



Uso de probióticos para el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Isabel Estrada-Riega,* Karhen A Vizuet-Cienfuegos,* J Carinka Cruz-Vidaños,† Abad Q Ortega-Pérez,§ Rosa I García-Domínguez,* Adriana Garduño-Alanís||,¶

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) representa una causa importante de mortalidad y discapacidad a nivel mundial. En México, en 2016, la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 fue del 9.4%. Dentro del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 existen hipoglucemiantes orales, insulinas, terapia nutricional, además de suplementos alimenticios con potenciales efectos terapéuticos como los probióticos. Éstos son microorganismos vivos que confieren un beneficio a la salud cuando se administran vía enteral en cantidades adecuadas. El uso de los probióticos puede mejorar el metabolismo de la glucosa cuando su administración es mayor a ocho semanas y en éste se incluyen múltiples cepas bacterianas. Algunos de los mecanismos de su efecto terapéutico son: el aumento en la secreción de péptido 1 similar al glucagón de las células L-enteroendocrinas, la mejora del metabolismo de los hidratos de carbono, la disminución de la glucotoxicidad y el aumento de la sensibilidad a la insulina de las células diana. Existen estudios que reportan la presencia de efectos clínicos significativos en la reducción de niveles séricos de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), glucosa sérica, colesterol y triglicéridos, así como la reducción del tejido adiposo. Estos efectos benéficos soportan su uso como tratamiento nutricional coadyuvante al farmacológico en el control metabólico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El objetivo del presente trabajo fue identificar los beneficios metabólicos que tiene el uso de probióticos en el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Palabras clave: Diabetes mellitus, control glucémico, probióticos.

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a major cause of mortality and disability worldwide. In 2016, in Mexico the prevalence of T2DM was 9.4%. Actual treatment for T2DM there include: hypoglycemic agents, insulins, nutritional therapy, as well as nutritional supplements with potential therapeutic effects such as probiotics. Probiotics are live microorganisms that confer a health benefit when administered via enteral in adequate amounts. The use of probiotics can improve glucose metabolism when its administration is longer than 8 weeks and this includes multiple bacterial strains. Some of the mechanisms of probiotic's therapeutic effect: the increase in the secretion of peptide 1 similar to glucagon from L-enteroendocrine cells, the improvement of carbohydrate metabolism, the decrease in glucotoxicity, and the increase in sensitivity to the insulin of the target cells. Some studies report significant clinical effects in reducing serum levels of: glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), serum glucose, cholesterol and triglycerides, as well as reduction of adipose tissue. These beneficial effects support its use as an adjunctive nutritional treatment to the pharmacologic in the metabolic control of patients with T2DM. The objective of this work was to identify the metabolic benefits of the use of probiotics in glucemic control in patients with type 2 diabetes mellitus.

Key words: Diabetes mellitus, glucomic control, probiotics.

* Maestría en Nutrición Clínica. Departamento de Postgrado. Universidad del Valle de México, campus Toluca.

† Hospital Regional de Toluca del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y sus Municipios. Unidad de Terapia Intensiva.

§ Centro Médico «Lic. Adolfo López Mateos», Instituto de Salud del Estado de México. Unidad de Terapia Intensiva.

|| Universidad de la Salud del Estado de México, Toluca México Departamento de Investigación y Acreditaciones.

¶ Instituto de Investigación y Desarrollo de Tecnologías Garman, A.C. Departamento de Investigación



INTRODUCCIÓN

La epidemia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y sus complicaciones plantean una amenaza para la salud mundial, debido en gran parte al envejecimiento poblacional, crecimiento económico, urbanización, hábitos alimentarios poco saludables y estilos de vida sedentarios. La DM2 y sus complicaciones han contribuido a la carga de la mortalidad y la discapacidad a nivel mundial.¹ De esta manera, en 2012, aproximadamente 350 millones de personas en todo el planeta padecían algún tipo de diabetes, siendo la novena causa de reducción de la esperanza de vida.² La Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés) estimó que al menos uno de cada 11 adultos de 20 a 79 años (415 millones de adultos) tienen algún tipo de diabetes, y se proyecta que, para el año 2040, se llegará a 642 millones.³

En México, de 1998 a 2012, se observó una tendencia hacia el incremento de diabetes en un 4.7%, aumentando una tasa de morbilidad de 342.1 a 358.2 casos por cada 100 mil habitantes. En el 2018, se documentaron 418,797 pacientes con diagnóstico de diabetes (esta cifra representa el 0.4% de la población mexicana). De los cuales, el 59% de los casos fueron mujeres, siendo el grupo etario de los 50 a los 59 años el más afectado.²

La mortalidad relacionada con la diabetes es mayor en el centro y norte de México. Los estados con menores tasas de mortalidad atribuibles a la DM2 son Quintana Roo (37.14/100,000 habitantes), Chiapas (46.68/100,000 habitantes) y Baja California Sur (50.76/100,000 habitantes).⁴ Siguiendo esta tendencia, se estima que, para el año 2030, habrá un aumento del 37.8% en el número de casos y un 23.9% en la tasa de morbilidad total en nuestro país.²

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica y compleja, que requiere cuidados médicos continuos, así como un abordaje multidisciplinario. El tratamiento no sólo está enfocado en lograr un control metabólico, sino también en prevenir las complicaciones agudas y crónicas para mejorar la calidad de vida de los pacientes.⁵ De acuerdo con la Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés), el diagnóstico se hace por los niveles séricos de glucosa; dichos niveles pueden ser medidos en ayunas, o también puede medirse el valor de la glucosa dos horas después de una curva de tolerancia a la glucosa (CTOG) con 75 g vía oral. Acorde con la ADA, los niveles séricos de glucosa en ayunas deben ser > 126 mg/dL, y en la CTOG de tolerancia con niveles > 200 mg/dL se consideran como criterios diagnósticos de DM2; también se puede hacer el diagnóstico con los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) con un valor de > 6.5%.

En el ámbito nacional, de acuerdo con la *Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la DM2*, se considera que una glucosa plasmática en ayunas entre 100 y 125 mg/dL establece el diagnóstico, al igual que HbA1c igual o mayores a 6.5%. Con respecto a la curva de tolerancia a la glucosa, se mantienen los mismos criterios diagnósticos de la ADA.

Dentro del tratamiento de la DM2 existen fármacos hipoglucemiantes orales, insulinas, distribución y ajuste de macronutrientes, así como suplementos alimenticios con potenciales efectos terapéuticos, por ejemplo, los probióticos, de los cuales se hablará a continuación.

PROBIÓTICOS

Los probióticos son microorganismos vivos que confieren un beneficio a la salud cuando se administran en cantidades adecuadas vía enteral. Existen varias especies de éstos, sin embargo, las más utilizadas son *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*; en algunas ocasiones, se puede utilizar la levadura *Saccharomyces boulardii* y algunas especies de *E. coli* y *Bacillus*.⁶ En sentido estricto, el término probiótico se debe usar para aquellos microorganismos que han demostrado, a través de estudios controlados en humanos, el tener un beneficio claro para la salud.⁷

Los probióticos afectan los mecanismos inmunológicos de la mucosa intestinal, ya que interactúan con microorganismos comensales o potencialmente patógenos, además de generar productos metabólicos como ácidos grasos de cadena corta. Por tanto, existe un mejoramiento en el ambiente intestinal, reforzamiento de la barrera intestinal, además de regulación de procesos inflamatorios e inmunológicos.^{6,7}

Se ha documentado que el uso de probióticos puede mejorar el metabolismo de la glucosa con un efecto potencialmente mayor cuando la administración de probióticos es mayor a ocho semanas o existe un consumo de múltiples especies de probióticos. En 2012, Ejtahed y otros reportaron una disminución de los niveles de HbA1c posterior a la ingesta de yogur, que contenía *L. acidophilus* y *B. lactis*, lo que aporta evidencia de que el uso de probióticos tiene propiedades antidiabéticas y antioxidantes.⁸

En este contexto, en múltiples estudios en los últimos 10 a 15 años, se ha documentado con mayor frecuencia el uso benéfico y terapéutico de los probióticos en pacientes con DM2. Los probióticos aumentan la secreción de péptido 1 similar al glucagón de las células L enteroendocrinas para mejorar el metabolismo de los hidratos de carbono, disminuir la glucotoxicidad y aumentar la sensibilidad a la insulina de las células diana.⁹ De acuerdo con la *Guía mundial de gastroenterología de 2017*, se menciona que

los beneficios de los probióticos de manera inmunológica son los siguientes: activación de los macrófagos locales para que aumenten la presentación de antígenos a los linfocitos B y el aumento de la secreción de inmunoglobulina A (IgA), esto tanto a nivel local como sistémico, además de modular el perfil de citoquinas e inducir la tolerancia a antígenos alimentarios.¹⁰

Sin embargo, otros estudios, como el de Sabico y su equipo de colaboradores,¹⁰ coinciden en la necesidad del uso prolongado de probióticos para obtener el beneficio terapéutico, sugiriendo que la duración de la intervención debe ser mayor o igual a ocho semanas, y debe contener múltiples especies de probióticos.¹¹ Esto genera un cambio significativo en los niveles de glucosa plasmática en ayunas, con una reducción promedio de 15.92 mg/dL.¹²

En 2016, Zhang y su equipo realizaron un metaanálisis con una muestra de 79 pacientes, en donde reportaron una reducción del 20% en la concentración de HbAc1, considerando la medición de este parámetro bioquímico como la mejor manera de probar el beneficio del uso de probióticos a largo plazo (ocho semanas) y evitar con ello un sesgo de la determinación aleatoria de glucosa; otro esquema propuesto fue el uso de dos veces al día de probióticos durante 12 semanas, esto en diabéticos tipo 2 de reciente diagnóstico, pues se demostró que redujo el tejido adiposo y la resistencia a la insulina.¹¹

En otras poblaciones, como los pacientes con diagnóstico de nefropatía diabética estadio 1 y 2 (proteinuria > 300 mg/día y tasa de filtrado glomerular > 90 mL/minuto), la suplementación diaria de leche de soya enriquecida con probióticos durante ocho semanas demostró una reducción en los niveles séricos de radicales libres de oxígeno e hidrógeno, a través de la mejora de la biodisponibilidad de enzimas recicladoras de antioxidantes endógenos, la cual reduce la progresión del daño celular renal producido por peroxidación lipídica.¹³

En pacientes con diagnóstico exclusivo de DM2 sin otros factores de riesgo, el uso de probióticos demostró la disminución de los niveles séricos de glucosa, hemoglobina glucosilada y de resistencia a la insulina; sin embargo, no hubo diferencia significativa en aquellos pacientes que cuentan con otras comorbilidades, por lo que su efecto benéfico podría ser secundario a la reducción sólo de los factores de riesgo asociados.¹⁴

Existen algunos estudios que no demuestran que haya algún beneficio del uso de probióticos en los niveles de glucosa en ayuno ni en los niveles de insulina; esto derivado del horario de su administración, ya que se ha reportado que existen factores como: restricciones dietéticas, ejercicio y fármacos hipoglucemiantes de acción rápida,

que influyen en las determinaciones aisladas de glucosa, por lo que se sugiere el monitoreo con otro parámetro bioquímico como HbAc1, en cuyos niveles se observa un mejor efecto terapéutico (OR 0.54, IC 0.25-0.82).¹²

Para esta revisión, no se encontraron estudios experimentales que usaran probióticos como coadyuvantes en el tratamiento médico de DM2 en la población mexicana. Sin embargo, Mejía-León y otros autores encontraron una dispersión de la microbiota intestinal por aumento de bacteroides en niños con diabetes mellitus tipo 1, en comparación con niños sanos, lo que produjo un aumento de anticuerpos autoinmunes y un proceso inflamatorio crónico secundario; por ello, la regulación de la distribución de cepas intestinales con probióticos podría sugerir la limitación de dicho proceso de estrés metabólico.¹⁵

Con lo anterior, han surgido múltiples esquemas de implementación de la terapia nutricional con probióticos; por ejemplo, el uso de 200 mL de leche de soya al día con *Lactobacillus plantarum* durante ocho semanas con una concentración de 2×10^7 UFC (unidades formadoras de colonias) demostró una reducción de los niveles de HbAc1, tras la estimulación de la expresión de RNAm para síntesis de GLUT4, así como el perfil lipídico por mayor expresión de adiponectina.¹⁶

Higashikawa y su equipo realizaron un estudio en el que la administración de 1×10^{11} UFC de la cepa LP28 por día, durante 12 semanas, en pacientes que tenían un IMC > 30 kg/m², tuvo una reducción en la cantidad de masa grasa y hubo cambios en el colesterol y triglicéridos; derivado de un efecto reductor de la resistencia periférica a la insulina, se mantienen niveles estables de adiponectina, leptina y resistina, lo que conserva constante el contenido de grasa de adipocitos.¹⁷ Se ha explorado la combinación de cepas de probióticos, como los *Lactobacillus plantarum* (Lp91) y *Lactobacillus fermentum* (Lf1), que cuentan con un efecto terapéutico significativo, contra la resistencia a la insulina, con beneficios metabólicos similares a los medicamentos estándar como la metformina y vildagliptina.¹⁸

Otros esquemas de uso con evidencia científica actual es el uso de un esquema de probióticos, que consiste en la combinación de cuatro cepas bacterianas (4×10^9 UFC) en el cultivo liofilizado estándar, el cual demostró la disminución de niveles de glucosa en ayunas y la resistencia a la insulina significativamente.¹⁹

Por último, existe una perspectiva aún con poca evidencia del impacto en morbilidad y evolución de la historia natural de la enfermedad de la DM2. En este contexto, autores como Kassaian y otros., en 2019, realizaron suplementación de 6 g/día de cepas de *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium*



lactis, y *Bifidobacterium longum*, durante seis meses, teniendo como resultado la disminución en los niveles de triglicéridos en pacientes prediabéticos, lo que plantea la hipótesis de lograr el retraso de la progresión de los estados de resistencia a la insulina en DM2, así como el síndrome metabólico.²⁰

CONCLUSIÓN

Existe evidencia científica^{11,16} que soporta el uso de probióticos en el control metabólico de la DM2, con beneficios potenciales y cuantificables bioquímicamente a través de niveles séricos de glucosa, HbA_{1c} y niveles de insulina. Esto permite incluir dicha intervención nutricional en el control metabólico y glucémico de estos pacientes.

Otro beneficio del uso de probióticos en personas con DM2 es el mejoramiento de las funciones inmunomoduladoras, antiinflamatorias y estimuladoras de hormonas, que disminuyen los niveles de colesterol, triglicéridos y masa grasa. Este efecto en tejido adiposo reduce la resistencia a la insulina como uno de los mayores beneficios del uso de probióticos como tratamiento nutricional coadyuvante al tratamiento farmacológico del paciente con DM2 y la prevención en pacientes con factores metabólicos de riesgo.

REFERENCIAS

- Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14(2): 88-98.
- Amezcu-Macías A, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E. Apego al tratamiento y control de los pacientes diabéticos en la comunidad. *Med Int Mex*. 2015; 31: 274-80.
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7th ed. Diabetes Atlas, 2015. Disponible en: <http://www.diabetesatlas.org>.
- Bello-Chavolla OY, Rojas-Martinez R, Aguilar-Salinas CA, Hernandez-Avila M. Epidemiology of diabetes mellitus in Mexico. *Nutr Rev*. 2017; 75(Suppl a): 4-12.
- Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. American Diabetes Association *Diabetes Care*. 2019; 42 (Suppl 1): S13-S28.
- Cremon C, Barbaro MR, Ventura M, Barbara G. Pre- and probiotic overview. *Curr Opin Pharmacol*. 2018; 43: 87-92.
- Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 14(8): 491-502.
- Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayuni Rad A, Niafar M, Asghari Jafarabi M, Mofid V. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition*. 2012; 28(5): 539-43.
- Kasinska MA, Drzewoski J. Effectiveness of probiotics in type 2 diabetes? a meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn*. 2015; 125(11): 803-13.
- Sabico S, Al-Mashharawi A, Al-Daghri NM, Yakout S, Alnaami AM, Alokail MS, et al. 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. *J Transl Med*. 2017; 15(1): 1-9.
- Zhang Q, Wu Y, Fei X. Effect of probiotics on glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina (Kaunas)*. 2016; 52(1): 28-34.
- I MM, Shahraki S, Li D, Iii NR, Golpour S, Iii H, et al. Potential mechanisms linking probiotics to diabetes: a narrative review of the literature. *Sao Paulo Med J*. 2017; 135(2): 169-78.
- Sun J, Buys NJ. Glucose- and glycaemic factor-lowering effects of probiotics on diabetes? a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Br J Nutr*. 2016; 115(7): 1167-77.
- Mejía-León ME, Petrosino JF, Ajami NJ, Domínguez-Bello MG, de la Barca AM. Fecal microbiota imbalance in Mexican children with type 1 diabetes. *Sci Rep*. 2014; 4: 3814.
- Feizollahzadeh S, Ghiasvand R, Rezaei A, Khanahmad H, et al. 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 Antimicrob Proteins*. 2017; 9(1): 41-7.
- Higashikawa F, Noda M, Awaya T, Danshiitsoodol N, Matoba Y, Kumagai T, et al. Antiobesity effect of *Pediococcus pentosaceus* LP28 on overweight subjects? a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Clin Nutr*. 2016; 70(5): 582-7.
- Balakumar M, Prabhu D, Sathishkumar C, Prabu P, et al. Improvement in glucose tolerance and insulin sensitivity by probiotic strains of Indian gut origin in high-fat diet -fed C57BL/6J mice. *Eur J Nutr*. 2018; 57(1): 279-95.
- Dolatkhah N, Hajifaraji M, Abbasalizadeh F, Aghamohammadzadeh N. Is there a value for probiotic supplements in gestational diabetes mellitus? A randomized clinical trial. *J Health Popul Nutr*. 2015; 33: 25.
- Kassaian N, Aminorroaya A, Feizi A, Jafari P, Amini M. The effects of probiotic and synbiotic on lipid profiles in adults at risk of type 2 diabetes: a double-blind randomized controlled trial. *Trial*. 2017; 18 (1): 148.
- Kassaian N, Feizi A, Aminorroaya A, Jafari P, Tejadabi Ebrahimi MT, Amini M. The effects of probiotics and synbiotic supplementation on glucose and insulin metabolism in adults with prediabetes: a double-blind randomized clinical trial. *Acta Diabetol*. 2018; 55(10): 1019-28.

Solicitud de sobretiros:

Adriana Garduño-Alanís
 Jefe de Investigación y Acreditaciones.
 Universidad de la Salud del Estado de México.
 Carretera Toluca-Atacomulco Núm. 1946,
 Col. La Aviación, CP. 50295,
 Toluca, Estado de México.
 Correo electrónico: adrisgamx@hotmail.com