúlico e histamina (Feng & Wang, 2020).

En un metanálisis que evalúa 13 estudios con el fin de conocer la eficacia del consumo de probióticos en el estrés oxidativo y en la DM tipo 2, los autores encontraron una mejora significativa en los niveles de GPA, en el estado antioxidante total, glutatión total (GSH) y malondialdehído (MDA); según los autores de este metanálisis, debido a la elevada calidad de los ECA seleccionados, concluyen que la microbiota intestinal puede producir efectos positivos en la DM tipo 2, a través de la regulación de los biomarcadores del estrés oxidativo y se podría llegar a considerar a los probióticos como parte del tratamiento de la DM tipo 2 (Ardeshirlarijani, et al., 2019).

CAPÍTULO VI
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

A continuación, se exponen las conclusiones y recomendaciones de la presente investigación

6.1.1 Conclusiones

De acuerdo con la presente investigación, el consumo de probióticos sí produce efectos beneficiosos en la salud de las personas con DM tipo 2, pues se observan cambios positivos en la composición y/o diversidad de la microbiota intestinal y en las funciones que esta realiza; además, la intervención probiótica también produce efectos positivos en el control glucémico de personas que padecen la enfermedad. Sin embargo, debido a que este es un tema muy poco estudiado en el cual todavía no se comprende con exactitud los efectos y los mecanismos que estos ejercen, y ya que algunos de los estudios no reportaron cambios significativos y/o positivos en torno a la enfermedad, aún no se puede afirmar con certeza un total beneficio a los probióticos en el control de la DM tipo 2, por lo que se requieren más estudios que permitan elaborar conclusiones más sólidas.

Con respecto al perfil sociodemográfico, la gran mayoría de los estudios se realizan en el continente asiático, que puede limitar que se extrapolen los resultados a pacientes que residan en otras partes del mundo. A pesar de que dos estudios no brindaron información acerca del sexo de los participantes, el más representativo entre los estudios fue el masculino, que es el sexo que posee una mayor prevalencia de desarrollar la enfermedad. De acuerdo con la edad de los participantes, esta oscila entre los 20 a 85 años, sin embargo, la mayoría de los estudios incluyeron participantes de 30 años o más y permiten la participación de personas mayores de 60 años, lo cual puede estar asociado con que la enfermedad suele presentarse con mayor frecuencia en edades avanzadas.

El tipo y dosis de los probióticos que se emplean en los estudios son muy diversos, sin embargo la mayoría de las bacterias pertenecen a los géneros *Lactobacillus* y

Bifidobacterium, los cuales se emplean ampliamente en estudios similares al tema, debido a que cuentan con propiedades antidiabéticas, además, la especie más repetida en los estudios es *L. acidophilus*, que también posee efectos antidiabéticos. En cuanto a la dosis, esta es específica de la cepa, sin embargo es complicado comparar los estudios debido a que no todos los ensayos presentan la misma unidad de medida; no obstante, la unidad de medida y la dosis más empleada por los estudios fue de 10^9 UFC/d y tanto a dosis altas como bajas, se presenciaron efectos positivos. Sin embargo, aún no se ha confirmado un tipo de cepa y de dosis específica que produzca beneficiosos en la diabetes.

Con respecto a la microbiota intestinal de los participantes posterior al consumo de probióticos, se observan aumentos de las bacterias administradas y en algunos estudios incrementos de otros microorganismos beneficiosos. En cuanto a las funciones, se observa una disminución en la translocación de bacterias intestinales y en los niveles de endotoxinas plasmáticas, un incremento de ácidos biliares secundarios como DCA, y en dos estudios, hubo un incremento de al menos un AGCC. Estos cambios pueden conllevar a resultados beneficiosos para la salud del consumidor tales como: síntesis de incretinas, fortalecimiento de la barrera intestinal, reducción de la inflamación sistémica, etc.

Con lo que respecta al control glucémico de los participantes diabéticos después de la intervención probiótica, los resultados son muy diversos, pero de manera general, existen mejoras en los niveles de HbA1c, GPA, insulina plasmática en ayunas y en índices de Resistencia/Sensibilidad a la insulina; estas modificaciones pueden estar asociados con un menor grado de inflamación, la acción de GLP-1 y reducción del estrés oxidativo, que están vinculados con el consumo de probióticos. Estos resultados pueden ser positivos, ya que un mayor control glucémico se relaciona con un menor riesgo de desarrollar complicaciones o de que estas se agudicen, así como de una mayor calidad y esperanza de vida en las personas con DM tipo 2.

6.1.2 Recomendaciones

- Llevar a cabo más estudios sobre la influencia de la microbiota intestinal en la DM tipo 2, para así tener un mayor conocimiento sobre su relación.
- Elaborar más estudios en humanos e investigaciones en general, que evalúen el impacto que generan los probióticos en la microbiota intestinal, el control glucémico y demás indicadores relacionados con DM tipo 2, que permitan comprender mejor los mecanismos por los que los probióticos actúan y los efectos que estos generan, ya que este es un tema muy resiente y aún existen muchas incógnitas sobre el tema que limitan su total entendimiento.
- Estudiar los efectos que poseen diferentes tipos de cepas a nivel individual para determinar cuales de ellas poseen propiedades antidiabéticas.
- Ejecutar más estudios que incluyan el tipo de cepa, la dosis con su respectiva unidad de medida y la duración de la intervención en pacientes con DM tipo 2, para así tener una idea más concisa sobre las características que los probióticos deben de poseer para producir un efecto positivo en la DM tipo 2.
- Desarrollar estudios que empleen pruebas no solamente en ayunas, sino también después del consumo de alimentos, tales como: la glucosa plasmática posprandial, insulina posprandial y los niveles de ácidos biliares secundarios en sangre, esto con el fin de obtener información valiosa no evaluada en los estudios de la presente investigación, que permita comprender mejor los efectos de los probióticos en diabéticos tipo 2.
- Realizar más estudios sobre el tema con poblaciones de diferentes países y/o regiones del mundo, con el fin de comparar si se obtienen los mismos resultados a los de otras zonas geográficas.

BIBLIOGRAFÍA

- Aguirre J. (2014) Education, income, exercise and probiotics consumption: a Latin American case, Costa Rica, 2013. *Journal of probiotics & health*, 2(1).
<https://www.longdom.org/open-access/education-income-exercise-and-probiotics-consumption-a-latin-american-case-costa-rica-2329-8901.1000116.pdf>
- Allin, K., Nielsen T. & Oluf, P. (2015) Mechanisms in endocrinology: gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. *European Society of Endocrinology*, 172 (4)
<https://doi.org/10.1530/EJE-14-0874>
- Almeda-Valdés, P., Bello-Chavolla, O., Caballeros-Barragán, C., Gómez-Velasco, D., Viveros-Ruiz, T., Vargas-Vázquez, A. y Aguilar-Salinas, C. (2018) Índices para la evaluación de la resistencia a la insulina en individuos mexicanos sin diabetes. *Gaceta Médica de México*, 154 (2), S50-S55. DOI: 10.24875 / gmm.18004578
- American Diabetes Association (2003). Gestational diabetes mellitus. *Diabetes care*, 26 (1), S103–S105. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.2007.s103>
- American Diabetes Association (2021) Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*, 44 (1). https://care.diabetesjournals.org/content/44/Supplement_1/cover-expansion
- Andoh A. (2016). Physiological Role of Gut Microbiota for Maintaining Human Health. *Digestion*, 93(3), 176–181. <https://doi.org/10.1159/000444066>
- Andreasen, A., Larsen, N., Pedersen-Skovsgaard, T., Berg, R., Moller, K., Svendsen, K., Jakobsen & Pedersen, B. (2010) Effects of *Lactobacillus acidophilus* NCFM on insulin sensitivity and the systemic inflammatory response in human subjects. *British Journal of Nutrition*, 104 (12), 1831-1838. [https://doi.org/10.1017 / S0007114510002874](https://doi.org/10.1017/S0007114510002874)

- Ardeshirlarijani, E., Tabatabaei-Malazy, O., Mohseni, S., Qorbani, M., Larijani, B & Jalili, R. (2019) Effect of probiotics supplementation on glucose and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *Daru journal of pharmaceutical sciences*, 27 (2), 827-837. <https://doi.org/10.1007/s40199-019-00302-2>
- Asociación Latinoamericana de Diabetes (2019) *Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia edición 2019*. PERMANYER. https://revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf
- Bäckhed F. (2011) Programming of host metabolism by the gut microbiota. *Annals of nutrition & metabolism*, 58 (2), 44-52. <https://doi.org/10.1159/000328042>
- Balakumar, M., Prabhu, D., Sathishkumar, C., Prabu, P., Rokana, N., Kumar, R., Raghavan, S., Soundarajan, A., Grover, S., Batish, K., Mohan, V. & Balasubramanyam, M. (2016) Improvement in glucose tolerance and insulin sensitivity by probiotic strains of Indian gut origin in high-fat-diet-fed C57BL/6J mice. 57, 279-295. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1317-7>
- Basu S., Yoffe P., Hills N. & Lustig R. (2013) The relationship of sugar to population-level diabetes prevalence: an econometric analysis of repeated cross-sectional data. *PLOS ONE*, 8(2), e57873. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057873>
- Benítez, A., Benítez, G., Barriocanal, L., Bueno, E., Caballero, A., Cañete, F., Jiménez, J., Logwin, S., Menoni, C., Palacios, M., Valinotti, E. y Veja, R. (2015) Importancia del control glucémico posprandial en el paciente con diabetes mellitus tipo 2. *ANALES de la Facultad de Ciencias Médicas*, 48 (1), 83-100. [https://doi.org/10.18004/anales/2015.048\(01\)83-100](https://doi.org/10.18004/anales/2015.048(01)83-100)

- Berry, D., Stecher, B., Schintlmeister, A., Reichert, J., Brugiroux, S., Wild, B., Wanek, W., Richter, A., Rauch, I., Decker, T., Loy, A., & Wagner, M. (2013). Host-compound foraging by intestinal microbiota revealed by single-cell stable isotope probing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *110*(12), 4720–4725. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219247110>
- Biagi, E., Nylund, L., Candela, M., Ostan, R., Bucci, L., Pini, E., Nikkila, J., Monti, D., Satokari, R., Franceschi, C., Brigidi, P., & De Vos, W. (2010). Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *Plos one*, *5*(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010667>
- Blandino, G., Inturri, R., Lazzara, F., Di Rosa, M., & Malaguarnera, L. (2016). Impact of gut microbiota on diabetes mellitus. *Diabetes & metabolism*, *42*(5), 303–315. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.04.004>
- Blaschitz, C., & Raffatellu, M. (2010). Th17 cytokines and the gut mucosal barrier. *Journal of clinical immunology*, *30*(2), 196–203. <https://doi.org/10.1007/s10875-010-9368-7>
- Blaut, M., & Clavel, T. (2007). Metabolic diversity of the intestinal microbiota: implications for health and disease. *The Journal of nutrition*, *137*, 751S–755S. <https://doi.org/10.1093/jn/137.3.751S>
- Blum, S., Reniero, R., Schiffrin, E., Crittenden, R., Mattila-Sandholm, T., Ouwehand, AC., Salminen, S., von Wright, A., Saarela, M., Saxelin, M., Collins, K. & Morelli, L. (1999) Adhesión studies for probiotics: need for validation and refinement. *Trends in food science & technology*, *10* (12), 405-410. [https://doi.org/10.1016/S0924-2244\(00\)00028-5](https://doi.org/10.1016/S0924-2244(00)00028-5)

- Bordalo Tonucci, L., Dos Santos, K. M., De Luces Fortes Ferreira, C. L., Ribeiro, S. M., De Oliveira, L. L., & Martino, H. S. (2017). Gut microbiota and probiotics: Focus on diabetes mellitus. *Critical reviews in food science and nutrition*, 57(11), 2296–2309. <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.934438>
- Boulangé, C., Neves, A., Chilloux, J., Nicholson, J., & Dumas, M. (2016). Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome medicine*, 8(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0303-2>
- Boyle, R., Robins-Browne, R., & Tang, M. (2006). Probiotic use in clinical practice: what are the risks?. *The American journal of clinical nutrition*, 83(6), 1256–1447. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.6.1256>
- Bracho, M., Stepenka, V., Sindas, M., Rivas, Y., Bozo, M. y Duran, A. (2015) Hemoglobina glucosilada o hemoglobina glicada ¿Cuál de las dos?. *Revista Multidisciplinaria del Consejo de Investigación de Oriente*, 27 (4) 521-529. <https://www.redalyc.org/pdf/4277/427744808002.pdf>
- Brito, A., Bustillo, C., Acosta, M. & Zaila, E. (2002) Algunos parámetro de control glucémico en el paciente diabético: ventajas y limitaciones. *Gaceta Médica Espirituana*, 4 (4). <http://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/1366/1530>
- Brown, J. & Hazen, S. (2015) The gut microbial endocrine organ: bacterially derived signals driving cardiometabolic diseases. *Annual review of medicine*, 66, 343–359. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-060513-093205>
- Brun, P., Castagliuolo I., Di Leo, V., Buda, A., Pinzani, M., Palù, G & Martines, D. (2007) Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis

of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastrointestinal and liver physiology*, 292 (2), G518-G525. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00024.2006>

Brunser, O., Gotteland M., Cruchet, S., Figueroa, G., Garrido, D. & Steenhout, P. (2006) Effect of a milk formula with prebiotics on the intestinal microbiota of infants after an antibiotic treatment. *Pediatric Research*, 59, 451-456.
<https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000198773.40937.61>

Cai, D., Yuan, M., Frantz, D. F., Melendez, P. A., Hansen, L., Lee, J., & Shoelson, S. E. (2005). Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nature medicine*, 11(2), 183–190.
<https://doi.org/10.1038/nm1166>

Caja Costarricense del Seguro Social (2011) *Vigilancia de los factores de riesgo cardiovascular*. <https://www.binasss.sa.cr/informesdegestion/vigilancia.pdf>

Caja Costarricense del Seguro Social (2016) *Vigilancia de los factores de riesgo cardiovascular: Segunda encuesta, 2014*. Editorial EDNASSS.
<https://www.binasss.sa.cr/informesdegestion/encuesta2014.pdf>

Caja Costarricense del Seguro Social (2017) *Manual de procedimiento multidisciplinario para la atención y enseñanza de las enfermedades crónicas no transmisibles*
Versión: 01. Editorial EDNASSS.
<https://repositorio.binasss.sa.cr/repositorio/handle/20.500.11764/659>

Caja Costarricense del Seguro Social (2020) *Guía para la atención de la persona con diabetes mellitus tipo 2*. Editorial EDNASSS.
<https://repositorio.binasss.sa.cr/repositorio/bitstream/handle/20.500.11764/3487/Gu%C3%ADaDM.pdf?sequence=5&isAllowed=y>

- Cani, P., Amar, J., Iglesias, M., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., Neyrinck, A., Fava, F., Tuohy, K., Chabo, C., Waget, A., Delmée, E., Cousin, B., Sulpice, T., Chamontin, B., Ferrières, J., Tanti, J., Gibson, G., Casteilla, L.,... Burcelin, R. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 56(7), 1761–1772. <https://doi.org/10.2337/db06-1491>
- Cani, P., & Delzenne, N. (2007). Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 10(6), 729–734. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3282efdebb>
- Cani, P., Osto, M., Geurts, L., & Everard, A. (2012). Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut microbes*, 3(4), 279–288. <https://doi.org/10.4161/gmic.19625>
- Cani, P., Possemiers, S., Van de Wiele, T., Guiot, Y., Everard, A., Rottier, O., Geurts, L., Naslain, D., Neyrinck, A., Lambert, D., Muccioli, G., & Delzenne, N. (2009). Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut*, 58(8), 1091–1103. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.165886>
- Caricilli, A., & Saad, M. (2013). The role of gut microbiota on insulin resistance. *Nutrients*, 5(3), 829–851. <https://doi.org/10.3390/nu5030829>
- Cario, E., Gerken, G., & Podolsky, D. K. (2007). Toll-like receptor 2 controls mucosal inflammation by regulating epithelial barrier function. *Gastroenterology*, 132(4), 1359–1374. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.02.056>
- Castillo-Baltazar, J., Martínez-Pérez, A., Espinosa-Raya, J., Cuatecontzi-Flores, H. y Gómez-Pliego, R. (2019) Bacterias lácticas con actividad probiótica aisladas de la microbiota del gorgojo chino y su uso en la elaboración de alimentos nutracéuticos.

Investigación y desarrollo en ciencia y tecnología de alimentos, 4.

<http://www.fcb.uanl.mx/IDCyTA/files/volume4/4/4/69.pdf>

- Chang, C. J., Lin, T. L., Tsai, Y. L., Wu, T. R., Lai, W. F., Lu, C. C., & Lai, H. C. (2019). Next generation probiotics in disease amelioration. *Journal of food and drug analysis*, 27(3), 615–622. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.12.011>
- Chen, Y., Ludescher, R., & Montville, T. (1997). Electrostatic interactions, but not the YGNGV consensus motif, govern the binding of pediocin PA-1 and its fragments to phospholipid vesicles. *Applied and environmental microbiology*, 63(12), 4770–4777. <https://doi.org/10.1128/AEM.63.12.4770-4777.1997>
- Chen, Y., Lu, J., Wickens, K., Stanley, T., Maude, R., Stone, P., Barthow, Crane, J., Mitchel, E., Merien, F., Murphy, R. (2021) Effect of *Lactobacillus rhamnosus* probiotic in early pregnancy on plasma conjugated bile acids in a randomized controlled trial. *Nutrients*, 13 (1). <https://doi.org/10.3390/nu13010209>
- Ciesielska, A., Matyjek, M., & Kwiatkowska, K. (2021). TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling. *Cellular and molecular life sciences*, 78(4), 1233–1261. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03656-y>
- Cifuentes, G. (2018) *Aislamiento, identificación y caracterización de nuevos probióticos con propiedades funcionales para su aplicación en alimentación*, [Tesis de doctorado, Universidad Autónoma de Barcelona]. Dipòsit digital de documents de la UAB- Universitat Autònoma de Barcelona. <https://ddd.uab.cat/record/202147>
- Clemente, J., Ursell, L., Parfrey, L. & Knight R. (2012) The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*, 148(6), 1258–1270. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.035>

- Contreras, P., Bernal, Y. y Vigil, P. (2020) Usando la curva de tolerancia a la glucosa para calcular el porcentaje relativo de sensibilidad insulínica y el porcentaje relativo de función beta insular. *Revista médica de Chile*, 148, 436-443. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872020000400436>.
- Cook, M., Tzortzis, G., Charalampopoulos, D., Khutoryanskiy, V. (2012) Microencapsulation of probiotics for gastrointestinal delivery. *Journal of controlled release*, 162 (1), 56-67. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.06.003>
- Collins, M., Lawson, P., Willems, A., Cordoba, J., Fernandez-Garayzabal, J., Garcia, P., Cai, J., Hippe, H., & Farrow, J. (1994). The phylogeny of the genus *Clostridium*: proposal of five new genera and eleven new species combinations. *International journal of systematic bacteriology*, 44(4), 812–826. <https://doi.org/10.1099/00207713-44-4-812>
- Cubero C. y Rojas L. (2017) Comportamiento de la diabetes mellitus en Costa Rica. *Horizonte sanitario*, 16 (3). <https://doi.org/10.19136/hs.a16n3.1871>
- de la Vega-Monroy, M. & Fernández-Mejía, C. (2013) Oxidative stress in diabetes mellitus and the role of vitamins with antioxidant actions. Morales-Gonzalez, J. (Ed.) Oxidative stress and chronic degenerative diseases – a role for antioxidants. *IntechOpen*. <https://www.intechopen.com/chapters/39159>
- de Moreno, A., & LeBlanc, J. (2014). Effect of probiotic administration on the intestinal microbiota, current knowledge and potential applications. *World journal of gastroenterology*, 20(44), 16518–16528. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i44.16518>
- de Vos, W. & de Vos, E. (2012) Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation. *Nutrition reviews*, 70 (Suppl 1), S45–S56. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00505.x>

- DeFronzo, R. A., Tobin, J. D., & Andres, R. (1979). Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *The American journal of physiology*, 237(3), E214–E223. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214>
- Delzenne, N., Cani, P., Everard, A., Neyrinck, A., & Bindels, L. (2015) Gut microorganisms as promising targets for the management of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 58(10), 2206–2217. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3712-7>
- Derrien, M., & van Hylckama Vlieg, J. (2015) Fate, activity, and impact of ingested bacteria within the human gut microbiota. *Trends in microbiology*, 23(6), 354–366. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2015.03.002>
- Dubos, R., Schaedler, R., Costello, R., Hoet, P. (1965) Indigenous, normal, and autochthonous flora of the gastrointestinal tract. *The Journal of experimental medicine*, 122(1), 67–76. <https://doi.org/10.1084/jem.122.1.67>
- Estrada-Riega, I., Vizzuett-Cienfuegos, K., Cruz-Vidaños, J., Ortega-Pérez, A., García-Domínguez, R. y Garduño-Alanís, A. (2019) Uso de probióticos para el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Revista del Hospital Juárez de México*, 86 (4), 202-205.
- Evenepoel P., Meijers B., Bammens B. & Verbeke K. (2009) Uremic toxins originating from colonic microbial metabolism. *Kidney international supplement*, 76 (114), S12-S19. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.402>
- Everard A. & Cani P. (2013) Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best practice & research clinical gastroenterology*, 27 (1), 73-83. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2013.03.007>

- Ewe, J., Wan-Abdullah, W., & Liong, M. (2010). Viability and growth characteristics of *Lactobacillus* in soymilk supplemented with B-vitamins. *International journal of food sciences and nutrition*, 61(1), 87–107.
<https://doi.org/10.3109/09637480903334163>
- Farías M., Silva C. y Rozowski J. (2011) Microbiota intestinal: rol en obesidad. *Revista chilena de nutrición*, 38 (2), 228-233. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182011000200013>
- Feng, T. & Wang, J. (2020) Oxidative stress tolerance and antioxidant capacity of lactic acid bacteria as probiotic: a systematic review. *Gut microbes*, 12 (1).
<https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1801944>
- Fijan, S. (2014) Microorganisms with claimed probiotic properties: an overview of recent literature. *Environmental research and public health*, 11 (5), 4745-4767.
<https://doi.org/10.3390/ijerph110504745>
- Firouzi, S., Majid, H., Ismail, A., Kamaruddin, N. & Barakatun, M. (2017) Effect of multi-strain probiotics (multi-strain microbial cell preparation) on glycemic control and other diabetes-related outcomes in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *European Journal of Nutrition*, 56, 1535-1550.
<https://doi.org/10.1007/s00394-016-1199-8>
- Fitzgerald, K., & Kagan, J. (2020). Toll-like Receptors and the Control of Immunity. *Cell*, 180(6), 1044–1066. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.041>
- Fleishman C. (2017) *Probiotics sweeten outcomes for type 2 diabetes*. International Probiotics Association. <https://internationalprobiotics.org/probiotics-sweeten-outcomes-for-type-2-diabetics/>

Flores, K., Quiñonez, K., Flores, D. & Cárdenas, C. (2020) Utilidad de hemoglobina glicosilada en diabetes tipo 2. *Reciamuc*, 118-126. [https://doi.org/10.26820/reciamuc/4.\(3\).julio.2020.118-126](https://doi.org/10.26820/reciamuc/4.(3).julio.2020.118-126)

Food and Agriculture Organization of the United Nations & World Health Organization (2002) 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. https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf

Food Processing (2008) Modest growth for probiotic ingredients. <https://www.foodprocessing.com/articles/2008/383/>

Franch, J. y de Pablo, L. (2016) Alteraciones metabólicas como origen de la diabetes tipo 2 en población joven. *Revista de estudios de juventud*, (112). http://www.injuve.es/sites/default/files/revista112_3.pdf

Fukiya, S., Arata, M., Kawashima, H., Yoshida, D., Kaneko, M., Minamida, K., Watanabe, J., Ogura, Y., Uchida, K., Itoh, K., Wada, M., Ito, S., & Yokota, A. (2009). Conversion of cholic acid and chenodeoxycholic acid into their 7-oxo derivatives by *Bacteroides intestinalis* AM-1 isolated from human feces. *FEMS microbiology letters*, 293(2), 263–270. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2009.01531.x>

Fundación Iberoamérica de Nutrición & Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (2012) *Grasas y ácidos grasos en nutrición humana: Consulta de expertos*. <http://www.fao.org/3/i1953s/i1953s.pdf>

Furet, J., Kong, L., Tap, J., Poitou, C., Basdevant, A., Bouillot, J., Mariat, D., Corthier, G., Doré, J., Henegar, C., Rizkalla, S., & Clément, K. (2010). Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with

metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*, 59(12), 3049–3057.

<https://doi.org/10.2337/db10-0253>

Gaggia, F., Mattarelli, P., & Biavati, B. (2010). Probiotics and prebiotics in animal feeding for safe food production. *International journal of food microbiology*, 141 (1), S15–S28. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2010.02.031>

Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*, 21(17). <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>

Ganesan K., Kim S., Vanamala J. & Xu B. (2018) Causal relationship between diet-induced gut microbiota changes and diabetes: a novel strategy to transplant *Faecalibacterium prausnitzii* in preventing diabetes. *International journal of molecular sciences*, 19 (12). <https://doi.org/10.3390/ijms19123720>

García, F. (2003) Riesgo glucémico y contribución de la glucemia posprandial a la hemoglobina glucosilada (HbA1c). *Formación Continuada*, 31 (3), 191-193. <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-riesgo-glucemico-contribucion-glucemia-posprandial-13044546>

García, C., Labrac, P., Bordón, C., Muñoz, M. y Boxó J. (2020) HOMA como herramienta para la decisión en diabetes. Valoración de su aplicación en atención primaria. *Médicos de Familia*, 22 (1), 25-33. https://www.samfyc.es/wp-content/uploads/2021/05/v22n1_original_HOMA.pdf

Garmendia, M., Lera, L., Sánchez, H., Uauy, R y Albala, C. (2009) Valores normativos de resistencia a la insulina mediante HOMA-IR en adultos mayores de Santiago de

Chile. *Revista médica de Chile*, 137 (11), 1409-1416.
<http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872009001100001>

Gerritsen, J., Smidt, H., Rijkers, G. & de Vos, W. (2011) Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes & Nutrition*, 6, 209-240.
<https://doi.org/10.1007/s12263-011-0229-7>

Ghoshal, S., Witta, J., Zhong, J., de Villiers, W. & Eckhardt, E. (2009) Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *Journal of lipid research*, 50 (1), 90-97. <https://doi.org/10.1194/jlr.M800156-JLR200>

Girbés, J. (2008) Métodos para la determinación de la sensibilidad a la insulina basados en la sobrecarga oral de glucosa. *Avances en Diabetología*, 24 (4), 296-304.
<http://www.avancesendiabetologia.org/gestor/upload/revistaAvances/24-4-4.pdf>

Global Market Insights (2017) *Probiotics Market to exceed \$65bn by 2024: Global Market Insights, Inc.* GlobeNewswire. <http://www.globenewswire.com/news-release/2017/10/10/1143574/0/en/Probiotics-Market-to-exceed-65bn-by-2024-Global-Market-Insights-Inc.html>

Gomes, A., Bueno, A., de Souza, R. & Mota, J. (2014) Gut microbiota, probiotics and diabetes. *Nutrition journal*, 13, 60. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-60>

González, J. y Llauradó, G. (2010) Parámetros de control glucémico: nuevas perspectivas en la evaluación del diabético. *Medicina Clínica*, 135(supl 2), 15-19.
[https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(10\)70028-2](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(10)70028-2)

Goodrich, J., Waters, J., Poole, A., Sutter, J., Koren, O., Blekhman, R., Beaumont, M., Van Treuren, W., Knight, R., Bell, J., Spector, T., Clark, A., & Ley, R. (2014).

Human genetics shape the gut microbiome. *Celda*, 159(4), 789–799.

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.053>

Gotteland M. (2013) El papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la obesidad y de la diabetes de tipo-2. *Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes*, 6 (4), 155-162. http://www.revistasoched.cl/4_2013/5.html

Graf, D., Di Cagno, R., Fåk, F., Flint, H., Nyman, M., Saarela, M., & Watzl, B. (2015).

Contribution of diet to the composition of the human gut microbiota. *Microbial ecology in health and disease*, 26. <https://doi.org/10.3402/mehd.v26.26164>

Graffigna, M., Litwak, L., Abdala, M., Akel, M., Aranda, C., Gutt, S., Ledesma, L., Levalle, O., Marcial, J., Migliano, M., Pérez, M., Pombo, E., Rodríguez, M., Scaliter, H., Tarruella, M., Yuma, M. y Cavallero, E. (2005) Determinación del índice homa en sujetos presuntamente sanos. Estudio epidemiológico multicéntrico (resultados preliminares). *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*, 42 (1). <http://www.raem.org.ar/numeros/2005-vol42/numero-01/vol42-01-002-esp.html>

Guarner, F., Sanders, M., Eliakim, R., Fedorak, R., Gangl, A., Garisch, J., Kaufmann, P.,

Karakan, T., Khan, A., Kim, N., De Paula, J., Ramakrishna, B., Shanahan, F.,

Szajewska, H., Thomson, A y Le Mair, A. (2017) *Guías Mundiales de la*

Organización Mundial de Gastroenterología: Probióticos y prebióticos.

<https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-spanish>

Guilloteau, P., Martin, L., Eeckhaut, V., Ducatelle, R., Zabielski, R., & Immerseel, F.

(2010). From the gut to the peripheral tissues: the multiple effects of

butyrate. *Nutrition research reviews*, 23(2), 366–384.

<https://doi.org/10.1017/S0954422410000247>

Gurung, M., Li, Z., You, H., Rodrigues, R., Jump, D., Morgun, A. & Shulzhenko, N. (2020)

Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBIOMedicine*, 51.

<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.051>

Hampe, C. S., & Roth, C. L. (2017). Probiotic strains and mechanistic insights for the

treatment of type 2 diabetes. *Endocrine*, 58(2), 207–227.

<https://doi.org/10.1007/s12020-017-1433-z>

Hasbum B. (2010) Epidemiología de la diabetes en Costa Rica. *Avances en Diabetología*,

26 (2), 91-94. [https://doi.org/10.1016/S1134-3230\(10\)62004-2](https://doi.org/10.1016/S1134-3230(10)62004-2)

He, B., Xu, W., Santini, P., Polydorides, A., Chiu, A., Estrella, J., Shan, M., Chadburn, A.,

Villanacci, V., Plebani, A., Knowles, D. M., Rescigno, M., & Cerutti, A. (2007).

Intestinal bacteria trigger T cell-independent immunoglobulin A(2) class switching by inducing epithelial-cell secretion of the cytokine APRIL. *Immunity*, 26(6), 812–

826. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2007.04.014>

Hernández, J., Tuero, A. y Vargas, D. (2011) Utilidad del índice HOMA-IR con una sola

determinación de insulinemia para diagnosticar resistencia insulínica. *Revista Cubana de Endocrinología*, 22 (2), 69-77.

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532011000200002

Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G., Merenstein, D., Pot, B., Morelli, L., Canani, R.,

Flint, H., Salminen, S., Calder, P. & Sanders, M. (2014) The International

Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the

scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature reviews gastroenterology &*

hepatology, 11, 506-514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>

- Hollister, E., Gao, C., & Versalovic, J. (2014). Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology*, *146*(6), 1449–1458.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.052>
- Holmes, E., Li, J., Athanasiou, T., Ashrafian, H., & Nicholson, J. (2011). Understanding the role of gut microbiome-host metabolic signal disruption in health and disease. *Trends in microbiology*, *19*(7), 349–359.
<https://doi.org/10.1016/j.tim.2011.05.006>
- Hou, Q., Zhao, F., Liu, W., Lv, R., Khine, W., Han, J., Sun, Z., Lee, Y. K., & Zhang, H. (2020). Probiotic-directed modulation of gut microbiota is basal microbiome dependent. *Gut microbes*, *12*(1), 1736974.
<https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1736974>
- Hotamisligil G. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, *444*(7121), 860–867. <https://doi.org/10.1038/nature05485>
- Hu, Y., Zhou, F., Yuan, Y. y Xu, Y. (2017) Efectos del suplemento de probióticos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: metaanálisis de ensayos aleatorizados. *Medicina Clínica*, *148* (8), 362-370. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.11.036
- Huang, J., Lee, S., & Mazmanian, S. (2011). The human commensal *Bacteroides fragilis* binds intestinal mucin. *Anaerobe*, *17*(4), 137–141.
<https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.05.017>
- Hwang, I., Kim, H., De Sotro, R. & Chang, M. (2021) Engineered probiotics modulate the endocannabinoid system. *Biotechnology Notes*, *2*, 33-38.
<https://doi.org/10.1016/j.biotno.2021.08.001>

Ibnou-Zekri, N., Blum, S., Schiffrin, E., & von der Weid, T. (2003). Divergent patterns of colonization and immune response elicited from two intestinal *Lactobacillus* strains that display similar properties in vitro. *Infection and immunity*, 71(1), 428–436.

<https://doi.org/10.1128/iai.71.1.428-436.2003>

Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (2013) *Boletín INCIENSA*. 25 (1).

https://www.inciensa.sa.cr/servicios/centro_informacion/boletines/boletinespdf/20132501.pdf

International Diabetes Federation (2017) *IDF Clinical practice recommendation for managing type 2 diabetes in primary care: International Diabetes Federation –*

2017. <https://www.idf.org/e-library/guidelines/128-idf-clinical-practice-recommendations-for-managing-type-2-diabetes-in-primary-care.html>

International Diabetes Federation (2019) *IDF diabetes atlas: Ninth edition 2019*.

https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf

International Diabetes Federation (2020) *Type 2 diabetes*. International Diabetes Federation. Recuperado el 8 de mayo de 2021, de:

<https://www.idf.org/aboutdiabetes/type-2-diabetes.html>

Islam S. U. (2016). Clinical Uses of Probiotics. *Medicine*, 95(5), e2658.

<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002658>

Jalanka-Tuovinen, J., Salonen, A., Nikkilä, J., Immonen, O., Kekkonen, R., Lahti, L.,

Palva, A., & de Vos, W. (2011). Intestinal microbiota in healthy adults: temporal analysis reveals individual and common core and relation to intestinal symptoms. *Plos one*, 6(7), e23035. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023035>

- Jandhyala, S., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., & Nageshwar Reddy, D. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World journal of gastroenterology*, 21(29), 8787–8803.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4528021/>
- Jansma, J., Brinkman, F., van Hemert, S. & Aidy, S. (2021) Targeting the endocannabinoid system with microbial interventions to improve gut integrity. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, 106.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110169>.
- Jiménez J. (21 de diciembre de 2018) *Envejecimiento de la población y alto gasto en medicamentos retan a sostenibilidad de la Caja*. Universidad de Costa Rica.
<https://www.ucr.ac.cr/noticias/2018/12/21/envejecimiento-de-la-poblacion-y-alto-gasto-en-medicamentos-retan-la-sostenibilidad-de-la-caja.html>
- Judkins, T., Archer, D., Kramer, D & Solch, R. (2020) Probiotics, nutrition, and the small intestine. *Current Gastroenterology Reports*, 22 (2).
<https://doi.org/10.1007/s11894-019-0740-3>
- Kahn, S., Prigeon, R., McCulloch, D., Boyko, E., Bergman, R., Schwartz, M., Neifing, J., Ward, W., Beard, J., Palmer, J. (1993) Quantification of the relationship between insulin sensitivity and β -cell function in human subjects: evidence for a hyperbolic function. *Diabetes*, 42 (11) 1663-1672. <https://doi.org/10.2337/diab.42.11.1663>
- Kalam A., Sarker M., Li T., Yin J. (2018) Probiotic species in the modulation of gut microbiota: an overview. *BioMed Research International*, 2018, 9478630.
<https://doi.org/10.1155/2018/9478630>
- Kalinkovich, A. & Livshits G. (2019) A cross talk between disbiosis and gut-associated immune system governs the development of inflammatory arthropathies. *Seminars*

in arthritis and rheumatism, 49 (3), 474-484.

<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.05.007>

Katz, A., Nambi, S. S., Mather, K., Baron, A. D., Follmann, D. A., Sullivan, G., & Quon, M. J. (2000). Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 85(7), 2402–2410. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.7.6661>

Kechagia, M., Basoulis, D., Konstantopoulou, S., Dimitriadi, D., Gyftopoulou, K., Skarmoutsou, N., & Fakiri, E. (2013). Health benefits of probiotics: a review. *ISRN nutrition*. <https://doi.org/10.5402/2013/481651>

Kelly, T., Bazzano, L., Ajami, N., He, H., Zhao, J., Petrosino, J., Correa, A., & He, J. (2016). Gut Microbiome Associates with Lifetime Cardiovascular Disease Risk Profile among Bogalusa Heart Study Participants. *Circulation research*, 119(8), 956–964. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309219>

Kesika, P., Sivamaruthi, B. S., & Chaiyasut, C. (2019). Do Probiotics Improve the Health Status of Individuals with Diabetes Mellitus? A Review on Outcomes of Clinical Trials. *BioMed research international*, 2019, 1531567. <https://doi.org/10.1155/2019/1531567>

Kim, S., Guevarra, R., Kim, Y., Kwon, J., Kim, H., Cho, J., Kim, H., & Lee, J. (2019). Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. *Journal of microbiology and biotechnology*, 29(9), 1335–1340. <https://doi.org/10.4014/jmb.1906.06064>

Kobyliak, N., Falalyeyeva, T., Mykhalchyshyn, G., Kyriienko, D., & Komissarenko, I. (2018). Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients:

Randomized clinical trial. *Diabetes & metabolic syndrome*, 12(5), 617–624.
<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.04.015>

Kocsis, T., Molnár, B., Németh, D., Hegye, P., Szakács, Z., Bálint, A., Garami, A., Sóos, A., Márta, K., Solymar, M. (2020) Probiotics have beneficial metabolic effects in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized clinical trials. 16 (10). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68440-1>

König, J., Wells, J., Cani, P., García-Ródenas, C., MacDonald, T., Mercenier, A., Whyte, J., Troost, F., & Brummer, R. (2016). Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease. *Clinical and translational gastroenterology*, 7(10).
<https://doi.org/10.1038/ctg.2016.54>

Koutnikova, H., Genser, B., Monteiro-Sepulveda, M., Faurie, J. M., Rizkalla, S., Schrezenmeir, J., & Clément, K. (2019). 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*, 9(3), e017995.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017995>

Kumar, R., Sood, U., Gupta, V., Singh, M., Scaria, J & Lal, R. (2020) Recent advancements in the development of modern probiotics for restoring human gut microbiome dysbiosis. *Indian Journal of Microbiology*, 60 (1), 12-25.
<https://doi.org/10.1007/s12088-019-00808-y>

Larsen, N., Vogensen, F., van de Berg, F., Nielsen, D., Andreasen, A., Pedersen, B., Al-Soud, W., Sørensen, S., Hansen, L., Jakobsen, M. (2010) Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *Plos one*, 5 (2).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009085>

- Ley, S., Hamdy, O., Mohan, V., & Hu, F. (2014). Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet*, 383(9933), 1999–2007. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60613-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60613-9)
- Lilly D. & Stillwell, R. (1965) Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science*, 147 (3659), 747-748.
<https://doi.org/10.1126/science.147.3659.747>
- Lim, S., Jeong, J., Woo, K., Han, M., & Kim, D. (2016). *Lactobacillus sakei* OK67 ameliorates high-fat diet-induced blood glucose intolerance and obesity in mice by inhibiting gut microbiota lipopolysaccharide production and inducing colon tight junction protein expression. *Nutrition research*, 36(4), 337–348.
<https://doi.org/10.1016/j.nutres.2015.12.001>
- Liong, M. & Shah, N. (2005) Bile salt deconjugation ability, bile salt hydrolase activity and cholesterol co-precipitation ability of lactobacilli strains. *International Dairy Journal*, 15 (2005), 391-398. doi:10.1016/j.idairyj.2004.08.007.
- Louis, P., Young, P., Holtrop, G., & Flint, H. (2010). Diversity of human colonic butyrate-producing bacteria revealed by analysis of the butyryl-CoA:acetate CoA-transferase gene. *Environmental microbiology*, 12(2), 304–314.
<https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2009.02066.x>
- Luca, M., Di Mauro, M., Di Mauro, & Luca, A. (2019) Gut microbiota in alzheimer’s disease, depression, and type 2 diabetes mellitus: the role of oxidative stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 4730539.
<https://doi.org/10.1155/2019/4730539>
- Lupp, C., Robertson, M., Wickham, M., Sekirov, I., Champion, O., Gaynor, E., & Finlay, B. (2007). Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and

- promotes the overgrowth of Enterobacteriaceae. *Cell host & microbe*, 2(2), 119–129. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2007.06.010>
- Malik, V., Popkin, B., Bray, G., Després, J., & Hu, F. (2010). Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation*, 121(11), 1356–1364. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.876185>
- Mariat, D., Firmesse, O., Levenez, F., Guimarães, V., Sokol, H., Doré, J., Corthier, G., & Furet, J. (2009). The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiology*, 9. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-123>
- Markowiak, P. & Śliżewska, K. (2017) Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*, 9(9). <https://doi.org/10.3390/nu9091021>
- Martín, R., & Langella, P. (2019). Emerging Health Concepts in the Probiotics Field: Streamlining the Definitions. *Frontiers in microbiology*, 10, 1047. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01047>
- Martínez, A., Maldonado, J. y López, M. (2011) Métodos diagnósticos de la resistencia a la insulina en la población pediátrica. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 68 (5). http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462011000500010
- Mayer E., Lawrence J., Dabelea D., Divers J., Isom S., Dolan L., Imperatore G., Linder B., Marcovina S., Pettitt D., Pihoker C., Saydah S. & Wagenknecht L. (2017) Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002-2012. *The New England journal of medicine*, 376(15), 1419–1429. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610187>

- McFarland L. (2015). From yaks to yogurt: the history, development, and current use of probiotics. *Clinical infectious diseases*, 60 (Suppl_2), S85–S90.
<https://doi.org/10.1093/cid/civ054>
- McPhee, S. (2010) *Fisiopatología de la enfermedad*. (6ª ed.). McGraw-Hill.
- Meng, J., Gong, M., Björkbacka, H., & Golenbock, D. (2011). Genome-wide expression profiling and mutagenesis studies reveal that lipopolysaccharide responsiveness appears to be absolutely dependent on TLR4 and MD-2 expression and is dependent upon intermolecular ionic interactions. *Journal of immunology*, 187(7), 3683–3693. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1101397>
- Ministerio de Salud (2019) *Análisis de la Situación de Salud 2018*.
https://www.ministeriodesalud.go.cr/sobre_ministerio/memorias/memoria_2014_2018/memoria_institucional_2018.pdf
- Ministerio de Salud (2014) *Estrategia Nacional: Abordaje integral de la enfermedades crónicas no transmisibles y obesidad 2013-2021*.
<https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos/sobre-el-ministerio/planes-estrategicos-institucionales/3487-estrategia-ecnt/file>
- Ministerio de Salud (2017) *Plan para el abordaje integral del sobrepeso y obesidad en la niñez y la adolescencia*.
https://www.ministeriodesalud.go.cr/sobre_ministerio/planes_salud/abordaje_obesidad.pdf
- Ministerio de Salud (2015) *Política Nacional de Salud “Dr. Juan Guillermo Ortiz Guier”*
<https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos/sobre-el-ministerio/politcas-y-planes-en-salud/politicas-en-salud/2746-politica-nacional-de-salud-2015/file>

- Mohajeri, M., Brummer, R., Rastall, R., Weersma, R., Harmsen, H., Faas, M., & Eggersdorfer, M. (2018). The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications. *European journal of nutrition*, 57(1), 1–14.
<https://doi.org/10.1007/s00394-018-1703-4>
- Moller D. (2000). Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 11(6), 212–217.
[https://doi.org/10.1016/s1043-2760\(00\)00272-1](https://doi.org/10.1016/s1043-2760(00)00272-1)
- Molina, J., Gálvez, J., & Rodríguez, M. (2019). The Immunomodulatory Properties of Extracellular Vesicles Derived from Probiotics: A Novel Approach for the Management of Gastrointestinal Diseases. *Nutrients*, 11(5).
<https://doi.org/10.3390/nu11051038>
- Moludi, J., Maleki, V., Jafari, H., Vaghef, E. & Alizadeh, M. (2020) Metabolic endotoxemia and cardiovascular disease: a systematic review about potential roles of prebiotics and probiotics. *Clinical and experimental pharmacology and physiology*, 47 (6), 927-939. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13250>
- Mora E. (2011) Día Mundial de la Diabetes, un llamado de atención. *Acta Médica Costarricense*, 53 (1)
<https://repositorio.binasss.sa.cr/repositorio/bitstream/handle/20.500.11764/1621/art02v53n1.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Morales, P., Brignardello, J. & Gotteland, M. (2010) La microbiota intestinal: un nuevo actor en el desarrollo de la obesidad. *Revista médica de Chile*, 138 (8), 1020-1027.
<http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872010000800013>
- Morgan, X., Tickle, T., Sokol, H., Gevers, D., Devaney, K., Ward, D., Reyes, J., Shah, S., LeLeiko, N., Snapper, S., Bousvaros, A., Korzenik, J., Sands, B., Xavier, R., &

- Huttenhower, C. (2012). Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome biology*, 13(9). <https://doi.org/10.1186/gb-2012-13-9-r79>
- Muñoz A., Diaz C. y Tinahones F. (2016) Microbiota y diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinología y Nutrición*, 63 (10), 560-568.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2016.07.008>
- Musso, G., Gambino, R., & Cassader, M. (2011). Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes. *Annual review of medicine*, 62, 361–380. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-012510-175505>
- Nagpal, R., Kumar, M., Yadav, A., Hemalatha, R., Yadav, H., Marotta, F., & Yamashiro, Y. (2016). Gut microbiota in health and disease: an overview focused on metabolic inflammation. *Beneficial microbes*, 7(2), 181–194.
<https://doi.org/10.3920/bm2015.0062>
- Natividad, J., & Verdu, E. (2013). Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: pathological and therapeutic implications. *Pharmacological research*, 69(1), 42–51. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.10.007>
- National Institutes of Health (2019) *Probióticos*. National Institutes of Health
<https://ods.od.nih.gov/factsheets/Probiotics-DatosEnEspanol/>
- Nava, G., Friedrichsen, H., & Stappenbeck, T. (2011). Spatial organization of intestinal microbiota in the mouse ascending colon. *The ISME journal*, 5(4), 627–638.
<https://doi.org/10.1038/ismej.2010.161>

- Needell, J. & Zipris, D. (2016) The role of the intestinal microbiome in type 1 diabetes pathogenesis. *Current Diabetes Reports*, 16 (10). <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0781-z>
- Newsholme, P., Cruzat, V., Keane, K., Carlessi, R., & de Bittencourt Jr, P. (2016). Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes. *The Biochemical journal*, 473(24), 4527–4550. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160503C>
- Nordström, A., Hadrévi, J., Olsson, T., Franks, P. & Nordström, P. (2016) Higher prevalence of type 2 diabetes in men than in woman is associated with differences in visceral fat mass. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 101 (10), 3740-3746. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1915>
- O'Keefe S. (2008). Nutrition and colonic health: the critical role of the microbiota. *Current opinion in gastroenterology*, 24(1), 51–58. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e3282f323f3>
- O'Shea, E., Cotter, P., Stanton, C., Ross, R., & Hill, C. (2012). Production of bioactive substances by intestinal bacteria as a basis for explaining probiotic mechanisms: bacteriocins and conjugated linoleic acid. *International journal of food microbiology*, 152(3), 189–205. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2011.05.025>
- Ohland, C. & MacNaughton, W. (2010) Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology*. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00243.2009>
- Oniszczuk, A., Oniszczuk, T., Gancarz, M., & Szymańska, J. (2021). Role of Gut Microbiota, Probiotics and Prebiotics in the Cardiovascular Diseases. *Molecules*, 26(4). <https://doi.org/10.3390/molecules26041172>

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

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf;jsessionid=9719868B075228F12735FB62479F7BAB?sequence=>

Organización Panamericana de la Salud (s.f.) *Curso de apoyo al Auto-Manejo en diabetes*.

[https://www.binasss.sa.cr/opac-
ms//media/digitales/Curso%20de%20apoyo%20al%20auto%20manejo%20en%20
diabetes.pdf](https://www.binasss.sa.cr/opac-ms//media/digitales/Curso%20de%20apoyo%20al%20auto%20manejo%20en%20diabetes.pdf)

Osborn, O., & Olefsky, J. (2012). The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nature medicine*, 18(3), 363–374.

<https://doi.org/10.1038/nm.2627>

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. (2020). Targeting the Intestinal Microbiota to Prevent Type 2 Diabetes and Enhance the Effect of Metformin on Glycaemia: A Randomised Controlled Pilot Study. *Nutrients*, 12(7), 2041. <https://doi.org/10.3390/nu12072041>

Panter, G., & Jerala, R. (2011). The ectodomain of the Toll-like receptor 4 prevents constitutive receptor activation. *The Journal of biological chemistry*, 286(26), 23334–23344. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.205419>

Park, B., Song, D., Kim, H., Choi, B., Lee, H., & Lee, J. (2009). The structural basis of lipopolysaccharide recognition by the TLR4-MD-2 complex. *Nature*, 458(7242), 1191–1195. <https://doi.org/10.1038/nature07830>

Patterson E., Ryan P., Cryan J., Dinan T., Ross R., Fitzgerald G. & Stanton C. (2016) Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgraduate medical journal*, 92 (1087), 286-300. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2015-133285>

- Pérez, L. (2019) *Factores de riesgo asociados a resistencia a la insulina en estudiantes del instituto de ciencias de la salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo* [Tesis de Maestría, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo]
<http://dgsa.uaeh.edu.mx:8080/bibliotecadigital/handle/231104/2483>
- Peris, F. (2012) *Fraccionando la microbiota gastrointestinal humana* [Tesis de Doctorado, Universitat de València]. Repositori de Contingut Lliure.
<https://roderic.uv.es/handle/10550/24147>
- Piper, S., Jiwani, S., Gyasi-Antwi, P. & Adams, G. (2021) The benefit and risks of probiotic, prebiotic, and symbiotic interventions in the care of patients with diabetes mellitus. *International journal of diabetes and endocrinology*, 110. DOI: 10.46715/ijde2021.02.1000110
- Płóciennikowska, A., Hromada-Judycka, A., Borzęcka, K., & Kwiatkowska, K. (2015) Cooperation of TLR4 and raft proteins in LPS-induced pro-inflammatory signaling. *Cellular and molecular life sciences*, 72(3), 557–581.
<https://doi.org/10.1007/s00018-014-1762-5>
- Pollak, F. (2016) Resistencia a la insulina: verdades y controversias. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 22 (2), 171-178. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.04.006>
- Prasad, M., Chen, E., Toh, S., & Gascoigne, N. (2020). Autoimmune responses and inflammation in type 2 diabetes. *Journal of leukocyte biology*, 107(5), 739–748.
<https://doi.org/10.1002/JLB.3MR0220-243R>
- ProChile (2017) *Tendencias del Mercado: Alimentos funcionales en el mercado de Costa Rica*. https://www.prochile.gob.cl/wp-content/uploads/2017/09/alimentos_funcionales_en_mercado_costa_rica.pdf

- Qin, J., Li, Y., Cai, Z., Li, S., Zhu, J., Zhang, F., Liang, S., Zhang, W., Guan, Y., Shen, D., Peng, Y., Zhang, D., Jie, Z., Wu, W., Qin, Y., Xue, W., Li, J., Han, L., Lu, D. ... Wang, J. (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 490(7418), 55–60. <https://doi.org/10.1038/nature11450>
- Quintanilla-García, C. y Zúñiga-Guajardo, S. (2010) El efecto incretina y su participación en la diabetes mellitus tipo 2. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 48 (5), 509-520. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457745510008>
- Rabines, A. (2002) *Factores de riesgo para el consume de tabaco en una población de adolescentes escolarizados* [Tesis para optar el título de médico-cirujano, Universidad Nacional Mayor de San Marcos] Semantic Scholar. <https://www.semanticscholar.org/paper/Factores-de-riesgo-para-el-consumo-de-tabaco-en-una-Ju%C3%A1rez-Orlando/e9e62e2894776ecc671684de83b4bec7198eb29d>
- Rachdaoui N. (2020). Insulin: The Friend and the Foe in the Development of Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*, 21(5). <https://doi.org/10.3390/ijms21051770>
- Rao, R. & Samak, G. (2013). Protection and Restitution of Gut Barrier by Probiotics: Nutritional and Clinical Implications. *Current nutrition and food science*, 9(2), 99–107. <https://doi.org/10.2174/1573401311309020004>
- Razmpoosh, E., Javadi, A., Ejtahed, H. S., Mirmiran, P., Javadi, M., & Yousefinejad, A. (2019). The effect of probiotic supplementation on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes: A randomized placebo controlled trial. *Diabetes & metabolic syndrome*, 13(1), 175–182. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.08.008>

- Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (2018) Efecto incretina. Fisiología. Efectos de la arGLP-1. Fundación redGDPS.
- Redondo-Useros, N., Nova, E., González-Zancada, N., Díaz, L. E., Gómez-Martínez, S., & Marcos, A. (2020). Microbiota and Lifestyle: A Special Focus on Diet. *Nutrients*, 12(6), 1776. <https://doi.org/10.3390/nu12061776>
- Rehman, K., Akash, M., Liaqat, A., Kamal, S., Qadir, M. I., & Rasul, A. (2017). Role of Interleukin-6 in Development of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. *Critical reviews in eukaryotic gene expression*, 27(3), 229–236. <https://doi.org/10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2017019712>
- Reichardt, N., Duncan, S., Young, P., Belenguer, A., McWilliam Leitch, C., Scott, K., Flint, H., & Louis, P. (2014). Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota. *The ISME journal*, 8(6), 1323–1335. <https://doi.org/10.1038/ismej.2014.14>
- Rodríguez, J., Murphy, K., Stanton, C., Ross, R., Kober, O., Juge, N., Avershina, E., Rudi, K., Narbad, A., Jenmalm, M., Marchesi, J., & Collado, M. (2015). The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microbial ecology in health and disease*, 26. <https://doi.org/10.3402/mehd.v26.26050>
- Rossi, O., van Baarlen, P., & Wells, J. (2013). Host-recognition of pathogens and commensals in the mammalian intestine. *Current topics in microbiology and immunology*, 358, 291–321. https://doi.org/10.1007/82_2011_191
- Ruan, W., Engevik, M., Spinler, J. & Versalovic, J. (2020) Healthy human gastrointestinal microbiome: composition and function after a decade of exploration. *Digestive Diseases and Sciences*, 65, 695-705. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06118-4>

- Said, H., & Mohammed, Z. (2006). Intestinal absorption of water-soluble vitamins: an update. *Current opinion in gastroenterology*, 22(2), 140–146.
<https://doi.org/10.1097/01.mog.0000203870.22706.52>
- Salgaço, M. K., Oliveira, L., Costa, G. N., Bianchi, F., & Sivieri, K. (2019). Relationship between gut microbiota, probiotics, and type 2 diabetes mellitus. *Applied microbiology and biotechnology*, 103(23-24), 9229–9238.
<https://doi.org/10.1007/s00253-019-10156-y>
- Salles, B., Cioffi, D., & Ferreira, S. (2020). Probiotics supplementation and insulin resistance: a systematic review. *Diabetology & metabolic syndrome*, 12(1), 98.
<https://doi.org/10.1186/s13098-020-00603-6>
- Saltiel, A., & Olefsky, J. (2017). Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *The Journal of clinical investigation*, 127(1), 1–4.
<https://doi.org/10.1172/JCI92035>
- Sanders, M. (2008) Probiotics: definition, sources, selection, and uses. *Clinical Infectious Diseases*, 46(s2), S58-S61. <https://doi.org/10.1086/523341>
- Sartor R. (2008). Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 134(2), 577–594.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.11.059>
- Shreiner, A., Kao, J. & Young, V. (2015) The gut microbiome in health and in disease. *Current Opinion in Gastroenterology*, 31 (1), 69-75. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000139>
- Schwandner, R., Dziarski, R., Wesche, H., Rothe, M., & Kirschning, C. (1999). Peptidoglycan- and lipoteichoic acid-induced cell activation is mediated by toll-like

receptor 2. *The Journal of biological chemistry*, 274(25), 17406–17409.

<https://doi.org/10.1074/jbc.274.25.17406>

Scott, K., Antoine, J., Midtvedt, T., & van Hemert, S. (2015). Manipulating the gut microbiota to maintain health and treat disease. *Microbial ecology in health and disease*, 26. <https://doi.org/10.3402/mehd.v26.25877>

Shanik, M., Xu, Y., Skrha, J., Dankner, R., Zick, Y., & Roth, J. (2008). Insulin resistance and hyperinsulinemia: is hyperinsulinemia the cart or the horse?. *Diabetes care*, 31(2), S262–S268. <https://doi.org/10.2337/dc08-s264>

Sheehan, V., Ross, P., Fitzgerald, G. (2007) Assessing the acid tolerance and the technological robustness of probiotic cultures for fortification in fruit juices. *Innovative food science & emerging technologies*, 8(2), 279-284.

<https://doi.org/10.1016/j.ifset.2007.01.007>

Sonnenburg, J., Angenent, L. & Gordon, J. (2004) Getting a grip on things: how do communities of bacterial symbionts become established in our intestine?. *Nature immunology*, 5, 569-573. <https://doi.org/10.1038/ni1079>

Sonnenburg, J., Chen, C. & Gordon, J. (2006) Genomic and metabolic studies of the impact of probiotics on a model gut symbiont and host. *PLoS BIOLOGY*, 4 (12). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040413>

Stanton C., Gardiner, G., Meehan, H., Collins, K., Fitzgerald, G., Lynch, P. & Ross, R. (2001) Market potential for probiotics. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 73 (2), 476s-483s. <https://doi.org/10.1093/ajcn/73.2.476s>

- Suastika, K., Dwipayana, P., Semadi, M. & Kuswardhani, R. (2012) Age is an important risk factor for type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases. En Chackrewarthy, S. (Ed.) *Glucose Tolerance. IntechOpen*. DOI: 10.5772 / 52397.
- Sun, J & Buys, N. (2016) Glucose- and glycaemic factor-lowering effects of probiotics on diabetes: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *British journal of nutrition*, 115 (7). DOI: 10.1017/S0007114516000076.
- Sun, Z., Sun, X., Li, J., Li, Z., Hu, Q., Li, L., Hao, X., Song, M & Li, C. (2020) Using probiotics for type 2 diabetes mellitus intervention: advances, questions, and potential. *Critical reviews in food science and nutrition*, 60 (4), 670- 683. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1547268>
- Tam, C. S., Xie, W., Johnson, W. D., Cefalu, W. T., Redman, L. M., & Ravussin, E. (2012). Defining insulin resistance from hyperinsulinemic-euglycemic clamps. *Diabetes care*, 35(7), 1605–1610. <https://doi.org/10.2337/dc11-2339>
- Tamura, J., Kubota, K., Murakami, H., Sawamura, M., Matsushima, T., Tamura, T., Saitoh, T., Kurabayashi, H., & Naruse, T. (1999). Immunomodulation by vitamin B12: augmentation of CD8+ T lymphocytes and natural killer (NK) cell activity in vitamin B12-deficient patients by methyl-B12 treatment. *Clinical & experimental immunology*, 116(1), 28–32. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1999.00870.x>
- Tang, W., Kitai, T., & Hazen, S. (2017). Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circulation research*, 120(7), 1183–1196. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309715>
- Tang, Q., Li, X., Song, P., & Xu, L. (2015). Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening:

- Developments in research and prospects for the future. *Drug discoveries & therapeutics*, 9(6), 380–385. <https://doi.org/10.5582/ddt.2015.01207>
- Tao, YW., Gu, YL., Mao, XQ., Zhang, L. & Pei, YF. (2020) Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: a meta-analysis. *Journal of Translational Medicine*, 18 (30). <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02213-2>
- Tejeda, H. (2003) *Asociación entre la proteína C reactiva y la sensibilidad a la insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2*. [Tesis de Maestría, Universidad de Colima]. <http://bvirtual.ucol.mx/consultaxcategoria.php?categoria=3&id=5573>
- Thushara, R., Gangadaran, S., Solati, Z., & Moghadasian, M. (2016). Cardiovascular benefits of probiotics: a review of experimental and clinical studies. *Food & function*, 7(2), 632–642. <https://doi.org/10.1039/c5fo01190f>
- Tian, P., Li, B., He, C., Song, W., Hou, A., Tian, S., Meng, X., Li, K. & Shan, Y. (2016) Antidiabetic (type 2) effects of Lactobacillus G15 and Q14 in rats through regulation of intestinal permeability and microbiota. *Food & Function*, 7 (9). DOI: [10.1039 / c6fo00831c](https://doi.org/10.1039/c6fo00831c)
- Tiderencel, K. A., Hutcheon, D. A., & Ziegler, J. (2020). Probiotics for the treatment of type 2 diabetes: A review of randomized controlled trials. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 36(1), e3213. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3213>
- Tilg, H., & Moschen, A. (2014). Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut*, 63(9), 1513–1521. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-306928>
- Tremaroli, V. & Bäckhed, F. (2012) Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*, 489, 242-249. <https://doi.org/10.1038/nature11552>

- Tsai, Y. L., Lin, T. L., Chang, C. J., Wu, T. R., Lai, W. F., Lu, C. C., & Lai, H. C. (2019). Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *Journal of biomedical science*, 26(1). <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0493-6>
- Urakami T., Miyata M., Yoshida K., Yusuke M., Kuwabara R., Aoki M. & Suzuki J. (2018) Changes in annual incidence of school children with type 2 diabetes in the Tokyo Metropolitan Area during 1975-2015. *Pediatric Diabetes*, 19(8), 1385-1392. <https://doi.org/10.1111/pedi.12750>
- Utzschneider, K., Kratz, M., Damman, C., Hullarg, M. (2016) Mechanisms linking the gut microbiome and glucose metabolism. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 101 (4), 1445-1454. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4251>
- Valero, Y., Colina, H. y Herrera, H. (2015) La microbiota intestinal y su rol en la diabetes. *Anales Venezolanos de Nutrición*, 28(2). http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-07522015000200006
- Van den Abbeele, P., Van de Wiele, T., Verstraete, W., & Possemiers, S. (2011). The host selects mucosal and luminal associations of coevolved gut microorganisms: a novel concept. *FEMS microbiology reviews*, 35(4), 681–704. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00270.x>
- Vancamelbeke, M. & Vermeire, S. (2017) The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. <http://dx.doi.org/10.1080/17474124.2017.1343143>
- Vandenplas Y., Huys G. & Daube G. (2015) Probiotics: an update. *Jornal de Pediatria*, 91 (1), 6-21. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2014.08.005>

- Vreugdenhil, A., Rousseau, C., Hartung, T., Greve, J., van 't Veer, C. & Buurman, W. (2003) Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein mediates LPS detoxification by chylomicrons. *The journal of immunology*, 170 (3), 1399-1405. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.3.1399>
- Walker, A., Sanderson, J., Churcher, C., Parkes, G., Hudspith, B., Rayment, N., Brostoff, J., Parkhill, J., Dougan, G., & Petrovska, L. (2011). High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. *BMC microbiology*, 11, 7. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-11-7>
- Wassenaar, T. & Klein, G. (2008) Safety aspects and implications of regulation of probiotic bacteria in food and food supplements. *International Association for Food Protection*, 71 (8), 1734-1741. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-71.8.1734>
- Weaver, C., Hatton, R., Mangan, P., & Harrington, L. (2007). IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annual review of immunology*, 25, 821–852. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022106.141557>
- Weiss, G. & Hennet, T. (2017). Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cellular and molecular life sciences*, 74(16), 2959–2977. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2509-x>
- Wen L. & Duffy A. (2017) Factors influencing the gut microbiota inflammation, and type 2 diabetes. *The Journal of Nutrition*, 147 (7), 1468S-1475S. <https://doi.org/10.3945/jn.116.240754>

- White M. (2002). IRS proteins and the common path to diabetes. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 283(3), E413–E422.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00514.2001>
- Wieërs G., Belkhir L., Enaud R., Leclercq S., Philippart J., Dequenne I., de Timary P. & Cani P. (2020) How probiotics affect the microbiota. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 9, 454. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00454>
- Wilson, Z., & Whitehead, K. (2019). A cross sectional survey to assess healthcare professionals' attitudes to and understanding of probiotics. *Clinical nutrition ESPEN*, 34, 104–109. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2019.08.004>
- Woldeamlak B., Yirdaw K. & Biadgo B. (2019) Role of gut microbiota in type 2 diabetes mellitus and its complications: novel insights and potential intervention strategies. *The Korean Journal of Gastroenterology*, 74(6), 314-320.
<https://doi.org/10.4166/kjg.2019.74.6.314>
- Woodmansey E. (2007). Intestinal bacteria and ageing. *Journal of applied microbiology*, 102 (5), 1178–1186. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2007.03400.x>
- Yan, F., Li, N., Shi, J., Li, H., Yue, Y., Jiao, W., Wang, N., Song, Y., Huo, G., & Li, B. (2019). *Lactobacillus acidophilus* alleviates type 2 diabetes by regulating hepatic glucose, lipid metabolism and gut microbiota in mice. *Food & function*, 10(9), 5804–5815. <https://doi.org/10.1039/c9fo01062a>
- Yao, L., Seaton, S., Ndousse-Fetter, S., Adhikari, A., DiBenedetto, N., Mina, A., Banks, A., Bry, L., Devlin, A. (2018) A selective gut bacterial bile salt hydrolase alters host metabolism. *eLife*, 7. doi:10.7554/eLife.37182

- Yosef, T., Nureye, D. & Tekalign, E. (2021) Poor glycemic control and its contributing factors among type 2 diabetes patients at Adama Hospital Medical College in east Ethiopia. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 14, 3273–3280. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S321756>
- Ze, X., Duncan, S., Louis, P., & Flint, H. (2012). Ruminococcus bromii is a keystone species for the degradation of resistant starch in the human colon. *The ISME journal*, 6(8), 1535–1543. <https://doi.org/10.1038/ismej.2012.4>
- Zhang, Q., Wu, Y. & Fei, X. (2016) Effect of probiotics on glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina*, 52 (1), 28-34. <https://doi.org/10.1016/j.medici.2015.11.008>
- Zhang, C., Derrien, M., Levenez, F., Brazeilles, R., Ballal, S., Kim, J., Degivry, M., Quéré, G., Garault, P., van Hylckama Vlieg, J., Garrett, W., Doré, J., & Veiga, P. (2016). Ecological robustness of the gut microbiota in response to ingestion of transient food-borne microbes. *The ISME journal*, 10(9), 2235–2245. <https://doi.org/10.1038/ismej.2016.13>
- Zheng, Y., Ley, S., & Hu, (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature reviews. Endocrinology*, 14(2), 88–98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>
- Zhou, L., Srisatjaluk, R., Justus, D. & Doyle, R. (1998) On the origin of membrane vesicles in gram-negative bacteria. *Fems Microbiology Letters*, 163 (2), 223-228. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.1998.tb13049.x>
- Zick Y. (2005). Ser/Thr phosphorylation of IRS proteins: a molecular basis for insulin resistance. *Science's STKE*, 2005(268). <https://doi.org/10.1126/stke.2682005pe4>

Zion Market Research (2018) *Global probiotics market will reach USD 65.67 Billion by*

2024: Zion Market Research. GlobeNewswire

<https://www.globenewswire.com/news-release/2018/06/21/1527822/0/en/Global-Probiotics-Market-Will-Reach-USD-65-87-Billion-by-2024-Zion-Market-Research.html>

Zion Market Research (2020) *Probiotics Market: Size share & trends analysis report by*

ingredient type (bacteria and yeast), by form (liquid probiotic and dry probiotic),

by application (food & beverages, dietary supplements, and animal feed), by end

user (human probiotics and animal probiotics): global industry perspective,

comprehensive analysis, and forecast, 2019-2026.

<https://www.zionmarketresearch.com/report/probiotics-market>

GLOSARIO Y ABREVIATURAS

2-AG: 2-araquidonoilglicerol

AEA: N-araquidonoiletanolamina

AGCC: ácidos grasos de cadena corta.

BAL: bacterias del ácido láctico

BSH: hidrolasa de sales biliares

CB1: receptor cannabinoide

DCA: ácido desoxicólico de ácido biliar secundario

DM: diabetes mellitus

FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura

FXR: receptor nuclear farnesoide X

GLP-1: péptido 1 similar al glucagón

GLP-2 péptido 2 similar al glucagón

GPA: glucosa plasmática en ayunas

GPP: glucosa plasmática posprandial

GPR: receptor acoplado a proteína G

GPR41: receptor 3 de ácidos grasos libres

GPR43: receptor 2 de ácidos grasos libres

GRAS: generalmente considerados seguros

HbA1c: hemoglobina glucosilada

HOMA-IR: modelo homeostático para estudiar la resistencia a la insulina

IDF: Federación Internacional de la Diabetes

IL: interleucina

ISAPP: Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos

ISI: índice de sensibilidad a la insulina

LPS: lipopolisacárido

OMS: Organización Mundial de la Salud

PYY: péptido YY

RI: resistencia a la insulina

ROS: especies reactivas de oxígeno

sIgA: inmunoglobulina A secretora

QPS: presunción de seguridad calificada

QUICKI: índice de control de sensibilidad a la insulina

TGR5: receptor acoplado a proteína G unido a membrana

TLR: receptor tipo Toll

TNF- α : factor de necrosis tumoral

UFC: unidad formados de colonias

ANEXOS

ANEXO 3. EVIDENCIA CIENTÍFICA ANALIZADA EN LA INVESTIGACIÓN

- Ejtahed, H., Mohtadi-Nia, J., Homayouni-Rad, A., Niafar, M., Asghari-Jafarabadi, M., Mofid, V. (2012) Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition*, 28 (5), 539-543. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.08.013>
- Feizollahzadeh, S., Ghiasvand, R., Rezaei, A., Khanahmad, H., Sadeghi, A., Hariri, M. (2017) Effect of probiotic soy milk on serum levels of adiponectin, inflammatory mediators, lipid profile, and fasting blood glucose among patients with type II diabetes mellitus. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 9 (1), 41-47. <https://doi.org/10.1007/s12602-016-9233-y>
- Hsieh, M., Tsai, W., Jheng, Y., Su, S., Wang, S., Lin, C., Chen, Y. & Chang, W. (2018) The beneficial effects of *Lactobacillus reuteri* ADR-1 or ADR-3 consumption on type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Scientific reports*, 8 (1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35014-1>
- Khalili, L., Alipour, B., Asghari Jafar-Abadi, M., Faraji, I., Hassanalilou, T., Mesgari Abbasi, M., Vaghef-Mehrabany, E., & Alizadeh Sani, M. (2019). The Effects of *Lactobacillus casei* on Glycemic Response, Serum Sirtuin1 and Fetuin-A Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *Iranian biomedical journal*, 23(1), 68–77. <https://doi.org/10.29252/23.1.68>
- Lestari, L., Ratnasari, D., Azizah, E., Farida, I., Nuriannisa, F., Yuliani, K., Kusuma, R., Huriyanti, E., Kertia, N. (2019) Short-term consumption of probiotic yogurt improved HDL-C of type 2 diabetes mellitus patients: a double-blind randomized controlled trial. *Romain Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*, 26 (4), 381-392. DOI: 10.2478/rjdnmd-2019-0041.

- Mobini, R., Tremaroli, V., Ståhlman, M., Karlsson, F., Levin, M., Ljungberg, M., Sohlén, M., Forslund, H., Perkins, R., Bäckhed, F. & Jansson, P. (2016) Metabolic effects of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in people with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 19 (4), 579-589. <https://doi.org/10.1111/dom.12861>
- Ostadrahimi, A., Taghizadeh, A., Mobasser, M., Farrin, N., Payahoo, L., Beyramalipoor Gheshlaghi, Z., & Vahedjabbari, M. (2015). Effect of probiotic fermented milk (kefir) on glycemic control and lipid profile in type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Iranian journal of public health*, 44(2), 228–237.
- Raygan, F., Rezavandi, Z., Bahmani, F., Ostadmohammadi, V., Mansournia, M., Tajabadi-Ebrahimi, M., Borzabadi, S. & Asemi, Z. (2018) The effects of probiotic supplementation on metabolic status in type 2 diabetic patients with coronary heart disease. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 10, 51. <https://doi.org/10.1186/s13098-018-0353-2>
- Sabico, S., Al-Mashharawi, A., Al-Daghri, Wani, K., Amer, O., Hussain, D., Ansari, M., N., Masoud, M., Alokail, M. & McTernan, P. (2019) Effects of a 6-month multi-strain probiotics supplementation in endotoxemic, inflammatory and cardiometabolic status of T2DM patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition*, 38 (4), P1561-1569. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.009>
- Sabico, S., Al-Mashharawi, A., Al-Daghri, N. M., Yakout, S., Alnaami, A. M., Alokail, M. S., & McTernan, P. G. (2017). Effects of a multi-strain probiotic supplement for 12 weeks in circulating endotoxin levels and cardiometabolic profiles of medication

naïve T2DM patients: a randomized clinical trial. *Journal of translational medicine*, 15(1), 249. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1354-x>

Sato, J., Kanazawa, A., Azuma, K., Ikeda, F., Goto, H., Komiya, K., Kanno, R., Tamura, Y., Asahara, T., Takashi, T., Nomoto, K., Yamashiro, Y. & Watada, H. (2017) Probiotic reduces bacterial translocation in type 2 diabetes mellitus: A randomised controlled study. *Scientific reports*, 7 (1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12535-9>

Toejing, P., Khampithum, N., Sirilun, S., Chaiyasut, C., & Lailerd, N. (2021). Influence of *Lactobacillus paracasei* HII01 Supplementation on Glycemia and Inflammatory Biomarkers in Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Foods (Basel, Switzerland)*, 10(7), 1455. <https://doi.org/10.3390/foods10071455>

Tonucci, L., Olbrich, K., Licursi, L., Rocha, S., Duarte, H. (2017) Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Nutrition*, 36 (1), P85-92. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.11.011>

ANEXO 4. DECLARACIÓN JURADA

DECLARACIÓN JURADA

Yo Adelita María Rojas Solano, mayor de edad, portador de la cédula de identidad número 305050530 egresado de la carrera de Nutrición de la Universidad Hispanoamericana, hago constar por medio de éste acto y debidamente apercibido y entendido de las penas y consecuencias con las que se castiga en el Código Penal el delito de perjurio, ante quienes se constituyen en el Tribunal Examinador de mi trabajo de tesis para optar por el título de Licenciatura en Nutrición, juro solemnemente que mi trabajo de investigación titulado: Efectos del consumo de probióticos en la microbiota intestinal y el control glucémico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2: revisión sistemática, es una obra original que ha respetado todo lo preceptuado por las Leyes Penales, así como la Ley de Derecho de Autor y Derecho Conexos número 6683 del 14 de octubre de 1982 y sus reformas, publicada en la Gaceta número 226 del 25 de noviembre de 1982; incluyendo el numeral 70 de dicha ley que advierte; artículo 70. Es permitido citar a un autor, transcribiendo los pasajes pertinentes siempre que éstos no sean tantos y seguidos, que puedan considerarse como una producción simulada y sustancial, que redunde en perjuicio del autor de la obra original. Asimismo, quedo advertido que la Universidad se reserva el derecho de protocolizar este documento ante Notario Público.

En fe de lo anterior, firmo en la ciudad de San José, al primer día del mes de noviembre del año dos mil veintiuno.



Firma del estudiante

Cédula: 3-0505-0530

ANEXO 5. CARTA DE APROBACIÓN DEL TUTOR

CARTA DEL TUTOR

San José, 1 de noviembre del 2021

Carolina Brenes
Encargada de Tesis
Universidad Hispanoamericana

Estimado señor:

La estudiante Adelita Rojas Solano, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado **"EFECTOS DEL CONSUMO DE PROBIÓTICOS EN LA MICROBIOTA INTESTINAL Y EL CONTROL GLUCÉMICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2: REVISIÓN SISTEMÁTICA"** el cual ha elaborado para optar por el grado académico de licenciatura en Nutrición.

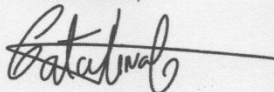
En mi calidad de tutora, he verificado que se han hecho las correcciones indicadas durante el proceso de tutoría y he evaluado los aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación; antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos; conclusiones y recomendaciones.

De los resultados obtenidos por las postulantes, se obtiene la siguiente calificación:

a)	ORIGINAL DEL TEMA	10%	10%
b)	CUMPLIMIENTO DE ENTREGA DE AVANCES	20%	18%
c)	COHERENCIA ENTRE LOS OBJETIVOS, LOS INSTRUMENTOS APLICADOS Y LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACION	30%	30%
d)	RELEVANCIA DE LAS CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	20%	18%
e)	CALIDAD, DETALLE DEL MARCO TEORICO	20%	19%
	TOTAL	100	95

En virtud de la calificación obtenida, se avala el traslado al proceso de lectura.

Atentamente,



Catalina Capitán Jiménez, M.Sc
3-408-927
Carné Profesional: 46070

ANEXO 6. CARTA DE APROBACIÓN DEL LECTOR

CARTA DEL LECTOR

30 de Noviembre de 2021

Sres.
Departamento de Registro
Universidad Hispanoamericana

Estimados señores:

La estudiante Adelita Rojas Solano, cédula de identidad número 305050530, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de Tesis "Efectos del consumo de probióticos en la microbiota intestinal y el control glucémico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2: revisión sistemática", el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura.

En mi calidad de lector, he verificado que se han hecho las correcciones indicadas durante el proceso y he evaluado los aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación; antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos; conclusiones y recomendaciones.

Por lo tanto, se avala el traslado al siguiente proceso.

Atentamente,



MBA. Yveleny Chacón Sandí
1-1087-0860
Código Colegio Profesional 251-10

ANEXO 7. AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN

UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA
CENTRO DE INFORMACION TECNOLOGICO (CENIT)
CARTA DE AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCION PARCIAL O TOTAL Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA
DE LOS TRABAJOS FINALES DE GRADUACION

San José, 29 marzo 2022


Señores:
Universidad Hispanoamericana
Centro de Información Tecnológico (CENIT)

Estimados Señores:

El suscrito (a) Adelita Rojas Solano con número de identificación 305050530 autor (a) del trabajo de graduación titulado Efectos del consumo de probióticos en la microbiota intestinal y el control glucémico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2: Revisión Sistemática presentado y aprobado en el año 2022 como requisito para optar por el título de licenciatura en Nutrición; (SI / NO) autorizo al Centro de Información Tecnológico (CENIT) para que con fines académicos, muestre a la comunidad universitaria la producción intelectual contenida en este documento.

De conformidad con lo establecido en la Ley sobre Derechos de Autor y Derechos Conexos N° 6683, Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica.

Cordialmente,


305050530
Firma y Documento de Identidad