

Albert Sánchez Rovira*

**EFFECTE DE LA SUPLEMENTACIÓ AMB PROBIÒTICS AÏLLATS O
COMBINATS SOBRE ELS MARCADORS GLUCÈMICS EN ADULTS AMB
DIABETIS MELLITUS TIPUS 2: UNA REVISIÓ SISTEMÀTICA**

TREBALL DE FI DE GRAU

Dirigit per la Dra. Anna Pedret Figuerola i Dra. Lorena Calderón Pérez

Grau de Nutrició Humana i Dietètica



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Reus

2022

*** Treball grupal realitzat amb: Raúl García Garcés**

TREBALL DE FI DE GRAU. FMCS
FITXA D'AVALUACIÓ DEL TUTOR



L'avaluació del treball pràctic tindrà en compte la nota referida pel tutor respecte a la memòria impresa i el seguiment del treball. El resultat de l'avaluació del tutor ha de ser favorable per tal que l'alumne pugui presentar i defensar el treball i representa el 25 % de la nota total del treball escrit (salvo excepcionalitat per la pandèmia).

ENSENYAMENT: Grau de Nutrició Humana i Dietètica

NOM DE L'ALUMNE: Albert Sánchez Rovira

TÍTOL DEL TREBALL: EFECTE DE LA SUPLEMENTACIÓ AMB PROBIÒTICS AÏLLATS O COMBINATS SOBRE ELS MARCADORS GLUCÈMICS EN ADULTS AMB DIABETIS MELLITUS TIPUS 2: UNA REVISIÓ SISTEMÀTICA

SEGUIMENT I AVALUACIÓ DEL TREBALL PER PART DEL TUTOR DEL TREBALL PRÀCTIC (0-10)	
Ha mostrat capacitats d'anàlisi, síntesi i raonament al llarg del treball	10
El seu grau d'implicació durant el desenvolupament del treball ha estat elevat	10
El procés d'elaboració del treball ha estat continuat	9
Ha mostrat habilitat de cerca i gestió de la informació	8
Ha mostrat capacitat d'organització i planificació	9
Ha seguit la normativa pròpia del Centre en quan a la presentació escrita del treball	10
El treball és ordenat i redactat amb cura, expressant-se correctament amb la llengua escollida	9
Els resultats del treball són originals	10
El treball presentat supera les expectatives del tutor	9
Comentaris del tutor Ha treballat en termini, i de forma favorable. S'ha adequat correctament al treball en equip.	
MITJANA DE LA NOTA DEL TUTOR (0-10)	9.33

AVALUACIÓ: FAVORABLE
NO FAVORABLE

NOM I SIGNATURA DEL TUTOR*:


LORENA CALDERON PÉREZ

Reus, a 25 de Maig de 2022

RESUM:

Introducció: Nombrosos estudis han evidenciat un efecte favorable de la suplementació amb probiòtics en pacients amb diabetis mellitus tipus 2 (DM2). L'ús de diferents formulacions probiòtiques podria ser efectiu en la millora del control glucèmic. Tot i això, els estudis actuals es limiten a avaluar l'efecte sobre marcadors glucèmics clàssics, i no altres marcadors secundaris com l'AUC total i incremental de glucosa, el pèptid C o l'índex HOMA-β. La present revisió sistemàtica té per objectiu avaluar l'efecte de la suplementació amb probiòtics sobre diferents marcadors glucèmics en adults amb DM2.

Material i mètodes: Es van incloure assajos clínics aleatoritzats i controlats, publicats en els darrers 5 anys, realitzats amb població adulta amb DM2 amb tractament antidiabètic o sense, recollits mitjançant les bases de dades Pubmed i Scopus. Tots els estudis exploraven els efectes de la suplementació amb probiòtics en el control glucèmic a partir de la mesura de diferents marcadors. Dos autors de forma independent van avaluar l'elegibilitat, van extreure les dades de cada article i van avaluar el risc de biaixos.

Resultats: En total es van incloure 17 assajos clínics, involucrant un total de 1057 participants. Els resultats van demostrar que la suplementació amb formulacions de probiòtics, en comparació amb els grups control, mostrava una milloria dels diferents paràmetres glucèmics. Especialment les combinacions de diferents gèneres de Lactobacillus i Bifidobacterium a dosis d'entre 2×10^7 UFC i 6×10^{10} UFC/g van resultar les més efectives. Es va obtenir una disminució significativa generalitzada dels nivells de glucosa plasmàtica en dejú (reducció mitjana -11.93 mg/dL), de l'índex HOMA-IR (reducció mitjana -0.32 punts), de l'HbA1c (reducció mitjana -0.34%) i de la insulina plasmàtica en dejú (reducció mitjana -2.70 μU/ml). Per altre costat, l'índex QUICKI va obtenir diferències significatives amb un augment mig de +0.010 punts. Un menor nombre d'estudis va avaluar altres marcadors glucèmics secundaris on es va mostrar una reducció significativa en l'AUC total i incremental de glucosa, l'índex HOMA-β, l'índex de sensibilitat a la insulina, i dels nivells de proteïnes com la sirtuina 1, fetuina A i fructosamina.

Conclusió: Els resultats d'aquesta revisió indiquen que la suplementació amb combinacions de probiòtics encapsulats o en pols pot millorar els nivells de glucosa plasmàtica en dejú, HbA1c, índex HOMA-IR, la insulina plasmàtica en dejú, l'índex QUICKI i l'AUC total de glucosa en adults amb DM2. La suplementació amb probiòtics pot ser un adjuvant terapèutic efectiu en el control dels marcadors glucèmics.

Paraules clau: *diabetis mellitus tipus 2, probiòtics, Lactobacillus, microbiota intestinal, glucosa, HbA1c, HOMA-IR, insulina.*

RESUMEN:

Introducción: Numerosos estudios han evidenciado un efecto favorable de la suplementación con probióticos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). El uso de diferentes formulaciones probióticas podría ser efectivo en la mejora del control glucémico. Sin embargo, los estudios actuales se limitan a evaluar el efecto sobre marcadores glucémicos clásicos, y no otros marcadores secundarios como la AUC total e incremental de glucosa, el péptido C o el índice HOMA- β . La presente revisión sistemática tiene por objetivo evaluar el efecto de la suplementación con probióticos sobre diferentes marcadores glucémicos en adultos con DM2.

Material y métodos: Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y controlados, publicados en los últimos 5 años, realizados con población adulta con DM2 con o sin tratamiento antidiabético, recogidos mediante las bases de datos Pubmed y Scopus. Todos los estudios exploraron los efectos de la suplementación con probióticos en el control glucémico a partir de la medida de distintos marcadores. Dos autores de forma independiente evaluaron la elegibilidad, extrajeron los datos de cada artículo y evaluaron el riesgo de sesgos.

Resultados: En total se incluyeron 17 ensayos clínicos, involucrando a un total de 1057 participantes. Los resultados demostraron que la suplementación con formulaciones de probióticos, en comparación con los grupos control, mostraba una mejoría de los distintos parámetros glucémicos. Especialmente las combinaciones de diferentes géneros de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* a dosis de entre 2×10^7 UFC y 6×10^{10} UFC/g resultaron las más efectivas. Se obtuvo una disminución significativa generalizada de los niveles de glucosa plasmática en ayunas (reducción media -11.93 mg/dL), del índice HOMA-IR (reducción media -0.32 puntos), del HbA1c (reducción media -0.34%) y de la insulina plasmática en ayunas (reducción media -2.70 μ U/ml). Por su parte, el índice QUICKI obtuvo diferencias significativas con un aumento medio de +0.010 puntos. Un menor número de estudios evaluó otros marcadores glucémicos secundarios en los que se mostró una reducción significativa en la AUC total e incremental de glucosa, el índice HOMA- β , el índice de sensibilidad a la insulina, y de los niveles de proteínas como la sirtuina 1, fetuina A y fructosamina.

Conclusión: Los resultados de esta revisión indican que la suplementación con combinaciones de probióticos encapsulados o en polvo puede mejorar los niveles de glucosa plasmática en ayunas, HbA1c, índice HOMA-IR, la insulina plasmática en ayunas, el índice QUICKI y el AUC total de glucosa

en adultos con DM2. La suplementación con probióticos puede ser un adyuvante terapéutico efectivo en el control de los marcadores glucémicos.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, probióticos, Lactobacillus, microbiota intestinal, glucosa, HbA1c, HOMA-IR, insulina.

ABSTRACT:

Introduction: Numerous studies have shown a favorable effect of probiotic supplementation in patients with type 2 diabetes mellitus (T2D). The use of different probiotic formulations could be effective in improving glycaemic control. However, the current studies are limited to evaluating the effect on classic glycaemic markers, and not other secondary markers such as total and incremental glucose AUC, C-peptide or the HOMA- β index. This systematic review aims to evaluate the effect of probiotic supplementation on different glycaemic markers in adults with DM2.

Material and methods: Randomized and controlled clinical trials, published in the last 5 years, carried out with an adult population with T2D with or without antidiabetic treatment, collected through the Pubmed and Scopus databases, were included. All studies explored the effects of probiotic supplementation on glycaemic control from the measurement of different markers. Two authors independently assessed eligibility, extracted data from each article, and assessed risk of bias.

Results: A total of 17 clinical trials were included, involving a total of 1057 participants. The results showed that supplementation with probiotic formulations, compared to control groups, showed an improvement in the different glycaemic parameters. Especially, combinations of different genera of Lactobacillus and Bifidobacterium at doses between 2×10^7 CFU and 6×10^{10} CFU/g were the most effective. A significant generalized decrease was obtained in fasting plasma glucose levels (mean reduction -11.93 mg/dL), in the HOMA-IR index (mean reduction -0.32 points), in HbA1c (mean reduction -0.34%) and fasting plasma insulin (mean reduction -2.70 μ IU/ml). Also, the QUICKI index obtained significant differences with an average increase of +0.010 points. A smaller number of studies evaluated other secondary glycaemic markers in which a significant reduction was shown in the total and incremental glucose AUC, the HOMA- β index, the insulin sensitivity index, and in the levels of proteins such as sirtuin 1, fetuin A and fructosamine.

Conclusion: The results of this review indicate that supplementation with combinations of encapsulated or powdered probiotics can improve fasting plasma glucose levels, HbA1c, HOMA-IR

index, fasting plasma insulin, QUICKI index and total AUC of glucose in adults with T2D. Probiotic supplementation can be an effective therapeutic adjuvant in the control of glycaemic markers.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, probiotics, Lactobacillus, gut microbiota, glucose, HbA1c, HOMA-IR, insulin.

1. INTRODUCCIÓ:

La diabetis mellitus tipus 2 (DM2) és un trastorn endocrí-metabòlic que resulta d'un ús ineficaç de la insulina produïda a nivell pancreàtic, generant una elevació de la glucosa plasmàtica en dejú (GPD) i resistència a la insulina (1). Segons les darreres guies de la Societat Europea de Cardiologia (ESC) els principals paràmetres de diagnòstic de DM2 es basen en els nivells d'hemoglobina glicosilada (HbA1c) ($\geq 6.5\%$) i la GPD ($\geq 126\text{mg/dl}$) (2). La càrrega global de DM2 està augmentant en els últims anys, especialment a les regions desenvolupades com l'Europa occidental on la major incidència es dona als 55 anys d'edat (3). L'envelliment de la població i l'augment de la prevalença de sobrepès i obesitat, a més de factors de risc relacionats amb l'estil de vida com l'activitat física, el tabaquisme i els hàbits alimentaris poc saludables, contribueixen significativament al risc d'aquest trastorn (1). Es preveu que la prevalença mundial de DM2 augmenti fins a 7.079 persones per cada 100.000 l'any 2030, el qual representa un important problema de salut pública que fa necessàries noves mesures preventives (3).

L'elevada prevalença de DM2 va acompanyada de complicacions greus, com ara, ceguesa, insuficiència renal, amputació de membres inferiors i altres conseqüències permanents, com accidents cardiovasculars, que repercuteixen de manera important en la qualitat de vida (1). L'abordatge d'aquestes complicacions té un gran impacte econòmic en el sistema sanitari a nivell d'atenció ambulatoria i/o d'urgències, d'atenció intrahospitalària, de tractament farmacològic per controlar la glucèmia, i d'atenció mèdica prolongada (1). A més, existeixen múltiples determinants socials que poden precipitar la seva aparició (4). Per tant, donat el caràcter multifactorial d'aquesta malaltia (5), es fa evident la necessitat de trobar noves teràpies d'acció amb l'objectiu de controlar la malaltia i, per tant, les seves repercussions. L'evidència científica actual suggereix que la microbiota intestinal podria estar relacionada amb l'aparició i/o progressió de la DM2. Mentre que gèneres bacterians com *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia* i *Roseburia* s'han associat negativament amb la DM2, altres gèneres com *Ruminococcus*, *Fusobacterium* i *Blautia*, s'han associat positivament (6). Per tant, la millora de la salut intestinal pot afavorir el maneig de la DM2 prevenint el desenvolupament de complicacions majors.

Els probiòtics són microorganismes vius que, quan es consumeixen en quantitats suficients, proporcionen un benefici per a la salut de l'hoste (7). Aquests contribueixen en nombroses funcions fisiològiques com la modulació de la microbiota intestinal, podent afectar l'estat de la gana, i per tant, la ingesta d'aliments, el pes corporal i funcions metabòliques mitjançant vies gastrointestinals (8). Els probiòtics es poden administrar en forma de suplementos o bé en matrius làcties fermentades. Tot i això, per a que un làctic fermentat es consideri probiòtic els microorganismes deuen estar presents a concentracions $>10^8$ - 10^9 UFC/mL, tolerar els medis àcids i sals biliars, i conferir un efecte beneficiós per la salut (9). En canvi, els suplementos de probiòtics contenen quantitats controlades de determinades soques bacterianes. Un nombre limitat d'estudis han demostrat que les formulacions amb múltiples soques de probiòtics semblen mostrar major eficàcia sobre diferents trastorns gastrointestinals que les soques aïllades (10). Tanmateix, no està clar si això es deu a les interaccions sinèrgiques entre soques o a les dosis més altes.

En les últimes dècades s'han dut a terme diversos assaigs clínics per avaluar la naturalesa antidiabètica de diferents formulacions probiòtiques (11). Revisions sistemàtiques i meta-anàlisis d'assajos clínics aleatoritzats previs conclouen que l'administració de soques dels gèneres *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *L. Casei*, *L. Rhamnosus*, *L. Bulgaricus*, *L. Lactis*), *Bifidobacterium* (*B. Breve*, *B. Longum*, *B. Infantis*, *B. Lactis*) *Streptococcus thermophilus*, *Bacillus coagulans*, així com formulacions combinades d'aquestes espècies, podrien ser efectives per la millora del control glucèmic en pacients amb DM2, amb o sense presència de sobrepès i/o obesitat (12,13,14). Tot i això, el paper beneficiós dels probiòtics en la millora del control glucèmic ha estat discutit en la literatura científica, i els resultats d'assajos clínics en humans amb DM2 fins ara no són del tot conclouents.

Les darreres investigacions suggereixen que el perfil de la comunitat bacteriana és un factor important que intervé en el desenvolupament de la DM2, sumant-se a altres factors com els genètics i els ambientals (15). A més, també s'ha observat que les persones amb DM2 presenten concentracions més baixes de Firmicutes i majors proporcions de Bacteriodetes i Proteobacteries en comparació amb persones sense DM2 (16). Donada l'associació existent entre la microbiota i la DM2, aquesta revisió recopila l'evidència científica d'intervencions realitzades en adults amb DM2 amb diferents soques de probiòtics pel control i/o millora de la malaltia. A més, a diferència de revisions anteriors on s'evoca que la suplementació amb probiòtics millora els principals marcadors glucèmics com la GPD, l'HbA1c i l'índex de resistència a la insulina (HOMA-IR) (17), aquest treball també avalua altres marcadors secundaris com el pèptid C, l'àrea sota la corba (AUC) total i incremental de glucosa i insulina o l'índex quantitatiu de control a la sensibilitat a la insulina (QUICKI). Per tant, la hipòtesi d'aquesta revisió és que l'administració de probiòtics aïllats o combinats en formulacions, ja sigui en forma de

suplementació o mitjançant una matriu làctia, podrien ser adjuvants terapèutics en el control i millora dels marcadors glucèmics relacionats amb la DM2. Per aquest motiu, l'objectiu principal va ser avaluar l'efecte de la suplementació amb probiòtics sobre diferents marcadors glucèmics en adults amb DM2. Els resultats que es derivin proporcionaran noves perspectives sobre l'ús dels probiòtics pel control i tractament de la DM2.

2. MÈTODES:

La present revisió sistemàtica s'ha redactat seguint les guies i criteris PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) (**Annex 3**) (18).

2.1. Criteris d'elegibilitat: criteris d'inclusió i exclusió:

Els estudis van ser seleccionats per la seva inclusió si tenien com a objectiu examinar l'efecte de la suplementació amb probiòtics en els diferents marcadors glucèmics en pacients adults amb DM2. A més, els articles seleccionats complien els següents criteris d'inclusió: estudis que fossin assajos clínics aleatoritzats i controlats, realitzat en humans majors de 18 anys amb DM2, on la intervenció de l'estudi fos la suplementació amb probiòtics o simbiòtics i que aquesta es comparés amb un grup control que prengués un producte placebo o que no realitzés cap tipus d'intervenció. A més, estudis redactats en anglès, català o castellà, publicats en els darrers 5 anys (2017-2021) i amb accés a text complet. D'aquesta manera van quedar exclosos qualsevol altre tipus d'estudis (cohorts, observacionals, transversals, casos i controls, articles de revisió...) o aquells en que els participants consumissin probiòtics com a suplementació de manera habitual en el seu dia a dia, aquells estudis realitzats amb animals o publicats abans del 2017. Els criteris PICOS (Population, Intervention, Comparison, Outcomes and Study design) utilitzats per definir els criteris d'inclusió i exclusió de la revisió sistemàtica es poden trobar resumits en la **Taula 1**.

TAULA 1: Criteris PICOS (Population, Intervention, Comparison, Outcomes and Study design).		
Categoria	Criteri d'inclusió	Criteris d'exclusió
Població	Pacients adults amb diabetis mellitus tipus 2 tractats o no amb fàrmacs antidiabètics.	Pacients menors de 18 anys, fumadors, embarassades, estudis que només inclouen pacients amb diabetis mellitus tipus 1, càncer o altres malalties cròniques com malaltia gastrointestinal, renal o coronària. Individus suplementats amb probiòtics de manera habitual.

Intervenció	Suplementació/tractament amb probiòtics (qualsevol soca de probiòtic, ja sigui administrat en càpsula, en pols o afegit a una matriu làctia).	Estudis on no s'ha especificat el tipus de probiòtic.
Comparació	Comparació amb un grup control on s'administra placebo o una matriu làctia convencional.	Estudis sense grup control.
Observació (outcomes)	Control i/o millora de la diabetis mellitus tipus 2 (HbA1c, glucosa, insulina, HOMA-IR, QUICKI, pèptid C, índex sensibilitat de la insulina, AUC glucosa i insulina postprandial, AUC pèptid C, fructosamina, sirtuina 1 i fetuina A)després de la suplementació amb probiòtics.	Estudis que no es centren en cap dels principals marcadors glucèmics (HbA1c, glucosa en sang, HOMA-IR, insulina...).
Disseny de l'estudi	Assajos clínics aleatoritzats i controlats.	Qualsevol tipus d'estudis amb un altre disseny diferent (assajos clínics no aleatoritzats, estudis observacionals, estudis de cohorts, estudis de cas-control, estudis transversals o revisions sistemàtiques). Estudis amb models animals.
<i>Abreviacions: HbA1c: hemoglobina glucosilada; HOMA-IR: índex de resistència a la insulina; QUICKI: índex quantitatiu de control de la sensibilitat a la insulina; AUC: àrea sota la corba.</i>		

2.2. Fonts d'informació i estratègia de cerca:

Les bases de dades utilitzades per la cerca van ser Pubmed i Scopus, i la cerca es va realitzar paral·lelament de manera que cada autor es va ocupar d'una de les dues bases de dades. L'estratègia de cerca per a Pubmed i Scopus es va basar en la combinació de diferents paraules clau en referència als probiòtics com: "Probiotics", "Microbiome", "Lactobacillus", el connector "AND", i els termes específics relacionats amb la DM2 i el metabolisme glucídic: "type 2 diabetes mellitus", AND "blood glucose", "glycated hemoglobin A", "insulin", "HOMA-IR", "insulin resistance". La cerca d'informació es va iniciar el setembre de 2021 i va finalitzar el novembre del mateix any.

2.3. Selecció d'estudis:

Els dos revisors, segons els criteris d'elegibilitat nombrats anteriorment, van realitzar la cerca i la selecció d'estudis de manera paral·lela mitjançant l'aplicació Covidence (<https://www.covidence.org>). Per poder dur a terme la selecció dels articles candidats a la revisió, primer es van eliminar els articles duplicats entre les dues bases de dades. Dels articles resultants, es va fer una selecció en funció del

títol i l'abstract, i es van seleccionar els que complien amb els criteris d'elegibilitat. Finalment, es va realitzar una última selecció fent una lectura dels estudis sencers, incloent aquells que complien amb l'objectiu de la present revisió i eliminant aquells que no expressaven de forma clara els resultats d'acord amb els objectius de l'estudi.

2.4. Procés de recopilació de dades:

Es va crear una fulla d'extracció de dades, ordenant la informació dels estudis inclosos en la revisió sistemàtica. Les dades que es van extreure de cada article van ser: nom del primer autor i any de publicació, disseny de l'estudi (aleatoritzat o no, cec o obert, paral·lel o creuat, controlat amb placebo o no), durada de la intervenció, característiques dels participants (edat, gènere, criteri glucèmic d'inclusió) i número de participants, tipus d'intervenció (probiòtic/placebo, tipus i dosi de probiòtic/placebo i forma d'administració), pautes dietètiques i/o tractament farmacològic que van rebre els participants, país de realització de l'estudi i principals resultats dels marcadors glucèmics.

2.5. Avaluació de la qualitat dels estudis inclosos:

Es va avaluar la qualitat i el risc de biaixos dels estudis aleatoritzats i controlats inclosos en la revisió mitjançant The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials (19). Els dos revisors van avaluar de forma independent el risc de biaixos de cadascun dels articles inclosos en la revisió. L'anàlisi va constar en: avaluar la generació de la seqüència aleatòria i ocultament de l'assignació (biaix de selecció), avaluar el cegament de participants i l'investigador (biaix de rendiment), avaluar el cegament de l'avaluació de resultats (biaix de detecció), avaluar les dades de resultat incomplet (biaix de desgast), avaluar els informes selectius (biaix d'informe) i finalment avaluar altres tipus de biaixos observats. Cada ítem es va classificar en baix risc, risc poc clar o alt risc. Per a la recopilació d'informació sobre l'avaluació de la qualitat es va utilitzar el programa Revman 5.3, una eina de col·laboració de Cochrane (<https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman>).

2.6. Anàlisi estadístic:

Es van avaluar els canvis en els valors mitjans dels diferents marcadors glucèmics (l'HbA1c, la GPD, insulina plasmàtica en dejú (IPD), índex HOMA-IR, índex QUICKI, pèptid C, índex de sensibilitat de la insulina, fructosamina, sirtuina 1, fertuina A, AUC glucosa postprandial, AUC insulina postprandial i AUC pèptid C) a partir de la diferència entre els valors finals i basals de la intervenció i la seva corresponent desviació estàndard. Es va considerar significatiu un P valor <0,05 entre l'inici i el final de la intervenció, o bé, entre el grup d'intervenció i el grup control. En 3 estudis no es va especificar

el valor basal i final dels diferents paràmetres glucèmics analitzats. Per altre banda, en 5 estudis no es va especificar el P valor per la diferència entre l'inici i el final de la intervenció dins del mateix grup de tractament, però sí que es va obtenir el P valor entre grups. A més, en tots els estudis es va obtenir el P valor per la diferència entre el grup d'intervenció i el grup control.

3. RESULTATS:

3.1. Resultats de la cerca:

Dels 370 articles identificats a les bases de dades (Pubmed = 181, Scopus =189), 231 van ser exclosos per estar duplicats i 115 després de la revisió inicial per títols i resums. Finalment, 24 estudis es van analitzar a text complet i d'aquests se'n van excloure 7 per no complir amb els criteris d'elegibilitat. Finalment, es van incloure un total de 17 assajos clínics aleatoritzats i controlats que complien amb els criteris d'inclusió de la revisió sistemàtica (veure **Figura 1**).

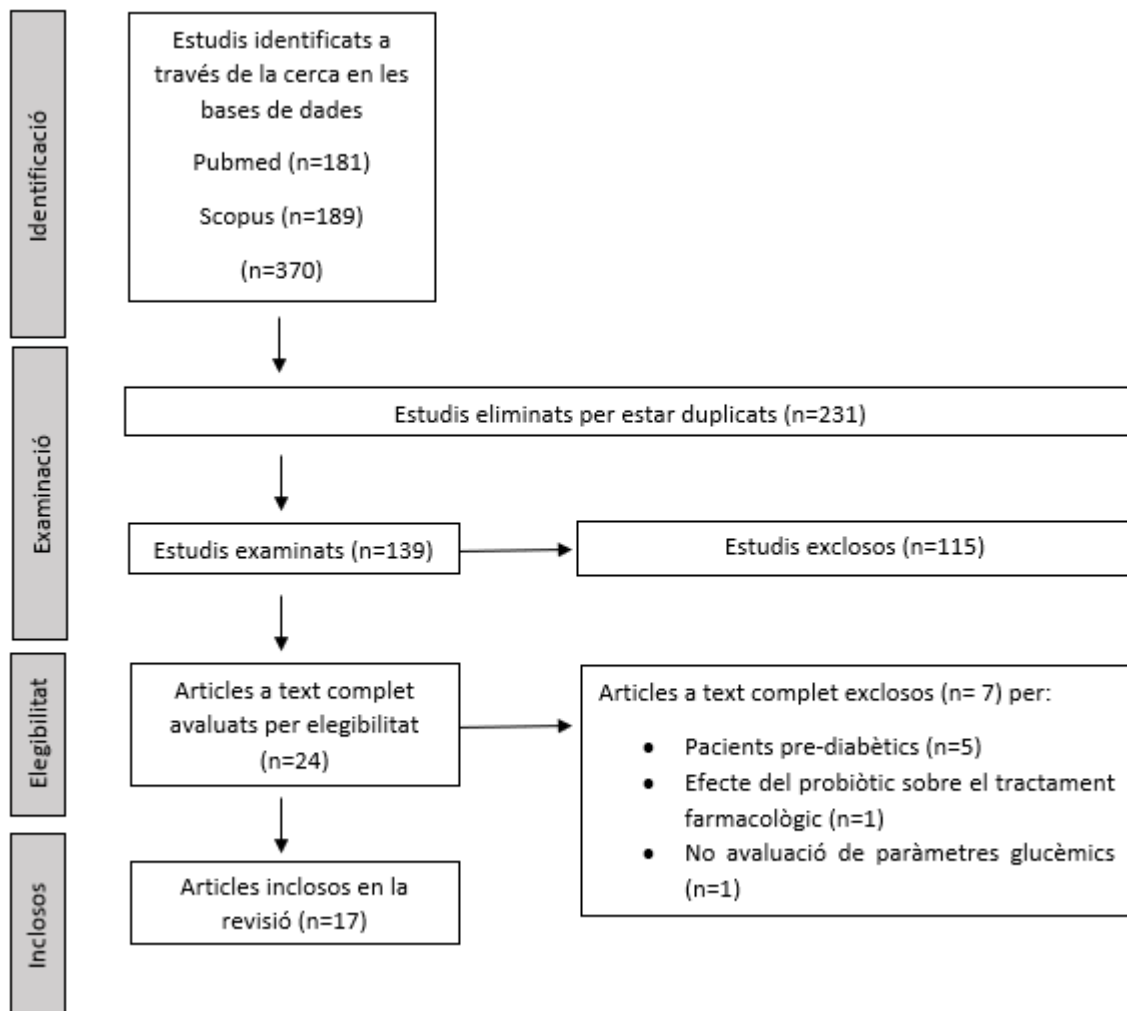


FIGURA 1: Diagrama de flux PRISMA de la revisió sistemàtica. PRISMA, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis.

3.2. Característiques dels estudis inclosos:

Les característiques dels estudis es resumeixen en la **Taula 2 (veure Annex 1)**. Tots els assaigs clínics aleatoritzats inclosos en la revisió sistemàtica van tenir dissenys paral·lels i controlats amb placebo o una matriu làctia convencional. Els assajos es van dur a terme a Àsia (n=12), Europa (n=3) i Amèrica del Nord (n=1) i del Sud (n=1). La durada de les intervencions va variar entre 1,5 mesos (n=2), 2 mesos (n=3), 3 mesos (n=8) i 6 mesos (n=4). La mida de la mostra de cada estudi va oscil·lar entre els 26 i 136 participants, amb un total de 1057 subjectes analitzats (homes i dones) amb edats compreses entre els 18 i els 85 anys. Tots els subjectes presentaven DM2 definida per tenir un o més dels següents criteris: Hb1Ac \geq 6.5 %, GPD \geq 126 mg/dL o glucosa plasmàtica postprandial \geq 200 mg/dL. Entre els principals marcadors glucèmics estudiats van destacar: la GPD (n=17), l'índex de resistència de la insulina (HOMA-IR) (n=12), l'hemoglobina glucosilada (HbA1c) (n=12), la IPD (n=12), l'índex quantitatiu de control de la sensibilitat a la insulina (QUICKI) (n=4), el pèptid C (n=3), i l'àrea sota la corba (AUC) de glucosa (n=2). Altres marcadors glucèmics secundaris van ser: AUC incremental de glucosa (n=1), AUC insulina (n=1), AUC incremental d'insulina (n=1), AUC pèptid C (n=1), sirtuina 1 (n=1), fetuina A (n=1), glucosa plasmàtica postprandial (n=1), fructosamina (n=1), l'activitat del pàncrees (HOMA- β) (n=1) i l'índex de sensibilitat de la insulina (ISI) (n=1). En 13 assajos, els participants van rebre tractament farmacològic com ara metformina, glibenclamida o insulina, en 2 no en van rebre i en 2 no es va especificar. Per altre costat, en 5 estudis van ser indicats canvis en l'estil de vida com dieta hipocalòrica i activitat física per al control de la diabetis, mentre que en 12 estudis es va indicar mantenir els hàbits dietètics i l'estil de vida habitual.

3.2.1. Característiques de les intervencions amb probiòtics:

Els probiòtics es van suplementar en forma de càpsules (n=10) (20,21,22,23,24,25,26,27,28,29), sobres en pols (n=4) (30,31,32,33), llet de cabra fermentada (n=1) (34) i llet de soja (n=1) (35), mentre que 1 estudi no va especificar la forma d'administració (36). El tractament probiòtic va estar constituït per una única soca bacteriana (n=4) (20,24,35,36) o bé per més d'una soca (n=13) (21,22,23,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34), amb dosis diàries que oscil·laven entre 2×10^7 i 1×10^{11} UFC. Les soques bacterianes estudiades van ser predominantment dels gèneres Akkermansia, Bifidobacterium, Clostridium, Lactobacillus i Streptococcus, destacant les següents: *A. muciniphila*, *Anaerobutyricum hallii*, *B. animalis*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. lactis*, *B. longum*, *C. beijerinckii*, *C. butyricum*, *Lactocaseibacillus paracasei*, *L. acidophilus*, *L. brevis*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *L. lactis*, *L.*

plantarum, *L. rhamnosus*, *L. salivarius*, *Lactococcus lactis* i *S. thermophilus*. Com a placebo es van utilitzar polímers de glucosa com la maltodextrina, o bé, midó de blat, sulfat de magnesi, amilases, sulfat de manganès, clorur potassi, diòxid de sílice col·loïdal o estearat de magnesi. En 7 estudis no es va especificar la composició del placebo.

3.3. Qualitat dels estudis i risc de biaixos:

La **Figura 2** resumeix el risc de biaix de biaixos dels 17 estudis inclosos en la revisió sistemàtica. L'avaluació del risc de biaixos per estudis individuals inclosos es mostra a **l'Annex 2**. En 16 estudis la generació de la seqüència va ser aleatòria i es van descriure apropiadament els mètodes utilitzats per la seva generació, a més, es va ocultar aquesta assignació als investigadors. En un estudi els participants i investigadors no van ser cecs, generant d'aquesta manera un alt risc de biaix de rendiment donat al disseny obert de l'estudi. En 9 estudis, es va cegar el procés d'avaluació de resultats, mentre que en 7 estudis aquest risc de detecció no estava clar. En canvi, en un estudi no es va cegar aquest procés d'avaluació de resultats. En 9 estudis els resultats incomplets van ser correctament adreçats a l'anàlisi considerant les pèrdues de seguiment i abandonaments, en 3 estudis el risc era poc clar, mentre que en 5 estudis els resultats incomplets no es van adreçar correctament generant així un alt risc de biaix de desgast. Tots els estudis tenien risc baix de biaix d'informe, per tant, els resultats informats van anar en la línia del planificat. Finalment, només un estudi va presentar algun altre tipus de biaix relacionat amb el finançament per part d'una empresa de producció de suplementos probiòtics, el qual podria indicar un interès secundari econòmic en la publicació dels resultats. D'aquesta manera, els biaixos més prevalents (arribant pràcticament al 50% dels estudis seleccionats) han estat els de detecció i desgast (cegament de l'avaluació de resultats i dades de resultats incomplets, respectivament).

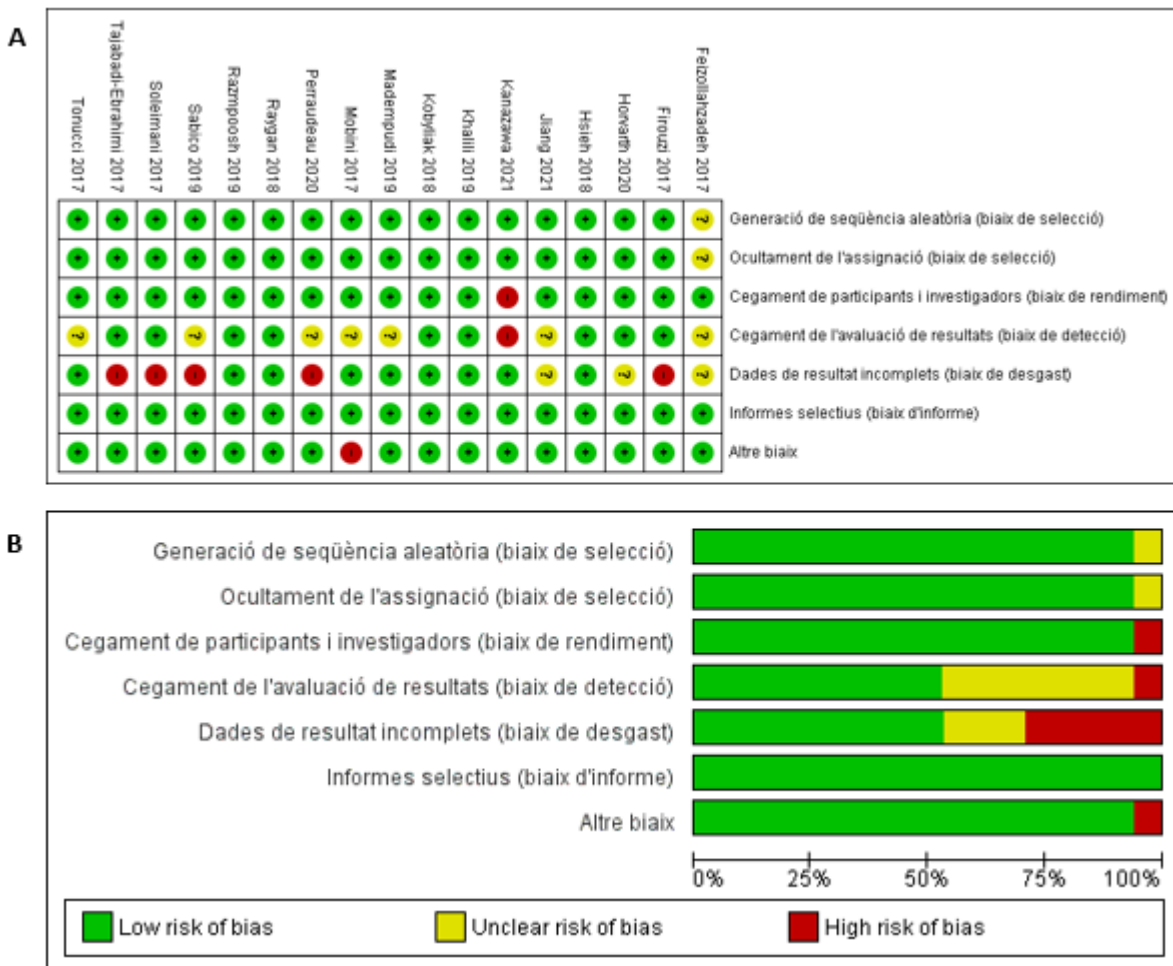


FIGURA 2. Resum de l'avaluació del risc de biaix. Verd; baix risc de biaix. Groc; risc poc clar de biaix. Vermell; alt risc de biaix. (A) Judici de qualitat de cada estudi inclòs en la revisió sistemàtica. (B) Gràfic general de risc de biaixos expressat com a percentatges de tots els estudis inclosos.

3.4. Efecte de la suplementació amb probiòtics sobre els marcadors glucèmics:

3.4.1. Efectes sobre la glucosa plasmàtica en dejú:

En 17 assajos clínics aleatoritzats (20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36) es va avaluar l'efecte de la suplementació probiòtica sobre els nivells de GPD (**Annex 1**). D'aquests estudis, en 7 (21,24,25,26,27,28,29) es van observar diferències significatives en els nivells de GPD. Els nivells basals mitjans de GPD van oscil·lar entre 125.3 i 250.4 mg/dL. La intervenció de Soleimani et al. (21) realitzada durant 3 mesos en 60 pacients amb tractament antidiabètic, va mostrar una reducció significativa dels nivells de GPD després de l'administració d'una combinació de *L. acidophilus*, *L. casei* i *B. bifidum* (2×10^9 UFC/g cada un) tant dins del mateix grup (-22.0 ± 48.2 mg/dL, $p=0.01$) com vs. el grup placebo

(+6.6 ± 27.4 mg/dL, p=0.003). En l'assaig clínic aleatoritzat (ACA) de Khalili et al. (24) dut a terme durant 2 mesos en 40 pacients tractats amb fàrmacs antidiabètics, es va obtenir una reducció significativa dels nivells de GPD tant dins del mateix grup d'intervenció (-28.35mg/dL, p=0.002) com vs. el placebo (+1.18mg/dL, p=0.013) després de l'administració d'una càpsula/dia de *L. casei* aïllat (10⁸ UFC). La intervenció de Madempudi et al. (25), realitzada durant 3 mesos en 74 pacients tractats amb metformina, va evidenciar una disminució significativa dels nivells de GPD tant dins del mateix grup d'intervenció (-23.1mg/dL, p=0.015) com vs. el grup placebo (+1.1 mg/dL, p=0.0169) després de l'administració de 2 càpsules/dia d'una formulació de probiòtics incloent *L. salivarius* UBLS22, *L. casei* UBLC42, *L. plantarum* UBLP40, *L. acidophilus* UBLA34, *B. breve* UBBR01 i *B. coagulantes* (3 x 10⁹ UFC cada un). En l'estudi de Jiang et al. (26), realitzat durant 3 mesos en 76 pacients, es va observar una reducció significativa dels nivells de GPD dins del mateix grup (-51.87mg/dL, p≤0.05) després de l'administració d'una combinació de *B. bifidum*, *L. acidophilus* i *S. thermophilus* (entre 1.2 x 10⁹ i 4.3 x 10⁹ UFC). Tot i això, no es va trobar una diferència significativa vs. el grup placebo suplementat amb midó. La intervenció de Tajabadi-Ebrahimi et al. (27), realitzada durant 3 mesos en 60 pacients amb o sense tractament antidiabètic, va mostrar una reducció significativa dels nivells de GPD entre el grup d'intervenció i placebo (p=0.03) després de l'administració d'una càpsula/dia d'una combinació simbiòtica amb *L. acidophilus*, *L. casei* i *B. bifidum* (2 x 10⁹ UFC/g cada un) i 800 mg d'inulina. En l'ACA de Razmpoosh et al. (28), realitzat durant 1.5 mesos en 68 pacients amb tractament farmacològic antidiabètic, es va evidenciar una disminució significativa dins del mateix grup dels nivells de GPD, després de l'administració de 2 càpsules/dia d'una combinació de *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. bulgaricus*, *B. breve*, *B. longum* i *S. thermophilus* (entre 1.5 x 10⁹ i 7 x 10⁹ UFC) (-13.8 ± 9.6 mg/dL, p=0.001), però no en comparació amb el grup control. Finalment, l'estudi de Raygan et al. (29), realitzat durant 3 mesos en 60 pacients tractats amb fàrmacs antidiabètics i/o insulina, es va observar una reducció significativa dels nivells de GPD vs. el grup placebo (p=0.005), després de l'administració diària de càpsules amb una formulació consistent en *B. bifidum*, *L. casei* i *L. acidophilus* (2 x 10⁹ UFC/dia cada un).

En general, la suplementació amb formulacions de probiòtics entre 1.5 i 6 mesos va disminuir significativament els nivells mitjans de GPD en tots els ACA analitzats (reducció mitjana: -11.93 mg/dL).

3.4.2. Efectes sobre l'índex de resistència a la insulina:

L'anàlisi dels efectes de la suplementació amb probiòtics sobre l'índex HOMA-IR es va realitzar en 12 estudis (20,21,23,24,25,27,28,29,31,32,33,34) (**Annex 1**). D'aquests estudis, en 6 (21,24,27,29,31,33) es van observar diferències significatives en aquest marcador. Els nivells basals de l'índex HOMA-IR, calculats a partir dels valors de glucosa i insulina en dejú, van oscil·lar entre 2.3 i 6.9 en tots els estudis.

En l'ACA de Soleimani et al. (21), realitzat durant 3 mesos, es van observar diferències significatives dels valors de l'índex HOMA-IR després de l'administració d'una combinació de *L. acidophilus*, *L. casei* i *B. bifidus* (2×10^9 UFC/g cada un) tant dins del mateix grup d'intervenció (-2.9 ± 3.5 , $p < 0.01$), del grup control ($+1.0 \pm 2.5$, $p < 0.01$) i en la comparació entre els 2 grups ($p < 0.05$). La intervenció de Khalili (24), realitzada durant 2 mesos, va evidenciar una reducció significativa dels nivells de l'índex HOMA-IR tant dins del mateix grup d'intervenció (-1.98 , $p = 0.001$) com vs. grup placebo ($p = 0.007$) després de l'administració d'una càpsula/dia de *L. casei* aïllat (10^8 UFC). En l'estudi de Tajabadi-Ebrahimi et al. (27) realitzat durant 3 mesos, es va observar un increment significatiu dels nivells de l'índex HOMA-IR dins del grup placebo suplementat amb midó ($+0.02$, $p = 0.02$) després de l'administració d'una càpsula/dia d'una combinació simbiòtica amb *L. acidophilus*, *L. casei*, *B. bifidum* (2×10^9 UFC/g cada un) i 800 mg d'inulina, però aquest canvi no va ser significatiu en comparació amb el grup d'intervenció. L'ACA de Raygan, et al. (29) realitzat durant 3 mesos, va mostrar canvis significatius dels valors de l'índex HOMA-IR en la comparació entre els grups ($p = 0.03$) després de l'administració diària de càpsules amb una formulació consistent en de probiòtic *B. bifidum*, *L. casei* i *L. acidophilus* (2×10^9 UFC/dia cada un). En l'estudi de Sabico et al. (31), realitzat durant 6 mesos en 61 pacients sense tractament antidiabètic, es van evidenciar diferències significatives tant dins del grup d'intervenció (-3.4 , $p < 0.01$), dins del grup placebo ($+0.8$, $p < 0.01$) i entre grups ($p < 0.05$) després de l'administració de 2 g/dia de pols liofilitzada amb una formulació probiòtica de *B. bifidum* W23, *B. lactis* W52, *L. acidophilus* W37, *L. brevis* W63, *L. casei* W56, *L. salivarius* W24, *L. lactis* W19 i *L. lactis* W58 (2.5×10^9 UFC/g cada un). La intervenció de Kobylak et al. (33), realitzada durant 2 mesos en 53 pacients tractats amb fàrmacs antidiabètics, va mostrar una reducció significativa dels valors de l'índex HOMA-IR després de l'administració d'un sobre/dia d'una combinació de 14 soques probiòtiques vives de *Lactobacillus* + *Lactococcus*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Acetobacter* (entre 1×10^6 i 6×10^{10} UFC/g) dins del grup d'intervenció (-1.72 , $p = 0.047$).

En el total d'ACA que van avaluar l'efecte de la suplementació de probiòtics sobre l'índex HOMA-IR, es va mostrar una disminució significativa dels valors mitjans dins del grup d'intervenció (reducció mitjana: -0.32) mentre que al grup placebo es va mostrar un increment significatiu (increment mitjà: $+0.50$).

3.4.3. Efecte sobre l'hemoglobina glucosilada:

En 12 ACA (20,21,22,23,24,25,26,30,32,33,34,36) es va avaluar l'efecte de la suplementació amb probiòtics en els nivells d'HbA1c (**Annex 1**). D'aquests estudis, en 8 (20,21,23,25,26,32,33,34) es van obtenir diferències significatives en el % d'HbA1c després de la intervenció. Els nivells basals mitjans d'HbA1c van oscil·lar entre 5.35 i 8.25% en tots els estudis. La intervenció de Hsieh et al. (20),

realitzada durant 6 mesos en 68 homes i dones, va demostrar una disminució significativa del % d'HbA1c ($p < 0.012$) després de l'administració de 2 càpsules/dia de *L. reuteri* ADR-1 en la seva forma activa (4×10^9 UFC) vs. el grup placebo. En canvi, l'administració de 2 càpsules/dia de *L. reuteri* ADR-3 en la forma inactivada per calor (2×10^{10} UFC) no va mostrar diferències significatives. En l'ACA de Soleimani et al. (21), realitzat durant 3 mesos, es va evidenciar una disminució significativa del % d'HbA1c després de l'administració d'una combinació de *L. acidophilus*, *L. casei* i *B. bifidus* (2×10^9 UFC/g cada un) tant dins del mateix grup d'intervenció ($-0.4 \pm 0.8\%$, $p = 0.01$) com vs. el grup placebo ($p = 0.01$). En l'estudi de Perraudeau et al. (23), realitzat durant 3 mesos en 58 pacients tant amb tractament antidiabètic com sense, es va observar una disminució significativa del % d'HbA1c després de l'administració de 6 càpsules/dia d'una formulació simbiòtica constituïda per *B. infantis*, *C. butyricum*, *C. beijerinckii*, *Akkermansia muciniphila*, *Anaerobutyricum hallii* (entre 9×10^8 i 1.6×10^{10} UFC/g) i inulina vs. el grup placebo ($p = 0.05$). En canvi, l'administració d'aquesta mateixa formulació excloent *A. muciniphila* i *A. hallii* no va mostrar diferències significatives. L'ACA de Madempudi et al. (25), realitzat durant 3 mesos en 74 pacients tractats amb metformina, va demostrar una disminució significativa dels % d'HbA1c després de l'administració de 2 càpsules/dia d'una combinació de *L. salivarius* UBLS22, *L. casei* UBLC42, *L. plantarum* UBLP40, *L. acidophilus* UBLA34, *B. breve* UBBR01, y *B. coagulans* (3×10^9 UFC cada un) tant dins del mateix grup d'intervenció (-0.50 , $p = 0.010$) com vs. el grup placebo ($p < 0.001$). En la intervenció de Jiang et al. (26), realitzada durant 3 mesos en 76 pacients amb DM2, es va observar una diferència significativa del % d'HbA1c després de l'administració d'una càpsula/dia d'una combinació de *B. bifidum*, *L. acidophilus*, *S. thermophilus* (entre 1.2×10^9 i 4.3×10^9 UFC) dins del mateix grup d'intervenció (-0.87 , $p < 0.05$). En l'estudi de Firouzi et al. (32), que es va realitzar durant 3 mesos en 136 pacients que seguien tractament antidiabètic, es va observar una disminució significativa del % d'HbA1c després de l'administració de 2 sobres/dia d'una formulació de *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. lactis*, *B. bifidum*, *B. longum* i *B. infantis* (10^{10} UFC de cada un) vs. el grup placebo ($p < 0.05$). En la intervenció de Kobylak et al. (33), que es va realitzar durant 2 mesos, es va observar una disminució significativa del % d'HbA1c després de l'administració d'un sobre/dia d'una combinació de 14 soques probiòtiques vives (entre 1×10^6 i 6×10^{10} UFC/g) dins del mateix grup d'intervenció (-0.39 , $p = 0.022$).

En l'estudi de Tonucci et al. (34) els probiòtics es van administrar addicionats a una matriu làctea. L'ACA realitzat durant un mes i mig en 45 pacients amb DM2 tractats amb fàrmacs antidiabètics, va demostrar una disminució significativa del % d'HbA1c vs. el grup placebo ($p = 0.02$) amb l'administració de 120g de llet de cabra fermentada amb *L. acidophilus* La-5 i *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12 (10^9 UFC cada un).

En general la suplementació amb combinacions de probiòtics entre 3 i 6 mesos va disminuir el % d'HbA1c dins del grup d'intervenció (reducció mitjana: -0.34%).

3.4.4. Efecte sobre la insulina plasmàtica en dejú:

En 12 ACA (20,21,22,24,25,27,28,29,31,32,33,34) es va avaluar l'efecte de la suplementació de probiòtics en els nivells d'IPD (**Annex 1**). D'aquests estudis, només en 5 (21,24,27,29,32) es van obtenir diferències significatives després de la intervenció amb probiòtics. Els nivells basals mitjans de la IPD van oscil·lar entre 7.4 i 23 μ U/ml en tots els estudis. A l'ACA de Soleimani et al. (21), es va observar una disminució significativa dels nivells d'IPD després de l'administració d'una combinació de *L. acidophilus*, *L. casei* i *B. bifidus* (2×10^9 UFC/g cada un) tant dins del grup d'intervenció (-6.4 ± 6.8 μ U/ml, $p < 0.001$) com en comparació amb el grup placebo ($p < 0.001$). En l'estudi de Khalili et al. (24) es va obtenir una disminució significativa dels nivells d'IPD després de l'administració d'una càpsula/dia de *L. casei* aïllat (10^8 UFC) tant dins del grup d'intervenció (-2.33 μ U/ml, $p = 0.035$) com en comparació amb el grup placebo ($p = 0.028$). En l'ACA de Tajabadi-Ebrahimi et al. (27) també es va mostrar una disminució significativa dels nivells d'IPD després de l'administració d'una càpsula/dia d'una combinació simbiòtica de *L. acidophilus*, *L. casei*, *B. bifidum* (2×10^9 UFC/g cada un) i 800 mg d'inulina en comparació amb el grup placebo ($p = 0.01$), així com un increment significatiu dins del grup placebo suplementat amb midó ($+3.3 \pm 6.3$ μ U/ml, $p = 0.008$). Raygan et al. (29), van obtenir una diferència significativa en els nivells d'IPD després de l'administració diària de càpsules amb una combinació de *B. bifidum*, *L. casei* i *L. acidophilus* (2×10^9 UFC/dia cada un) quan es va comparar el grup d'intervenció i el grup placebo ($p = 0.01$). Finalment, en l'estudi de Firouzi et al. (32) es va obtenir una disminució significativa dels nivells d'IPD tant dins del grup intervenció (-2.9 ± 8.5 μ U/ml, $p = 0.05$) com en comparació amb el grup placebo ($p < 0.05$) després de l'administració de dos sobres/dia d'una combinació de *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. lactis*, *B. bifidum*, *B. longum* i *B. infantis* (10^{10} UFC cada un).

En general la suplementació amb combinacions de probiòtics va disminuir els nivells mitjans d'IPD dins del grup d'intervenció (reducció mitjana: -2.70 μ U/mL).

3.4.5. Efectes sobre l'índex quantitatiu de control a la sensibilitat a la insulina:

En 4 ACA (21,27,29,32) es va avaluar l'efecte de la suplementació amb probiòtics en l'índex QUICKI (**Annex 1**). D'aquests estudis, en 3 (21,27,29) es van obtenir diferències significatives després de la suplementació amb probiòtics. Els nivells basals mitjans de l'índex QUICKI van oscil·lar entre 0.23 i 0.32 en tots aquests estudis. Soleimani et al. (21) va evidenciar una diferència significativa dels nivells de l'índex QUICKI després de l'administració d'una combinació de *L. acidophilus*, *L. casei* i *B. bifidus* (2

x 10⁹ UFC/g cada un) tant dins del mateix grup d'intervenció (+0.03 ±0.02, p<0.001) com dins del grup placebo (-0.02 ±0.04, p=0.01), així com en comparació entre el grup d'intervenció i el grup placebo (p<0.001). L'ACA de Tajabadi-Ebrahimi M. et al. (27), va observar una diferència significativa dels nivells de l'índex QUICKI després de l'administració d'una càpsula/dia d'una combinació simbiòtica Lactobacillus i Bifidobacterium (2 × 10⁹ UFC/g cada un) i 800 mg d'inulina tant dins del grup placebo (-0.01 ± 0.02, p=0.05) com en comparació entre el grup d'intervenció i el grup placebo (p=0.03). Finalment, en l'ACA de Raygan F. et al. (29), es va obtenir una diferència significativa dels nivells de l'índex QUICKI després de l'administració diària de càpsules amb una combinació de *B. bifidum*, *L. casei* i *L. acidophilus* (2 × 10⁹ UFC/dia cada un) quan es van comparar el grup d'intervenció i el grup placebo (p=0.02).

En general la suplementació amb combinacions de probiòtics va augmentar els nivells mitjans en l'índex QUICKI dins del grup d'intervenció (augment mitjà: +0.010).

3.4.6. Efectes sobre el pèptid C:

En 3 ACA (22,30,31) es va avaluar l'efecte de la suplementació de probiòtics en els nivells de pèptid C en sang (**Annex 1**). D'aquests 3 estudis, en cap es van observar diferències significatives en el pèptid C tant dins del grup d'intervenció, del grup placebo, ni en comparació entre ambdós grups.

La suplementació amb combinacions de probiòtics va disminuir de manera no significativa els nivells mitjans del pèptid C en sang dins del grup d'intervenció (reducció mitjana: -0.2ng/ml) vs. un increment d'aquests nivells mitjans dins del grup placebo (augment mitjà: +3.2 ng/ml).

3.4.7. Efectes sobre l'àrea sota la corba total de glucosa:

Dos ACA van avaluar els efectes de la suplementació amb probiòtics sobre l'AUC total de glucosa (22,23) (**Annex 1**). D'aquests dos, només l'estudi de Perraudeau et al. (23) va obtenir diferències significatives després de l'administració de 6 càpsules/dia d'una formulació simbiòtica constituïda per *B. infantis*, *C. butyricum*, *C. beijerinckii*, *Akkermansia muciniphila*, *Anaerobutyricum hallii* (entre 9 x 10⁸ i 1.6 x 10¹⁰ UFC/g) i inulina vs. el grup placebo (p=0.05). En canvi, l'administració d'aquesta mateixa formulació excloent *A. muciniphila* i *A. hallii* no va mostrar diferències significatives.

Per tant, la suplementació amb combinacions de probiòtics va disminuir els nivells mitjans de l'AUC total de glucosa dins del grup d'intervenció (reducció mitjana: -3.7 mg/dl/180min) vs. un increment d'aquests nivells mitjans dins del grup placebo (augment mitjà: +21.2 mg/dl/180min).

3.4.8. Efectes sobre altres marcadors glucèmics:

En la resta de paràmetres glucèmics avaluats, després de la suplementació amb probiòtics, es van observar diferències significatives en l'AUC incremental de glucosa, la fetuina A, la sirtuina 1, la fructosamina, l'índex d'activitat pancreàtica (HOMA- β) i l'índex de sensibilitat a la insulina (ISI) (**Annex 1**). En cada un dels estudis que van avaluar l'AUC incremental d'insulina (23), l'AUC del pèptid C (22) i la glucosa plasmàtica postprandial (26), no es van observar canvis significatius després de la suplementació.

La intervenció de Perraudeau et al. (23), va evidenciar una reducció significativa dels nivells de l'AUC incremental de glucosa després de l'administració de 6 càpsules/dia d'una formulació simbiòtica constituïda per *B. infantis*, *C. butyricum*, *C. beijerinckii*, *Akkermansia muciniphila*, *Anaerobutyricum hallii* (entre 9×10^8 i 1.6×10^{10} UFC/g) i inulina vs. el grup placebo ($p=0.04$). També es va observar una reducció significativa després de l'administració d'aquesta mateixa formulació excloent *A. muciniphila* i *A. hallii* vs. grup placebo ($p=0.006$). Per tant, la suplementació amb combinacions de probiòtics va disminuir els nivells mitjans de l'AUC incremental de glucosa dins del grup d'intervenció (reducció mitjana: $-7.65\text{mg/dL}/180\text{min}$).

En l'ACA de Khalili et al. (24), es van observar diferències significatives en els nivells de sirtuina 1 després de l'administració d'una càpsula/dia de *L. casei* aïllat (10^8 UFC) tant dins del grup d'intervenció ($+0.92\text{ng/ml}$, $p=0.006$) com en comparació amb el grup placebo ($p=0.04$). Per tant, la suplementació amb probiòtics va augmentar els nivells mitjans de sirtuina 1 dins del grup d'intervenció (augment mig: $+0.92\text{ng/ml}$) vs. una disminució d'aquests nivells mitjans dins del grup placebo (reducció mitjana: -0.04ng/ml). Aquest mateix estudi, també va mostrar una reducció significativa dels nivells de fetuina A tant dins del grup d'intervenció ($-11.9 \mu\text{g/ml}$, $p=0.008$) com vs. el grup placebo ($p=0.023$).

En l'estudi de Tajabadi-Ebrahimi et al. (27) es va evidenciar un increment significatiu de l'índex HOMA- β en el grup placebo ($+11.5 \pm 21.0$, $p=0.005$) i en comparació amb el grup d'intervenció ($p=0.006$) després de l'administració d'una càpsula/dia d'una combinació simbiòtica de *L. acidophilus*, *L. casei*, *B. bifidum* (2×10^9 UFC/g cada un) i 800 mg d'inulina. La suplementació amb combinacions de probiòtics va disminuir els nivells mitjans de l'índex HOMA- β dins del grup intervenció (reducció mitjana: $-3.4 \pm 19,5$) vs. un increment d'aquests nivells mitjans dins del grup placebo (augment mitjà: $+11.5 \pm 21.0$).

La intervenció de Tonucci et al. (34) va demostrar una reducció significativa dels nivells de fructosamina dins del grup d'intervenció (-9.91mmol/L , $p=0.04$) després de l'administració de 120 g de llet de cabra fermentada amb *L. acidophilus* La-5 i *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12 (10^9 UFC cada

un). En canvi, dins del grup placebo es va donar un increment dels nivells mitjans (augment mitjà: +1.36 mmol/L).

L'ACA de Mobini et al. (36), dut a terme durant 3 mesos en 46 pacients amb tractament antidiabètic, va mostrar un increment significatiu de l'ISI dins del grup d'intervenció (+0.4 100 x mg x L/kg/min/mU, $p < 0.05$) després de l'administració d'una dosi/dia de *L. reuteri* DSM 17938 (10^{10} UFC).

4. DISCUSSIÓ:

En els últims anys un gran nombre d'assajos clínics s'han centrat en estudiar l'efecte de la suplementació amb probiòtics sobre diferents marcadors glucèmics en la DM2. Tot i això, els resultats a dia d'avui són inconsistents i es limiten a avaluar un número reduït de marcadors. En la present revisió sistemàtica es confirma que l'administració de probiòtics, especialment en forma de suplementos en càpsules/pols, resulta efectiva en el control i millora dels principals marcadors glucèmics. Principalment la GPD, l'HbA1c, l'índex HOMA-IR, la IPD i l'índex QUICKI quan s'administren combinacions de diferents espècies probiòtiques.

Un dels canvis més notables observats en aquesta revisió va ser la reducció de -11.93 mg/dL dels nivells de GPD en pacients amb DM2. La suplementació en forma de càpsules amb combinacions probiòtiques dels gèneres *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* i *Streptococcus* en concentracions d'entre 1×10^8 i 7×10^9 UFC sembla ser la més eficaç en la millora dels marcadors glucèmics. Aquests resultats concorden amb les revisions sistemàtiques de Ding, L. et al. (17) i Companys, J. et al. (37) on també van observar reduccions significatives en els nivells de GPD després de la suplementació de probiòtics en forma de càpsules/pols. En aquest sentit, Companys, J et al. (37) en un meta-anàlisi d'ACA van mostrar que combinacions de diferents espècies de *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, com *L. helveticus*, *L. acidophilus*, *L. casei* o *B. lactis* representaven majors reduccions en els nivells de GPD.

Per altre costat, la major part dels estudis van utilitzar diferents mètodes per a la mesura de la resistència/sensibilitat a la insulina, entre ells l'índex HOMA-IR i l'índex QUICKI. Els nostres resultats van mostrar una reducció de -0.32 punts en l'índex HOMA-IR i un augment de +0.010 punts en l'índex QUICKI mitjançant la suplementació amb combinacions probiòtiques dels gèneres *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* en concentracions d'entre 1×10^8 UFC i 6×10^9 UFC/g. Aquests resultats s'assimilen als obtinguts al meta-anàlisi de Tao, Y et al. (38) on es va obtenir una disminució de -1.07 punts en l'índex HOMA-IR en els grups suplementats amb probiòtics. Tot i això, aquests resultats van en contraposició amb els obtinguts per Sun, J. et al. (14) i Hu, Y.M et al (39) on les diferències després de

la suplementació amb probiòtics van ser insignificants, pel que cal més investigació futura per arribar a resultats concloents sobre aquests paràmetres glucèmics.

Pel que fa als nivells d'HbA1c, la reducció de -0.34% mitjançant la suplementació en forma de càpsules/pols amb combinacions probiòtiques dels gèneres *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* i *Clostridium* en concentracions d'entre 1.2×10^9 UFC i 1.6×10^{10} UFC/g, sembla ser la més eficaç. Aquests resultats van en la línia de les revisions de Yao, K. et al. (12) i Tao, Y. et al. (38) on van observar reduccions similars del % d'HbA1c després de la suplementació amb probiòtics. De la mateixa manera, la suplementació amb formulacions probiòtiques dels gèneres *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* en concentracions d'entre 1×10^8 UFC i 2×10^9 UFC/g ha mostrat una reducció de $-2.70 \mu\text{IU/mL}$ dels nivells d'IPD, el qual concorda amb els estudis de Yao, K et al. (12) i Wang, X et al. (13).

En la present revisió sistemàtica també s'ha avaluat l'efecte de la suplementació amb probiòtics en altres paràmetres glucèmics secundaris en la DM2. En primer lloc, s'han tingut en compte paràmetres com l'AUC total de glucosa i l'AUC incremental de glucosa, els quals s'utilitzen en la pràctica clínica per diagnosticar intolerància a la glucosa. La suplementació amb combinacions de *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Akkermansia* i *Anaerobutyricum* en concentracions d'entre 9×10^8 i 1.6×10^{10} UFC/g ha mostrat reduccions significatives en ambdós paràmetres en un ACA (23). Pel que fa a altres marcadors proteics com la sirtuina 1 i la fetuina A, els quals participen en la regulació cel·lular de la resposta a la insulina, s'ha mostrat una reducció i un augment respectivament, quan es suplementa en càpsules d'una sola espècie (*L. casei*) de forma aïllada en concentracions de 1×10^8 UFC. Aquests resultats concorden amb l'estudi de Bonfili, L. et al. (40), realitzat en ratolins, on van demostrar que la suplementació mitjançant una formulació probiòtica de diferents espècies de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* i *Streptococcus* augmentaven l'expressió de la sirtuina 1. Tot i això, la sirtuina 1 i la fetuina A no s'han avaluat en altres estudis, pel que és necessari més investigació per poder contrastar resultats. Per altre banda, la reducció de -3.4 punts en els valors de l'índex HOMA- β resulta més eficaç quan es suplementa en forma de càpsules simbiòtiques que contenen espècies de *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* en concentracions 2×10^9 UFC/g més inulina. Aquests resultats concorden amb l'estudi d' Ahmadi, S. et al. (41), on es va obtenir una reducció significativa de l'índex HOMA- β després de la suplementació amb una formulació simbiòtica de gèneres *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* més inulina. Altres marcadors del control glucèmic com la fructosamina, la qual reflexa els nivells mitjans de glucosa durant les 2 o 3 setmanes anteriors (42), han mostrat una reducció significativa després de la suplementació amb combinacions de *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* en concentracions de 1×10^9 UFC addicionats a una matriu làctia. Fins on sabem, l'ACA de Tonucci, L.B. et al. (34), és l'únic en avaluar la fructosamina després de la suplementació amb probiòtics. Per últim, l'ISI s'ha vist

augmentat després de la suplementació amb un sola espècie de *Lactobacillus* en concentracions de 1×10^{10} UFC. Cal destacar però, que cada un d'aquests últims marcadors, només van ser avaluats en 1 dels 17 ACA inclosos en la revisió, pel qual, pot ser que aquesta forma de suplementació i en aquestes concentracions no siguin les més eficaces.

Pel que respecta a la suplementació probiòtica en matrius làcties, aquesta ha resultat en una reducció dels nivells d'HbA1c i fructosamina, especialment quan s'addicionen combinacions de *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* a matrius làcties riques en greixos saturats com la llet de cabra fermentada. En canvi, no s'han obtingut resultats rellevants en altres matrius com la llet de soja. Tenint en compte que la supervivència i estabilitat dels probiòtics en productes làctics depèn en gran mesura de la composició de la matriu (greix, proteïna, carbohidrats, antimicrobians naturals, i activitat d'aigua), el major efecte observat en llet de cabra fermentada podria deure's al major contingut en greixos els quals protegeixen als probiòtics durant el trànsit gastrointestinal (43). Per contra, la suplementació en forma de càpsula/pols, tant amb l'administració de soques probiòtiques aïllades com formulacions, ha demostrat reduccions significatives de la GPD, la IPD, l'HbA1c i l'índex HOMA-IR en la major part dels estudis analitzats. Per tant, es pot afirmar que la suplementació probiòtica en forma de càpsules/pols tant en forma aïllada com combinada és més efectiva que les matrius làcties en la reducció dels principals marcadors glucèmics.

En 5 ACA es va indicar realitzar canvis dietètics, principalment restricció energètica, i canvis d'estil de vida en combinació amb la suplementació probiòtica. En aquests estudis s'han evidenciat reduccions significatives de la GPD, l'índex HOMA-IR, l'HbA1c i la IPD. Tot i això, els estudis en els quals es va indicar mantenir els hàbits dietètics i d'estil de vida també han mostrat canvis significatius en aquests paràmetres glucèmics, i addicionalment major capacitat per disminuir l'índex QUICKI. Per tant, aquestes resultats indiquen que les modificacions en l'estil de vida i la dieta no tenen cap avantatge respecte als probiòtics en la millora dels paràmetres glucèmics en la DM2. En la mateixa línia, estudis recents realitzats en subjectes amb altres trastorns metabòlics com obesitat tampoc van mostrar canvis notables al combinar els probiòtics amb modificacions en l'estil de vida (44).

En la major part dels estudis els participants rebien medicació antidiabètica habitual. En aquests estudis es van observar canvis en els nivells de GPD i IPD, en canvi, els estudis amb participants sense ús de medicació van mostrar canvis en altres marcadors com l'índex HOMA-IR i l'HbA1c. De la mateixa manera, en 2 ACA els probiòtics es van administrar en formulacions simbiòtiques junt amb inulina, fibra soluble amb capacitat prebiòtica. Recentment, en un estudi realitzat en ratolins s'ha demostrat que l'administració conjunta de probiòtics amb prebiòtics i el tractament habitual antidiabètic

(metformina) podrien exercir un efecte sinèrgic protector front la DM2 a través de la regulació de la microbiota intestinal i dels seus metabòlits (45), el qual explicaria els nostres resultats.

La millora general en els paràmetres glucèmics amb la suplementació probiòtica podria deure's a l'acció dels probiòtics en la modulació de la microbiota intestinal. Aquest mecanisme pot afavorir el metabolisme de la glucosa a través d'un augment de la secreció del pèptid semblant al glucagó (GLP-1) per part de les cèl·lules L intestinals. Aquesta hormona inhibeix la glucèmia postprandial i augmenta els nivells d'insulina secretada per les cèl·lules β pancreàtiques (17). L'increment de la GLP-1 també es relaciona amb l'augment de la tolerància a la glucosa i la sensibilitat a la insulina. A més a més, la suplementació probiòtica sembla estimular la producció d'àcids grassos de cadena curta, que promouen la secreció de la GLP-1. (37,46). Per una altra banda, l'EFSA atribueix a l'espècie *L. plantarum* la capacitat d'ajudar a mantenir la sensibilitat a la insulina (ID=1072). (47)

En el futur, es necessiten més assajos clínics aleatoritzats de llarga durada, que investiguin major número de marcadors glucèmics, així com que analitzin els possibles canvis en la microbiota intestinal dels pacients un cop finalitzada la intervenció amb l'objectiu d'avaluar-ne els possibles canvis produïts a nivell de la comunitat bacteriana. Per altre banda, és necessari investigar quina forma d'administració i quines dosis són les més efectives, comparant suplementos formats per una sola soca d'una determinada espècie amb formulacions constituïdes per diferents espècies, administrades com a suplementos, formant part d'una matriu làctia, o bé en altres matrius no làcties. De fet l'aplicació dels probiòtics en matrius no làcties, com fruita, vegetals, carns o productes a base de soja, cada cop està sent més considerada (48). Per últim, també seria interessant poder obtenir major evidència en relació a les formulacions simbiòtiques atès que els resultats suggereixen una major eficàcia que aquelles que només estan constituïdes per probiòtics en el control i/o millora de marcadors glucèmics en pacients amb DM2.

Aquesta revisió sistemàtica conté diverses fortaleeses i limitacions. El principal punt fort és el fet de ser una de les primeres investigacions sobre la suplementació probiòtica en pacients amb DM2 que es centra específicament en els paràmetres glucèmics, ja que revisions anteriors també analitzaven a la vegada altres tipus de marcadors (inflamatoris, oxidatius, lipídics, etc.). A més a més, la present revisió ha inclòs dades de tots els marcadors glucèmics que han informat cadascun dels estudis inclosos, mentre que revisions prèvies només havien avaluat determinats paràmetres, majoritàriament la GPD, l'índex HOMA i l'Hb1Ac. Una altre fortaleesa és la similitud de les soques probiòtiques i la dosi utilitzada en tots els estudis, el qual proporciona homogeneïtat als efectes trobats. Per un altre costat, els articles inclosos en la revisió aporten una alta evidència científica, doncs tots els articles inclosos són assajos clínics aleatoritzats controlats amb placebo, i generalment mostren escassos riscos de biaix. A

banda d'això, la mostra de participants total estudiada ha estat de 1057, que és una quantitat significativa per tal de donar validesa i robustesa als nostres resultats.

Les limitacions d'aquesta revisió estan lligades a desequilibris entre les característiques dels articles inclosos. En primer lloc, una part considerable dels ACA (12 dels 17 totals) es van dur a terme a l'Àsia, així que les diferències entre els hàbits dietètics i la composició de la microbiota intestinal dels asiàtics respecte els subjectes d'altres continents podrien haver influït en la mitjana dels resultats (49). De fet, la població oriental es caracteritza per tenir uns filotips bacterians dominats per gèneres com Firmicutes i Actinobacteria (50). Per altre costat, les espècies probiòtiques predominants en la suplementació van pertànyer als gèneres *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, això va impossibilitzar l'observació de resultats en intervencions que no incloguessin aquests dos gèneres bacterians. Així mateix, s'ha observat una desproporció en el número d'estudis que utilitzaven les diferents formes d'administració, doncs només en 2 dels 17 ACA inclosos, el probiòtic es va subministrar en una matriu làctia i en la resta en forma de càpsula o pols.

5. CONCLUSIONS:

La present revisió, demostra que la suplementació amb probiòtics, principalment mitjançant combinacions de diferents espècies de *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* en forma de càpsules o pols, pot reduir significativament els nivells de GPD, HbA1c, índex HOMA-IR, així com la IPD, l'índex QUICKI o la AUC total de glucosa, millorant d'aquesta manera el pronòstic dels pacients amb DM2. Per tant, la suplementació amb formulacions probiòtiques d'almenys 8 espècies diferents tant de *Lactobacillus* com de *Bifidobacterium* pot ser un adjuvant terapèutic efectiu en el control dels principals marcadors glucèmics. No obstant, es necessiten més intervencions a llarg termini i amb major nombre de participants que avaluïn l'efecte d'altres espècies i/o altres formes d'administració per aclarir el paper dels probiòtics en la DM2.

6. BIBLIOGRAFIA:

(1) World Health Organization (WHO), 2016. "Global Report on Diabetes"

(2) Cosentino, F., Grant, P. J., Aboyans, V., Bailey, C. J., Ceriello, A., Delgado, V., Federici, M., Filippatos, G., Grobbee, D. E., Hansen, T. B., Huikuri, H. V., Johansson, I., Jüni, P., Lettino, M., Marx, N., Mellbin, L. G., Östgren, C. J., Rocca, B., Roffi, M., Sattar, N., ... ESC Scientific Document Group (2020). 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European heart journal*, 41(2), 255–323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486

- (3) Khan, M., Hashim, M. J., King, J. K., Govender, R. D., Mustafa, H., & Al Kaabi, J. (2020). Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *Journal of epidemiology and global health*, 10(1), 107–111. doi:10.2991/jegh.k.191028.001
- (4) Pérez Rodríguez, Arnoldo, & Berenguer Gouarnaluses, Maritza. (2015). Algunos determinantes sociales y su asociación con la diabetes mellitus de tipo 2. *MEDISAN*, 19(10), 1268-1271. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015001000012&lng=es
- (5) Pearson, E. R. (2019). Type 2 Diabetes: a Multifaceted Disease. *Diabetologia* 62 (7), 1107–1112. doi:10.1007/s00125-019-4909-y
- (6) Gurung, M., Li, Z., You, H., Rodrigues, R., Jump, D. B., Morgun, A., et al. (2020). Role of Gut Microbiota in Type 2 Diabetes Pathophysiology. *EBioMedicine* 51 (2020), 102590. doi:10.1016/j.ebiom.2019.11.051
- (7) Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., Morelli, L., Canani, R. B., Flint, H. J., Salminen, S., Calder, P. C., & Sanders, M. E. (2014). Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 11(8), 506–514. doi:10.1038/nrgastro.2014.66
- (8) Kobylak, N., Conte, C., Cammarota, G., Haley, A. P., Styriak, I., Gaspar, L., Fusek, J., Rodrigo, L., & Kruzliak, P. (2016). Probiotics in prevention and treatment of obesity: a critical view. *Nutrition & metabolism*, 13, 14. doi:10.1186/s12986-016-0067-0
- (9) Kok, C. R., & Hutkins, R. (2018). Yogurt and other fermented foods as sources of health-promoting bacteria. *Nutrition reviews*, 76(Suppl 1), 4–15. doi:10.1093/nutrit/nuy056
- (10) Chapman, C. M., Gibson, G. R., & Rowland, I. (2011). Health benefits of probiotics: are mixtures more effective than single strains? *European journal of nutrition*, 50(1), 1–17. doi:10.1007/s00394-010-0166-z
- (11) 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>
- (12) Yao, K., Zeng, L., He, Q., Wang, W., Lei, J., & Zou, X. (2017). Effect of Probiotics on Glucose and Lipid Metabolism in Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of 12 Randomized Controlled Trials.

Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research, 23, 3044–3053. doi:10.12659/msm.902600

(13) Wang, X., Juan, Q. F., He, Y. W., Zhuang, L., Fang, Y. Y., and Wang, Y. H. (2017). Multiple Effects of Probiotics on Different Types of Diabetes: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 30 (6), 611–622. doi:10.1515/jpem-2016-0230

(14) Sun, J., & Buys, N. J. (2016). Glucose and glycaemic factor-lowering effects of probiotics on diabetes: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *The British journal of nutrition*, 115(7), 1167–1177. doi:10.1017/S0007114516000076

(15) Han, J. L., & Lin, H. L. (2014). Intestinal microbiota and type 2 diabetes: from mechanism insights to therapeutic perspective. *World journal of gastroenterology*, 20(47), 17737–17745. doi:10.3748/wjg.v20.i47.17737

(16) Larsen, N., Vogensen, F. K., van den Berg, F. W., Nielsen, D. S., Andreasen, A. S., Pedersen, B. K., Al-Soud, W. A., Sørensen, S. J., Hansen, L. H., & Jakobsen, M. (2010). Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PloS one*, 5(2), e9085. doi:10.1371/journal.pone.0009085

(17) Ding, L. N., Ding, W. Y., Ning, J., Wang, Y., Yan, Y., & Wang, Z. B. (2021). Effects of Probiotic Supplementation on Inflammatory Markers and Glucose Homeostasis in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in pharmacology*, 12, 770861. doi: 10.3389/fphar.2021.770861

(18) Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Revista española de cardiología (English ed.)*, 74(9), 790–799. doi: 10.1016/j.rec.2021.07.010.

(19) Higgins, J. P., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Jüni, P., Moher, D., Oxman, A. D., Savovic, J., Schulz, K. F., Weeks, L., Sterne, J. A., Cochrane Bias Methods Group, & Cochrane Statistical Methods Group (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)*, 343, d5928. doi:10.1136/bmj.d5928

- (20) Hsieh, M. C., Tsai, W. H., Jheng, Y. P., Su, S. L., Wang, S. Y., Lin, C. C., Chen, Y. H., & Chang, W. 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), 16791. doi:10.1038/s41598-018-35014-1
- (21) Soleimani, A., Zarrati Mojarrad, M., Bahmani, F., Taghizadeh, M., Ramezani, M., Tajabadi-Ebrahimi, M., Jafari, P., Esmailzadeh, A., & Asemi, Z. (2017). Probiotic supplementation in diabetic hemodialysis patients has beneficial metabolic effects. *Kidney international*, *91*(2), 435–442. doi:10.1016/j.kint.2016.09.040
- (22) Horvath, A., Leber, B., Feldbacher, N., Tripolt, N., Rainer, F., Blesl, A., Trieb, M., Marsche, G., Sourij, H., & Stadlbauer, V. (2020). Effects of a multispecies symbiotic on glucose metabolism, lipid marker, gut microbiome composition, gut permeability, and quality of life in diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *European journal of nutrition*, *59*(7), 2969–2983. doi:10.1007/s00394-019-02135-w
- (23) Perraudeau, F., McMurdie, P., Bullard, J., Cheng, A., Cutcliffe, C., Deo, A., Eid, J., Gines, J., Iyer, M., Justice, N., Loo, W. T., Nemchek, M., Schicklberger, M., Souza, M., Stoneburner, B., Tyagi, S., & Kolterman, O. (2020). Improvements to postprandial glucose control in subjects with type 2 diabetes: a multicenter, double blind, randomized placebo-controlled trial of a novel probiotic formulation. *BMJ open diabetes research & care*, *8*(1), e001319. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001319
- (24) 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 Glycaemic 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. doi:10.29252/.23.1.68
- (25) Madempudi, R. S., Ahire, J. J., Neelamraju, J., Tripathi, A., & Nanal, S. (2019). Efficacy of UB0316, a multi-strain probiotic formulation in patients with type 2 diabetes mellitus: A double blind, randomized, placebo controlled study. *PloS one*, *14*(11), e0225168. doi:10.1371/journal.pone.0225168
- (26) Jiang, H., Zhang, Y., Xu, D., & Wang, Q. (2021). Probiotics ameliorates glycaemic control of patients with diabetic nephropathy: A randomized clinical study. *Journal of clinical laboratory analysis*, *35*(4), e23650. doi:10.1002/jcla.23650
- (27) Tajabadi-Ebrahimi, M., Sharifi, N., Farrokhian, A., Raygan, F., Karamali, F., Razzaghi, R., Taheri, S., & Asemi, Z. (2017). A Randomized Controlled Clinical Trial Investigating the Effect of Symbiotic

Administration on Markers of Insulin Metabolism and Lipid Profiles in Overweight Type 2 Diabetic Patients with Coronary Heart Disease. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 125(1), 21–27. doi:10.1055/s-0042-105441

(28) Razmpoosh, E., Javadi, A., Ejtahed, H. S., Mirmiran, P., Javadi, M., & Yousefinejad, A. (2019). The effect of probiotic supplementation on glycaemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes: A randomized placebo controlled trial. *Diabetes & metabolic syndrome*, 13(1), 175–182. doi:10.1016/j.dsx.2018.08.008

(29) Raygan, F., Rezavandi, Z., Bahmani, F., Ostadmohammadi, V., Mansournia, M. A., 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. doi:10.1186/s13098-018-0353-2

(30) Kanazawa, A., Aida, M., Yoshida, Y., Kaga, H., Katahira, T., Suzuki, L., Tamaki, S., Sato, J., Goto, H., Azuma, K., Shimizu, T., Takahashi, T., Yamashiro, Y., & Watada, H. (2021). Effects of Symbiotic Supplementation on Chronic Inflammation and the Gut Microbiota in Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Study. *Nutrients*, 13(2), 558. doi:10.3390/nu13020558

(31) Sabico, S., Al-Mashharawi, A., Al-Daghri, N. M., Wani, K., Amer, O. E., Hussain, D. S., Ahmed Ansari, M. G., Masoud, M. S., Alokail, M. S., & McTernan, P. G. (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 (Edinburgh, Scotland)*, 38(4), 1561–1569. doi:10.1016/j.clnu.2018.08.009

(32) Firouzi, S., Majid, H. A., Ismail, A., Kamaruddin, N. A., & Barakatun-Nisak, M. Y. (2017). Effect of multi-strain probiotics (multi-strain microbial cell preparation) on glycaemic control and other diabetes-related outcomes in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *European journal of nutrition*, 56(4), 1535–1550. doi:10.1007/s00394-016-1199-8

(33) Kobylak, 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. doi:10.1016/j.dsx.2018.04.015

(34) Tonucci, L. B., Olbrich Dos Santos, K. M., Licursi de Oliveira, L., Rocha Ribeiro, S. M., & Duarte Martino, H. S. (2017). Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized,

double-blind, placebo-controlled study. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 36(1), 85–92. doi:10.1016/j.clnu.2015.11.011

(35) 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. doi:10.1007/s12602-016-9233-y

(36) Mobini, R., Tremaroli, V., Ståhlman, M., Karlsson, F., Levin, M., Ljungberg, M., Sohlén, M., Bertéus Forslund, H., Perkins, R., Bäckhed, F., & Jansson, P. A. (2017). Metabolic effects of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in people with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism*, 19(4), 579–589. doi:10.1111/dom.12861

(37) Companys, J., Pla-Pagà, L., Calderón-Pérez, L., Llauradó, E., Solà, R., Pedret, A., & Valls, R. M. (2020). Fermented Dairy Products, Probiotic Supplementation, and Cardiometabolic Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 11(4), 834–863. doi.org/10.1093/advances/nmaa030

(38) Tao, Y. W., Gu, Y. L., Mao, X. Q., Zhang, L., & Pei, Y. F. (2020). Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: a meta-analysis. *Journal of translational medicine*, 18(1), 30. https://doi.org/10.1186/s12967-020-02213-2

(39) Hu, Y. M., Zhou, F., Yuan, Y., & Xu, Y. C. (2017). Effects of probiotics supplement in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized trials. *Medicina clinica*, 148(8), 362–370. doi.org/10.1016/j.medcli.2016.11.036

(40) Bonfili, L., Cecarini, V., Cuccioloni, M., Angeletti, M., Berardi, S., Scarpona, S., Rossi, G., & Eleuteri, A. M. (2018). SLAB51 Probiotic Formulation Activates SIRT1 Pathway Promoting Antioxidant and Neuroprotective Effects in an AD Mouse Model. *Molecular neurobiology*, 55(10), 7987–8000. doi.org/10.1007/s12035-018-0973-4

(41) Ahmadi, S., Jamilian, M., Tajabadi-Ebrahimi, M., Jafari, P., & Asemi, Z. (2016). The effects of symbiotic supplementation on markers of insulin metabolism and lipid profiles in gestational diabetes: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *British Journal of Nutrition*, 116(8), 1394-1401. doi:10.1017/S0007114516003457

- (42) Nansseu JRN, Fokom-Domque J, Noubiap JJN, et al. (2015). Fructosamine measurement for diabetes mellitus diagnosis and monitoring: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open*, 5:e007689. doi:10.1136/bmjopen-2015-007689
- (43) Gao, Jie, Li, X Zhang, G, Sadiq, FA, Gandara-Simal, J, Xiao, J, & Sang, Y. (2021). Probiotics in the dairy industry: advances and opportunities. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 20: 3937– 3982. doi.org/10.1111/1541-4337.12755
- (44) Rodrigo, T., Samaranayake, D., Nimali Seneviratne, S., De Silva, A. P., Fernando, J., De Silva, H. J., Jayasekera, & Wickramasinghe, V. P. (2021). Effects of probiotics combined with dietary and lifestyle modification on clinical, biochemical, and radiological parameters in obese children with NASH/NAFLD: a randomized clinical trial. *Clinical and experimental pediatrics*, 10.3345/cep.2021.00787. Advance online publication. doi.org/10.3345/cep.2021.00787
- (45) Yu, L., Zhou, X., Duan, H., Chen, Y., Cui, S., Guo, R., Xue, Y., Tian, F., Zhao, J., Zhang, H., Zhai, Q., & Chen, W. (2021). Synergistic Protective Effects of Different Dietary Supplements Against Type 2 Diabetes via Regulating Gut Microbiota. *Journal of medicinal food*, 24(3), 319–330. doi.org/10.1089/jmf.2020.4759
- (46) Miraghajani M, Dehsoukhteh SS, Rafie N, Hamedani SG, Sabihi S, Ghiasvand R. (2017). Mecanismos potenciais ligando probióticos a diabetes: Uma revisao narrativa da literatura. *Sao Paulo Med J*,135(2):169–78. doi:10.1590/1516-3180.2016.0311271216
- (47) States M, Commission E, Commission E, States M, States M, Commission E, et al. (2011). Consolidated list of Article 13 health claims List of references received by EFSA Part 2 IDs 1001 – 2000 (This document contains the list of references for claims which the Commission has asked). (1924):9–25.
- (48) Min, M., Bunt, C. R., Mason, S. L., & Hussain, M. A. (2019). Non-dairy probiotic food products: An emerging group of functional foods. *Critical reviews in food science and nutrition*, 59(16), 2626–2641. doi.org/10.1080/10408398.2018.1462760
- (49) Gupta, V. K., Paul, S., & Dutta, C. (2017). Geography, Ethnicity or Subsistence-Specific Variations in Human Microbiome Composition and Diversity. *Frontiers in microbiology*, 8, 1162. doi.org/10.3389/fmicb.2017.01162

(50) Jain, A., Li, X. H., & Chen, W. N. (2018). Similarities and differences in gut microbiome composition correlate with dietary patterns of Indian and Chinese adults. *AMB Express*, 8(1), 104. doi.org/10.1186/s13568-018-0632-1

7. MATERIAL DE SUPORT:

ANNEX 1: Taula de les característiques dels articles inclosos en la revisió sistemàtica:

<https://1drv.ms/w/s!AuWrhvP5sfEiiwMHKcohHoE8I70t?e=oimXhs>

ANNEX 2: Taula de risc de biaixos de cada article inclòs en la revisió sistemàtica:

<https://1drv.ms/w/s!AuWrhvP5sfEiiwEoRqRLM2VLQ5dW?e=ZdqNj0>

ANNEX 3: Taula checklist criteris PRISMA:

<https://1drv.ms/w/s!ArHbgrQ8VHbwdWaOyG3qDUL4SF8?e=kFdN1u>