Universidad Autónoma de Tlaxcala

Posgrado en Ciencias Biológicas

Efecto del Consumo de Probióticos y/o Prebióticos en la Obesidad Central en Pacientes con Diabetes Tipo 2

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

P r e s e n t a

Gabriela Vázquez Marroquín

Directoras de Tesis

Dra. Martha Elba González Mejía

Dra. Leticia Nicolás Toledo

Tlaxcala, Tlax. Diciembre, 2022

Universidad Autónoma de Tlaxcala

Posgrado en Ciencias Biológicas

Efecto del Consumo de Probióticos y/o prebióticos en la Obesidad Central en Pacientes con Diabetes Tipo 2

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

P r e s e n t a

Gabriela Vázquez Marroquín

Comité Tutoral

Dra. Martha Elba González Mejía
Dra. Leticia Nicolás Toledo
Dr. Ricardo Pérez Fuentes
Dr. Jorge Rodríguez Antolín

Tlaxcala, Tlax. Diciembre, 2022

Financiamiento

Esta tesis se realizó en el departamento de genética de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP) con el apoyo de la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado (VIEP) con clave del proyecto 100519099-VIEP2021.

La Maestría en Ciencias Biológicas del Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta (CTBC) perteneciente a la Universidad Autónoma de Tlaxcala (UATx) forma parte del Padrón Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC).

Autorización de Impresión de Tesis

Universidad Autónoma de Tlaxcala Centro Tlaxcala Biología de la Conducta (CTBC) Maestría en Ciencias Biológicas **Proceso: Posgrado CTBC** **Registro: Carta Autorización de Impresión de Tesis**	Código: Revisión:	503-RGE-26 03

COORDINACIÓN MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE TLAXCALA
P R E S E N T E

Los abajo firmantes, miembros del jurado evaluador del proyecto de tesis que **Gabriela Vázquez Marroquín** realiza para la obtención del grado de **Maestra en Ciencias Biológicas**, expresamos que, habiendo revisado la versión final del documento de tesis, damos la aprobación para que ésta sea impresa y defendida en el examen correspondiente. El título que llevará es **"Efecto del consumo de probióticos y prebióticos en la obesidad central en pacientes con diabetes tipo 2".**

Sin otro particular, aprovechamos para enviarle un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E
TLAXCALA, TLAX., OCTUBRE 18 DE 2022

DR. RICARDO PÉREZ FUENTES

DRA. MARTHA ELBA GONZÁLEZ MEJÍA

DR. JORGE RODRÍGUEZ ANTOLÍN

DRA. ESTELA CUEVAS ROMERO

DRA. MARÍA DE LOURDES ARTEAGA CASTAÑEDA

turnitin

Identificación de reporte de similitud: oid:21044:236292638

NOMBRE DEL TRABAJO

Tesis Gabriela Marroquiìn final.docx

AUTOR

Gabriela Marroquin

RECUENTO DE PALABRAS

15490 Words

RECUENTO DE CARACTERES

84856 Characters

RECUENTO DE PÁGINAS

57 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

4.7MB

FECHA DE ENTREGA

May 26, 2023 6:22 PM CST

FECHA DEL INFORME

May 26, 2023 6:23 PM CST

16% de similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base d

- 12% Base de datos de Internet
- 10% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de Crossref
- 10% Base de datos de trabajos entregados

Excluir del Reporte de Similitud

- Base de datos de contenido publicado de Crossref
- Material bibliográfico
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 8 palabras)

Agradecimientos

Al CTBC de la Universidad Autónoma de Tlaxcala por darme la oportunidad de estudiar la maestría en Ciencias Biológicas en sus instalaciones, también por siempre preocuparse por el verdadero aprendizaje y el bienestar de los alumnos, me llevo una buena experiencia y conocimientos de este posgrado.

Agradezco también al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por otorgarme la beca nacional con clave CVU 1083455 que me permitió financiar mis estudios.

También quiero agradecer a mi comité tutoral formado por la Dra. Martha Elba González Mejía, la Dra. Leticia Nicolás Toledo, el Dr. Ricardo Pérez Fuentes y el Dr. Jorge Rodríguez Antolín por siempre tener opiniones constructivas hacia mi trabajo con el fin de mejorar cada día más y acompañarme durante toda mi estadía en la maestría.
Agradezco también a mi familia, a mi esposo y a mi hija que me dieron su apoyo y fuerza para seguir adelante.

Finalmente quiero agradecer de manera especial a la Dra. Martha Elba González Mejía y al Dr. Leonardo M Porchia por apoyarme tanto en todo mi recorrido académico, siempre han sido un pilar importante para que yo haya llegado hasta donde he llegado, por esto y por muchas cosas más estaré siempre agradecida.

RESUMEN

Se han propuesto los probióticos y/o prebióticos como coadyuvantes en el manejo de la obesidad central, sin embargo, los resultados en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 (DTM2) permanecen controversiales. El objetivo fue evaluar el efecto de los probióticos y/o prebióticos en la obesidad central medida con la circunferencia cintura en pacientes con DTM2, así como evaluar su efecto en parámetros de control glucémico como glucosa en ayuno, insulina en ayuno, hemoglobina glucosilada (HbA1c) y resistencia a la insulina (HOMA1-IR). **Materiales y Métodos.** Se hizo una exploración de artículos en las bases de datos EBSCO, Scopus, LILACS y PubMed hasta junio del 2022 que evaluaran el efecto de los probióticos y/o prebióticos en pacientes con DTM2. El análisis estadístico se realizó en el programa Comprehensive Meta-Analysis software, la heterogeneidad fue calculada mediante la prueba Q de Cochran y cuantificada mediante el índice de inconsistencia, se utilizó el modelo de efectos aleatorios o el modelo de efectos fijos para calcular la diferencia de medias (DM) y el intervalo de confianza de 95% (95%CI). La evaluación del sesgo de publicación se llevó a cabo mediante el test de Begg-Mazumdar y Egger. **Resultados**. Sólo 15 artículos fueron incluidos para el análisis (casos=443 y controles= 387). El análisis global mostró una disminución significativa de WC (DM = -0.969 cm; 95%CI = -1.744 to -0.195; P = 0.014) sin embargo, cuando se evaluó por tipo de biótico sólo los probióticos tuvieron una disminución significativa (DM = -0.62 cm; 95%CI = -1.00 to -0.24; P = 0.002). Respecto a los parámetros de control de glucosa el análisis global mostró una disminución significativa de HbA1c (p=0.000), glucosa en ayuno (p= 0.000) y HOMA1-IR (p=0.001), cuando se realizó el análisis con base al tipo de biótico tanto los prebióticos como los probióticos disminuyeron significativamente HbA1c (p= 0.001 y 0.002 respectivamente) y glucosa (p<0.01), para HOMA1-IR sólo los probióticos mostraron una disminución significativa (p= 0.001), respecto a la insulina el tratamiento con prebióticos mostró un aumento significativo (p=0.006). **Conclusiones.** Los probióticos tuvieron un efecto reductor de la circunferencia cintura; tanto los probióticos como los prebióticos tuvieron un efecto reductor en HbA1c y glucosa; sólo los probióticos disminuyeron HOMA1-IR.

Palabras clave: probióticos, prebióticos, DT2, Circunferencia cintura, obesidad central, HOMA1-IR, glucosa, insulina, Hemoglobina glucosilada.

INDICE

1. Introducción 1
1.1. Impacto social de la diabetes 1
1.1.1. Prevalencia Mundial 1
1.1.2. Prevalencia en México 1
1.1.3. Calidad de vida 2
1.2. Fisiopatología 2
1.3. Factores de riesgo 3
1.3.1. Sobrepeso y obesidad 3
1.3.1.1. Distribución del tejido adiposo 5
1.3.1.2. Tejido adiposo disfuncional 6
1.4. Rol de la distribución de la grasa en Diabetes Tipo 2 8
2. Antecedentes 10
2.1 Microbiota intestinal 10
2.1.1. Formación de la microbiota intestinal 10
2.1.2. Principales Filo 11
2.1.3. Restablecimiento de Microbiota Intestinal 11
2.1.3.1. probióticos 12
2.1.3.1.1. Mecanismos de acción 13
2.1.3.1.1.1. Mejora de la Barrera Intestinal 13
2.1.3.1.1.2. Actividad Antimicrobiana 14
2.1.3.2. Prebióticos 15
2.1.3.2.1. Mecanismos de acción 15
2.1.3.2.1.1. Disminución de glucosa postprandial 15
2.1.3.2.1.2. Aumento de la saciedad 16
2.1.4. Microbiota resistencia a la insulina-diabetes 17
2.1.4.1. Ensayos preclínicos con prebióticos y/o probióticos 18
2.1.4.2. Ensayos clínicos con prebióticos y/o probióticos 21
3. Justificación 24
4. Planteamiento del problema 25
5. Hipótesis 26
6. Objetivos 26
6.1. Objetivo general 26
6.2. Objetivos específicos 26
7.Metodología 27
7.1. Diseño del estudio 27
7.2. Ubicación espacio temporal 27
7.3. Estrategia de trabajo 27
7.3.1. Muestreo 28
7.3.1.1. Definición de la unidad de población 28
7.3.1.2. Criterios de selección de las unidades de muestreo 28
7.3.1.3. Diseño y tipo de muestreo 29
7.3.1.4. Tamaño de la muestra 29
7.3.2. Definición de las variables y escalas de medición 29
7.3.3. Métodos y técnicas de recolección de datos 30
7.3.3.1. Generación de base de datos general 30
7.3.3.2. Análisis de sesgo y extracción de datos 31

7.3.4. Diseño estadístico 31
7.3.4.1. Hipótesis estadística 31
7.3.4.2. Pruebas estadísticas 31
8. Resultados 32
8.1. Búsqueda literaria 33
8.2. Evaluación de la calidad de los artículos 34
8.3. Características generales de los artículos incluidos 34
8.4. Los probióticos disminuyen la circunferencia cintura 37
8.5. Los probióticos y prebióticos disminuyen la hemoglobina glucosilada y los niveles de glucosa plasmática en ayuno 39
8.6. Los prebióticos aumentan los niveles de insulina 42
8.7. Los probióticos disminuyen la resistencia a la insulina 44
8.8. Sólo la disminución de resistencia a la insulina estuvo asociada a la disminución de circunferencia cintura 48
9. Discusión 49
10. Conclusión 53
11. Perspectivas 53
12. Referencias 55
13. Anexos 59
13.1. Dosis y tipos de probióticos y prebióticos utilizados en cada uno de los estudios 59
13.2. Participaciones como co-autor 61
13.2.1. Probiotics' effect on visceral and subcutaneous adipose tissue: a systematic review of randomized controlled trials. *Submitted to European Journal of Clinical Nutrition (DOI: 10.1038/s41430-022-01135-0)* 61
14. Publicaciones 72
14.1. The Effect of Microbiome Therapies on Waist Circumference, a Measure of Central Obesity, in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Submitted to Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics (DOI: 10.1016/j.jand.2023.01.006)* 72

1. Introducción

1.1. Impacto social de la diabetes

Se considera importante prevenir la diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) no sólo por su creciente prevalencia sí no también por su efecto en la calidad de vida de las personas, ya que, es una de las principales causas de muerte y discapacidad (Moreno y cols. 2014). Además, la actual pandemia por covid-19 nos ha mostrado que la mayoría de las personas que fallecieron presentaban una comorbilidad como diabetes, sobrepeso u obesidad e hipertensión, por lo que estrategias para mejorar esta situación es de suma importancia.

1.1.1. Prevalencia Mundial

Con base a la Federación Internacional de Diabetes (IDF) 2021, la prevalencia de diabetes es de 10.5% y existen 537 millones de personas con esta enfermedad (IDF 2021) esto equivale a un aumento del 16% cuando se compara con los datos reportados por la IDF 2019, la cual menciona que para esa fecha existían 463 millones de personas con esta enfermedad. Con base a la IDF 2021, la mayor prevalencia de diabetes se encuentra en los países de medianos ingresos y prevé que para el 2045 la prevalencia en esos países también será la más alta con un 12%; mientras que, la prevalencia mundial para esa fecha incrementará a un 11.2 % (IDF 2021). Cabe mencionar que la DMT2 es la que representa el mayor número de los casos (aproximadamente el 90%) y la característica principal de esta diabetes es: hiperglucemia como consecuencia de una resistencia a la insulina, condición en la que nuestro cuerpo no responden con eficacia a la acción de la insulina (IDF 2019).

1.1.2. Prevalencia en México

Con base a la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENSANUT) 2018-19 la diabetes es un reto importante de salud que México está enfrentando. El porcentaje de adultos con más de 20 años que presentan la enfermedad es del 14.4 % y el porcentaje se incrementa (>30 %) en las personas mayores de 50 años (INSP 2018-19). La IDF estimó que México es el número 1 en prevalencia de diabetes ajustada por edad de la región de América del Norte y el Caribe con un 16.9 % en el año 2021 (IDF 2021). Además, es la primera responsable de muerte en las mujeres y la segunda en los hombres desde el año 2000.

1.1.3. Calidad de vida

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la calidad de vida como "percepción de un individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura y sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones" (Lemusa y cols. 2014). Este concepto incluye el bienestar físico, mental, social y espiritual del individuo. Contextualizando este concepto en torno a la diabetes, el problema radica en que tanto su desarrollo como el de sus complicaciones son procesos lentos que no permiten concientizar a las personas de su prevención o del buen control de la enfermedad cuando ya está presente, por lo que sus complicaciones e incidencia aparecen en población cada vez más joven, generando una discapacidad, muerte a temprana edad, ceguera y amputación de extremidades no ocasionadas por traumatismo (INSP 2018-19). Estas condiciones derivadas de las complicaciones de la enfermedad, que, a menudo son consecuencia de una diabetes no tratada o un control inadecuado, impactan en la calidad de vida de los sujetos y por lo tanto en su percepción de bienestar. Algunas de estas complicaciones son: enfermedades del corazón, daño renal, daño nervioso o vascular y complicaciones del pie diabético, retinopatía diabética, mala salud bucal, etc. La IDF calcula que aproximadamente 4.2 millones de personas adultas fallecerán a causa de la diabetes y sus complicaciones en 2019. El porcentaje de muerte por diabetes en todo el mundo es del 11.3 % y casi la mitad de estos fallecimientos son en personas con menos de 60 años (IDF 2019).

1.2 Fisiopatología

La DMT2 es una enfermedad crónica derivada de tres procesos: disminución de la sensibilidad a la insulina, resistencia a la insulina y pérdida de la función de las células beta que fundan una hiperglucemia sin capacidad de controlar (Carrera y Martínez 2013). Las personas sanas tienen suficiente nivel de insulina para lograr una respuesta máxima que permita el control adecuado de los niveles de glucosa y su función en los tejidos (Figura 1, letra a) (Carrera y Martínez 2013). Sin embargo, cuando se requiere más insulina para controlar los niveles de glucosa, nos encontramos en la etapa de pérdida de sensibilidad a la insulina (Figura 1, letra b). Pérez (2014) reportaron que la pérdida de la sensibilidad a la insulina comienza tanto en hombres como en mujeres desde etapas más tempranas: 28 años

± 9.5 años, incluso los individuos permanecen sin expresar síntomas clínicos, puesto que aún se tiene un control glucémico y la absorción en los tejidos.

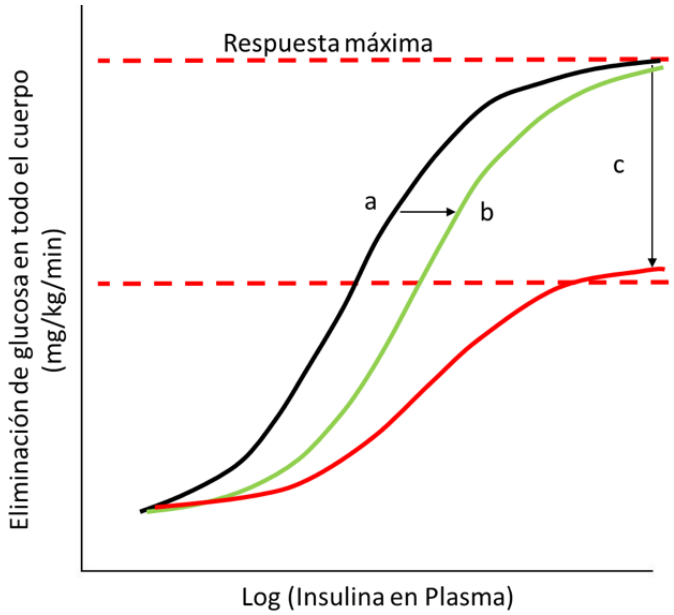

Figura 1. Fisiopatología de DMT2. a) Niveles y función de la insulina en condiciones normales. b) pérdida de sensibilidad de insulina con control de glucosa. c) Resistencia a la insulina de sensibilidad a la insulina, Fuente: Muniyappa, 2008.

La resistencia a la insulina comienza cuando a pesar de tener niveles elevados de insulina en sangre no se mantiene un control glucémico o su absorción en los tejidos (figura 1, letra c), provocando el desarrollo de pre-diabetes, a partir de esta etapa el progreso a diabetes franca tarda entre 5 a 10 años cuyos síntomas característicos son poliuria, polifagia, polidipsia y disminución de peso sin causa aparente.

1.3 Factores de Riesgo

1.3.1. Sobrepeso y obesidad

La obesidad en México afecta a dos de cada 3 adultos (Collaboration 2016). De acuerdo a la ENSANUT 2020, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en hombres con más de 20 años es de 40.6% y 31.5%, respectivamente; mientras que en las mujeres es de 35.8% y 40.2%, respectivamente (Shamah y cols. 2021). La localización del tejido adiposo se puede encontrar de dos formas ginoide y androide, modulado por la genética de cada individuo para determinar el límite de expansión del tejido adiposo sin generar problemas. La distribución ginoide (forma de pera) está normalmente asociada a las mujeres y el androide (forma de

manzana) asociada a los hombres, aunque no exclusiva de ellos. Esta distribución androide se relaciona con la grasa visceral (grasa acumulada en la parte intraabdominal, adyacente a los órganos internos) (Chait y Hartigh 2020) y ectópica (depósito de grasa en músculo, hígado y páncreas) (Kantartzis y cols. 2009).

La obesidad y la relación de distribución de tejido adiposo se puede determinar mediante tomografía axial computarizada o bioimpedancia eléctrica. Sin embargo, estos métodos no siempre están disponibles para la mayoría de las personas, por lo que el uso de medidas antropométricas como:

Índice de masa corporal: índice antropométrico que nos indica el estado nutricio de las personas y que se obtiene al dividir el peso del individuo en kilogramos entre su talla el cuadrado expresada en metros (kg/m^2). Reconoce un peso bajo, peso normal, sobrepeso y obesidad mediante los siguientes puntos de cohorte: Insuficiente: <18.5 kg/m^2; Normal: 18.5-24.9 kg/m^2; Sobrepeso: 25-29.9 kg/m^2; Obesidad: I 30-34.9 kg/m^2 (Diario Oficial 2017). Sin embargo, Porchia y cols. (2014) en una población mexicana reportaron que el punto de cohorte para predecir resistencia a la insulina y sensibilidad a la insulina en hombres fue de 27.3 y 26.8 kg/m^2, respectivamente, mientras que para mujeres fue de 31.6 y 24.2 kg/m^2, respectivamente (Porchia y cols. 2014).

Índice cintura cadera: Relación consecuente de dividir el perímetro cintura de una persona entre el perímetro de su cadera. Los puntos de cohorte son: 0,95 para hombres y > 0,85 para mujeres (Rodriguez y cols. 2020).

Índice cintura estatura: Índice de riesgo cardio-metabólico, considera los cambios del perímetro abdominal por la influencia de la talla. Porchia y cols. (2014) en una población mexicana reportaron un valor de cohorte para predecir resistencia a la insulina y sensibilidad a la insulina en hombres fue de 0.580 y 0.540, respectivamente; mientras que en mujeres fue de 0.613 y 0.539, respectivamente (Porchia y cols. 2014)

Circunferencia cintura: Esta medición se obtiene al medir el punto medio entre la costilla inferior y la cresta iliaca, en individuos con sobrepeso la medida se toma en la parte más amplia del abdomen. Su objetivo es evaluar la grasa abdominal o visceral. Los putnos de cohorte son menor a 80 cm en mujeres y menor a 90 cm en hombres (Diario Oficial 2012). En el estudio de Porchia y cols. (2014) en una población mexicana reportaron que el punto de cohorte para predecir resistencia a la insulina y sensibilidad a la insulina en hombres fue

de 99.5 y 94.0, respectivamente; mientras que, en mujeres fue de 96.3 y 89.2, respectivamente (Porchia y cols. 2014). Este hecho sugiere que, tanto la cantidad como la localización del tejido adiposo juegan un papel sustancial en el desarrollo de los principales mecanismos fisiopatológicos para DMT2 y, por lo tanto, es un factor para tomar en cuenta durante la creación de estrategias para la prevención o mejoría de DM2.

1.3.1.1. Distribución del tejido adiposo

El tejido adiposo se caracteriza por ser plástico, dinámico y que almacena energía. Se compone de adipocitos los cuales pueden expandirse hasta 4 veces más su tamaño, generando hipertrofia o también puede aumentar el número de adipocitos generando hiperplasia (plástico). Tiene la capacidad de liberar diferentes adipocinas que ayudan a regular el balance energético (dinámico) (Spiegelman 2013). El tejido adiposo se localiza en diferentes partes del cuerpo dependiendo del tipo (pardo, beige, blanco). Sin embargo, en esta ocasión nos referiremos sólo a la distribución del tejido adiposo blanco. Éste se puede dividir en dos grandes tipos: subcutáneo (debajo de la piel) y se distribuye en el área glútea, femoral y abdominal subcutáneo. El visceral se distribuye en la parte central del cuerpo como tejido perirrenal, omental y mesentérico (Ahmed y cols. 2021) (figura 2).

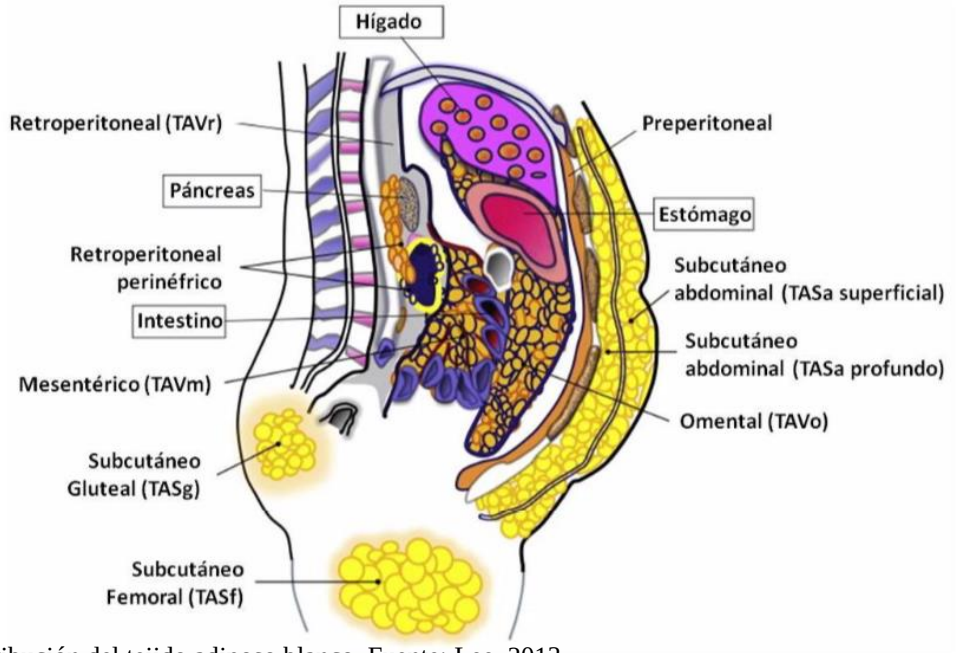

Figura 2. Distribución del tejido adiposo blanco. Fuente: Lee, 2013.

Existen diferencias metabólicas entre el tejido adiposo localizado debajo de la piel y el visceral, teniendo menor capacidad de diferenciación de preadipocitos en adipocitos y una mayor actividad lipolítica el tejido visceral; mientras que, el tejido subcutáneo protege frente a los efectos lipotóxicos del almacenamiento de triglicéridos. Además, el tejido subcutáneo que se distribuye en la parte femoral y gluteal está regulado por las hormonas sexuales y existe una función directa con la reproductividad (Bjorndal y cols. 2011). Participa en dos procesos metabólicos principales: la lipogénesis (formación de triglicéridos para su almacenamiento) y la lipólisis (rompimiento de los triglicéridos en ácidos grasos para liberarlos al torrente sanguíneo cuando sea necesario) (Proenca y cols. 2014), funciones encaminadas a mantener una homeostasis energética y responder de manera adecuada cuando así lo amerite. Adicionalmente el tejido adiposo presenta receptores para hormonas como insulina, progesterona, estrógenos, TLR-4 "toll like receptor-4") (Wolowczuk y cols. 2008), libera adipoquinas que participan en la regulación energética (señales de hambre/saciedad, mediante la liberación de adiponectina y leptina) (Ahima y cols. 2004). Por lo que su participación a nivel endocrino es muy importante. También participa en la respuesta inflamatoria mediante la liberación de interleucina 6 (IL-6) y factor necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), importantes en la activación de la respuesta inmunológica o la activación del sistema de complemento (Gaggini y cols. 2015). El tejido adiposo está compuesto por una tercera parte de adipocitos, el resto se compone de fibroblastos, células endoteliales, macrófagos, células estromales, células inmunes y preadipocitos (Chait y Hartigh 2020). Estas células trabajan juntas para mantener la integridad del adipocito y la sensibilidad hormonal. Interesantemente los adipocitos varían en tamaño dependiendo su localización, en el tejido adiposo visceral son más pequeños en comparación con los del subcutáneo y pueden secretan mayor cantidad de citoquinas proinflamatorias (Kantartzis y cols.2009).

1.3.1.2. Tejido Adiposo Disfuncional

El tejido adiposo sirve de reservorio de energía, se convierte en un tejido disfuncional cuando excede su capacidad funcional normal, referido como obesidad. Cuando el adipocito llega a su límite, su "comportamiento" empieza a ser disfuncional.

En este proceso intervienen dos mecanismos importantes: la inflamación y la lipotoxicidad

(Longo y cols. 2019; Liu 2016), lo que desencadena resistencia a la insulina y con el tiempo DMT2. Cuando el adipocito presenta una hipertrofia (más de tres veces su tamaño), genera estrés en el adipocito, anomalías de tipo necrótico, hipoxia y muerte celular. Estos elementos pueden iniciar una respuesta inflamatoria y el reclutamiento de macrófagos (Longo y cols. 2019), Figura 3.

El tejido adiposo contiene dos tipos de macrófagos: los macrófagos de tipo 1 (pro-inflamatorios) y los tipos 2 (anti-inflamatorios). Cuando el adipocito se necrotiza, los monocitos se diferencian en macrófagos tipo 1 formando una estructura como de corona, estos macrógafos secretan citoquinas pro-inflamatorias como: interleucina beta-1 (IL-1ß), IL-6, TNF-alfa y proteína quimio atrayente de monocitos (MCP-1) las cuales contribuyen a una inflamación sistémica y resistencia a la insulina (Longo y cols.2019). (Figura 3).

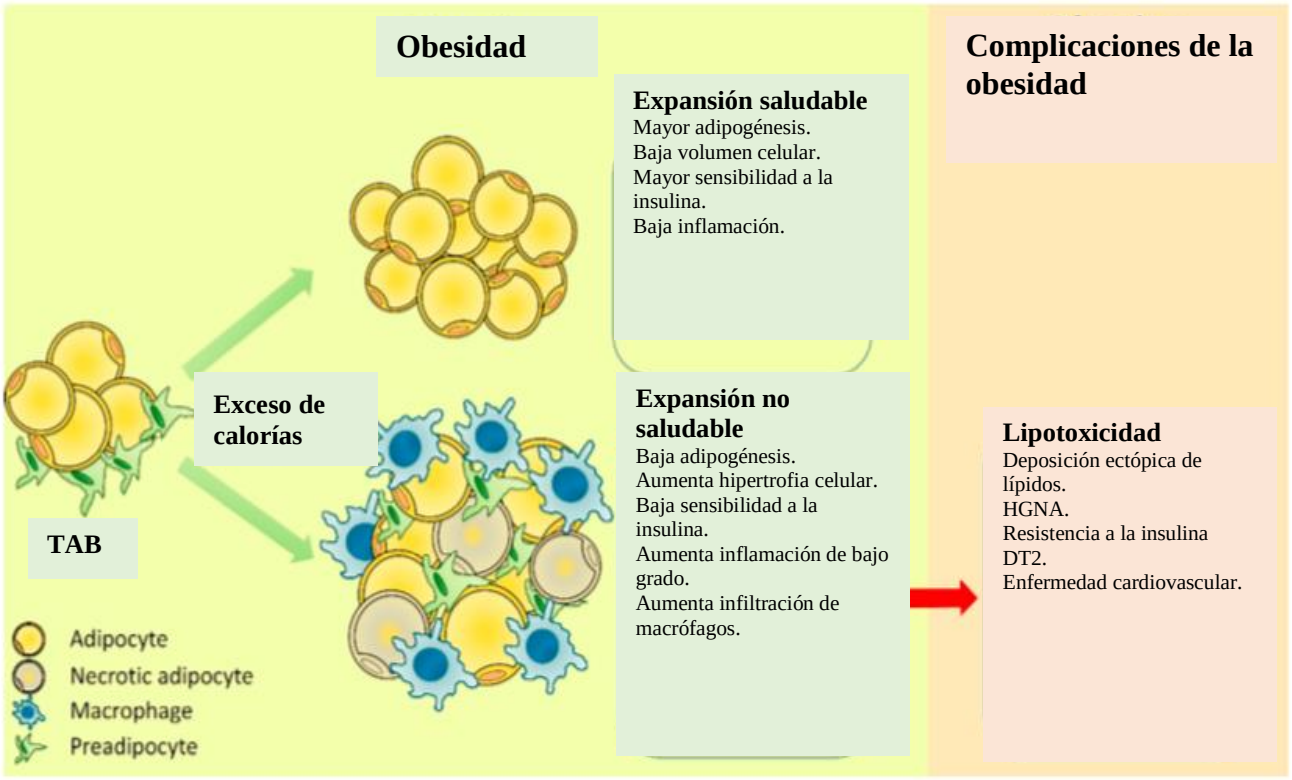

Figura 3. Hipertrofia del adipocito. Fuente: Longo, 2019.

1.4. Rol de la distribución de la grasa en Diabetes Mellitus Tipo 2

Una disminución en los valores de adiponectina se asocia a pacientes con DMT2, incremento de los niveles de glucosa, hipertensión y enfermedades cardiovasculares (Shuster y cols. 2012). Cuando existe una condición de obesidad, pero principalmente central, se infiere que el tejido adiposo está disfuncional, esta condición promuve resistencia a la insulina que a la larga se puede convertir en DMT2.

La evolución a resistencia a la insulina incluye varios mecanismos fisiopatológicos como: la inflamación, lipotoxicidad, disfunción mitocondrial, producción de radicales libres, estrés del retículo endoplásmico rugoso (Ahmed y cols. 2021). Figura 4. A continuacion se describen los principales procesos involucrados:

Lipotoxicidad

Es un mecanismo que promueve la resistencia a la insulina como resultado de un adipocito hipertrofiado, el cual, llegó a su límite de expansibilidad y ha perdido su capacidad de regular la lipogénesis y lipólisis. Por lo que, comienza una liberación de ácidos grasos al torrente sanguíneo y la grasa se empieza a acumular de forma ectópica en otros tejidos y órganos en los que su función no es almacenar grasa, como, por ejemplo; los vasos sanguíneos, hígado, páncreas y corazón (Kantartzis y cols. 2009). Estos ácidos grasos libres provienen principalmente del tejido adiposo visceral y ectópico. Actúan mediante la producción de lípidos tóxicos como el diacilglicérido (DAG) y ceramidas que promueven la producción de radicales libres, promoviendo estrés en el retículo endoplásmico que induce inflamación y activa la apoptosis (Ahmed y cols. 2021).

Inflamación

Inicia cuando el adipocito está hipertrofiado, lo que genera una mayor liberación de ácido grasos libres, promoviendo una producción de radicales libres, así como producción de citoquinas proinflamatorias TNF-alfa, MCP-1, IL-6, IL-1ß. El incremento de estas citoquinas promuven la actividad de proteínas cinasas (IKK, P38 MAPK, JNK y PKC), las cuales llegan a los residuos de serina del sustrato de receptor de insulina (IRS) y desequilibran la fosfoliracion de tirosina, dando como resultado una resistencia a la insulina en el tejido adiposo, múscular e hígado (Ahmed y cols. 2021), como se muestra en la Figura 4.

Especies reactivas de oxígeno

Dentro de los radicales libres se encuentran el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), superóxido (O^{-2}) y radical hidroxilo (OH). La elevación de estos compuestos activa ciertos factores de transcripción, los cuales elevan las citoquinas pro-inflamatorias, así también intervienen en el desbalance de proteínas intermediarias de la cascada de señalización de la insulina promoviendo una vez más inflamación y resistencia a la insulina (Ahmed y cols. 2021).

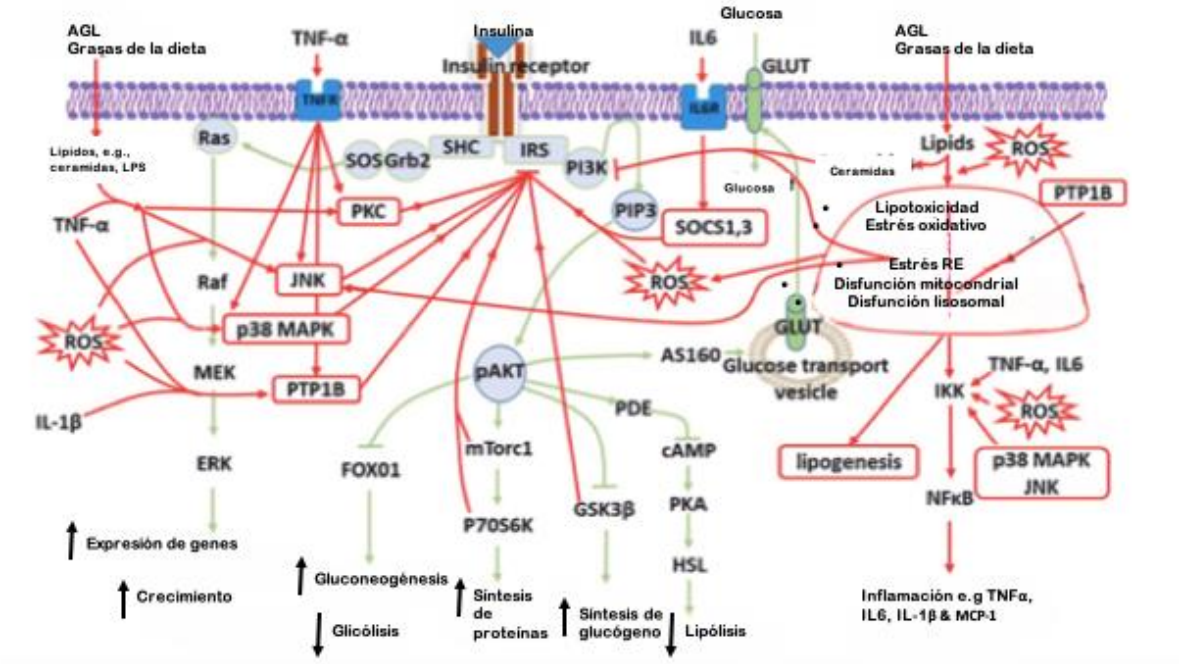

Figura 4. Mecanismo de resistencia a la insulina por lipotoxicidad. Fuente: Ahmed, et al. 2021

Disfunción mitocondrial

Los adipocitos en estado de hipertrofia producen un exceso de energía, generando especies reactivas de oxígeno, estrés oxidativo, e inflamación, favoreciendo el desarrollo de resistencia a la insulina (Ahmed y cols. 2021). Los reportes de individuos con obesidad muestran que tienen disfunción mitocondrial en el músculo, hígado y tejido adiposo puesto que estos órganos están implicados en el metabolismo energético (Ahmed y cols. 2021).

Tomando en cuenta los procesos involucrados en el desarrollo de resistencia a la insulina favorecidos por la hipertrofia de los adipocitos, sujetos con DMT2 favorecerán a la aparición de hígado graso no alcohólico por mecanismos de lipotoxicidad. Debido a que la liberación de ácidos grasos por parte del tejido adiposo central a la vena porta provoca la acumulación de ácidos grados en el hígado (Kantartzis y cols. 2009) y favorece resistencia hepática a la insulina (Miyazaki y De Fronzo 2009). Además, es importante recordar que los pacientes con DMT2 presentan una glucotoxicidad debido a la acumulación de glucosa en sangre y la glicosilación de los tejidos que promueven aún más una resistencia a la insulina (Fatati y cols. 2009). En conjunto esto explicaría porque las personas que ya presentan DMT2 y obesidad central presentan disminución de la sensibilidad periférica a la insulina y un incremento de gluconeogénesis y resistencia a la insulina (Gastaldelli y cols. 2002). Por ello, se han propuesto diferentes estrategias enfocadas a disminuir los procesos inflamatorios en pacientes diabéticos, como una estrategia para tratar de mejorar el estado metabólico de los pacientes, la mejora de la microbiota intestinal a través del consumo de probióticos y/o prebióticos que mejoren la barrera intestinal, disminuyan la glucosa postprandial y que promuevan el crecimiento de bacterias buenas creadoras de ácido grasos de cadena corta (AGCC).

2. ANTECEDENTES

2.1 Microbiota Intestinal

En la actualidad la microbiota intestinal es calificada como un órgano que interviene en la regulación de diversas vías fisiológicas, y el desequilibrio en su composición se asocia con patologías como obesidad, diabetes, enfermedad inflamatoria intestinal, trastornos psiquiátricos, asma y algunos tipos de cáncer (Wu y cols. 2019).

2.1.1. Formación de la microbiota intestinal

La formación de la microbiota intestinal empieza desde el nacimiento ya que éste es el primer contacto que tenemos con bacterias. Algunos factores que influyen en la composición de la microbiota son: la forma del nacimiento (natural o cesárea), edad gestacional, alimentación (leche materna o fórmula láctea), nivel de sanitización y exposición a antibióticos (Wu y cols. 2019). La composición de la microbiota del neonato se caracteriza

por presentar menor diversidad de bacterias y existe una relativa dominancia del filo Proteobacteria y Actinobacteria, conforme crecemos la diversidad de composición aumenta y aproximadamente al año de vida ya se cubrieron las características de tasa del adulto. A los dos años y medio de edad la microbiota intestinal es estable y similar a la de un adulto. Sin embargo, la microbiota sigue evolucionando durante toda la vida de las personas de forma más lenta y a un ritmo constante (Wu y cols. 2019).

2.1.2. Principales filos

La microbiota del adulto se compone de tres filos principales: Firmmicutes *(Ruminococcus, Clostridium, Lactobacillus* y *Eubacteria),* bacteroidetes (*Prevotella*, *Porphyromonas, Bacteroides),* y Actinobacteria *(Bifidobacteria) (Mazloom y cols. 2019).* Existen aproximadamente $10^1 – 10^3$ ufc/mL bacterias en el intestino delgado proximal, 10^4-10^7 ufc/mL bacterias en el intestino delgado distal y $10^4 – 10^{11}$ en el colon (Mazloom y cols. 2019). La microbiota intestinal de personas saludables es dominada por bacteroidetes y firmicutes (más del 98% en total) (tabla 1), aunque la composición de las especies es diferente de cada individuo y en gran medida determinada por el ambiente y los hábitos dietéticos. Respecto a este último punto la microbiota es capaz de moldearse al tipo de alimentación de forma permanente o transitoria (Wu y cols. 2019).

Filo	**Abundancia Relativa (%)**	
	Niños (<1 año)	**Adulto**
Firmicutes	32.01	50.50
Bacteroidetes	20.08	48.00
Proteobacteria	46.14	0.60
Actinobacteria	1.28	0.20
Verrucomicrobia	0.44	0.60
Fusobacteria	0.06	0.08
Unclassified	NA	0.02

Tabla 1. Principales filos en el adulto y en niños menores de 1 año. Fuente: Wu, 2019

2.1.3. Restablecimiento de la microbiota intestinal

Hablamos de un restablecimiento de la microbiota intestinal cuando por medio del consumo externo de probióticos y/o prebióticos o modificacioines en la alimentación se logra

aumentar la diversidad de bacterias de la microbiota intestinal, así como aumentar el número de bacterias relacionadas con efectos benéficos en la salud intestinal como: bacterias productoras de butirato, bacterias que promueven la producción de moco y bacterias que mejoran el sistema inmunológico, todo ello permitirá una mejoría en el estado de obesidad y DM2. Debido a que una disbiosis del microbiota intestinal se relaciona con estas enfermedades, es importante modular o restablecer el microbiota intestinal.

2.1.3.1. Probióticos

Los probióticos de acuerdo con la OMS se definen como microorganismos vivos no patológicos que cuando se consumen en cantidades adecuadas confieren un beneficio al huésped. La mayoría de las bacterias utilizadas como probióticos pertenecen a la cepa *Bifidobacteria y Lactobacilli*, las cuales han establecido un record de seguridad y se les ha dado el estatus de GRAS (Generalmente reconocidas como seguras) por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (Mazloom y cols. 2019) Sin embargo, llevar a cabo estas consideraciones mejora la seguridad de consumo de bacterias utilizadas como probióticos:

Identificación. Establecer una correcta identificación de la cepa a nivel de especie de las bacterias potencialmente utilizadas como probióticos permite generar un vínculo con información científica y tecnológica relacionada con las especies, incluidos datos sobre condiciones de crecimiento, características metabólicas e información genética. Así también, la capacidad de identificar una cepa probiótica específica entre otros probióticos o miembros de la microbiota nativa esencial para la caracterización de la cepa, las evaluaciones de la estabilidad de la cepa a lo largo del proceso de fabricación, la descripción adecuada del material utilizado en los estudios de intervención humana, el seguimiento eficiente del probiótico a través del huésped y para la vigilancia posterior a la comercialización. Existen algunos métodos comúnmente utilizados para la identificación de bacterias como, por ejemplo; polimorfismo de longitud de fragmento amplificado, elemento de ADN repetitivo (rep)-PCR y el ribotipado (Sanders y cols. 2010)

Resistencia y transferibilidad a los antibióticos. Las bacterias utilizadas como probióticos no deben funcionar como un origen potencial de genes de resistencia a los antibióticos para miembros microbianos menos inocuos del ecosistema microbiano intestinal, sin embargo, la

evaluación de la transferencia a microbios potencialmente más dañinos es una situación teórica extremadamente compleja de evaluar en la práctica. Actualmente no existe un enfoque armonizado a nivel mundial para su evaluación (Sanders y cols. 2010).

Estabilidad genética. Es una característica que refleja la susceptibilidad a los reordenamientos genómicos en el curso de su evolución natural, por lo que, la estabilidad genética garantiza que las características y funcionalidades de las bacterias que promueven la salud no se vean afectadas durante la conservación o producción a largo plazo y durante el viaje desde la ingestión del probiótico hasta el tracto gastrointestinal (Sanders y cols. 2010).

Patogenicidad/toxigenicidad. Cuando una cepa potencialmente utilizada como probiótico pertenece a un género bacteriano donde se conocen especies patógenas, entonces es importante demostrar la ausencia de factores de virulencia a asociados (Sanders y cols. 2010)

2.1.3.1.1. Mecanismo de acción probióticos

El método por el que los probióticos ejercen su efecto benéfico no está del todo claro aún, incluso se cree que cada cepa en específico tiene su propio mecanismo de acción, pero en este trabajo explicaremos algunas propuestas de mecanismos de acción generales de los probióticos.

2.1.3.1.1.1. Mejora de la Barrera Intestinal

La barrera intestinal se integra de diversos tipos de células que ayudan a mantener la homeostasis inmunológica y la salud intestinal como: células enteroendócrinas, enterocitos (90-95%), células caliciformes o células de goblet (liberan glicoproteínas de mucina, formando el moco en el intestino grueso), células Paneth (se encuentran en el intestino delgado y secretan péptidos antimicrobianos) y células M que ayudan en la captura de antígenos y (Álvarez y cols. 2021). Las acciones de las células que forman la barrera intestinal no permiten el paso de microorganismos, toxinas o productos de membrana de bacterias como los lipopolisacáridos, también, ayudan a disminuir la permeabilidad intestinal manteniendo íntegra la adhesión que existe entre enterocito y enterocito (figura 5) protegiendo el paso de cualquier bacteria o sustancia tóxica a la circulación sistémica. La microbiota comensal ejerce un efecto de nutrición, contribuyendo en la reproducción de células epiteliales y el sostenimiento de las uniones intercelulares estrechas, fortaleciendo la función de barrera física que impida el paso de patógenos (Álvarez y cols. 2021).

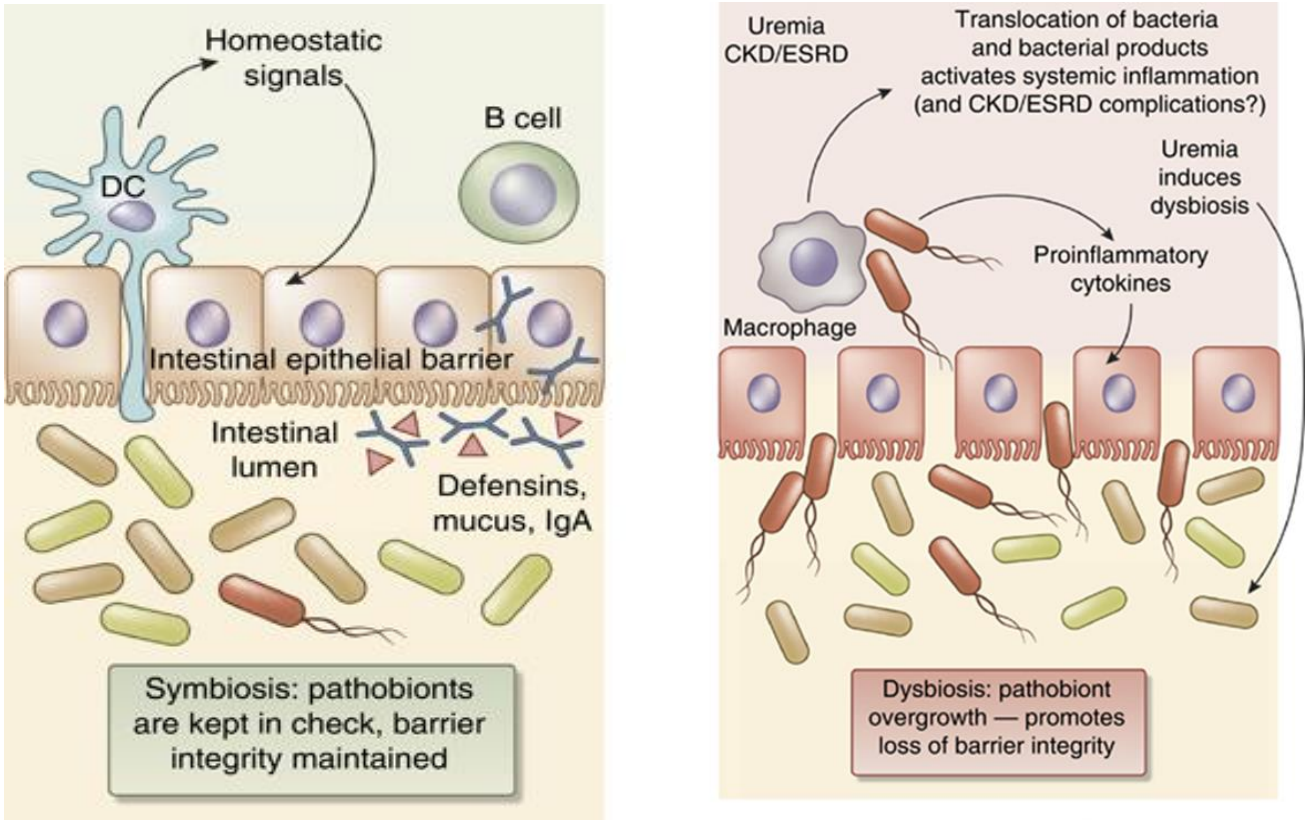

Figura 5. Comparación de una barrera intestinal normal (A) vs una barrera intestinal dañada con espacios intercelulares (B). Fuente: Anders et al, 2013.

Una correcta homeostasis de la barrera intestinal promueve una reducción de la inflamación al evitar la entrada de patógenos o sus productos a la circulación sistémica y con ello evitar que se desencadene una reacción inflamatoria la cual, contribuiría aún más al estado de inflamación por obesidad y resistencia a la insulina, que en un futuro podría desencadenar DMT2.

2.1.3.1.1.2. Actividad antimicrobiana

El efecto antimicrobiano de la microbiota intestinal se debe a diferentes procesos como: disminución del pH, inhibición de adherencia de bacterias patógenas y producción de sustancias antimicrobianas y defensinas (Cerdo y cols. 2019). Respecto a la disminución del

pH las bacterias productoras de ácido láctico como las bifidobacterias y lactobacillus promueven una disminución del pH dentro del lumen intestinal impidiendo la proliferación de bacterias patógenas y la sobrevida de bacterias no sensibles a los cambios en el pH como *Firmicutes* y *Bifidobacteria* (Cerdo y cols. 2019), por el contrario ingerir hidratos de carbono no digeribles (fibra) que promuevan la elaboración de ácidos grasos de cadena corta mejoran la cantidad de bacterias creadoras de butirato como *Roseburia intestinalis, Eubacterium rectale y F. Prausnitzii* e impiden la proliferación de bacterias dañinas.

En cuanto a la producción de sustancias antimicrobianas se ha visto que numerosas bacterias son capaces de producir péptidos antimicrobianos llamados bacteriocinas, estos péptidos son capaces de actuar contra hongos, bacterias gram positivas, virus y bacterias gram negativas (Cerdo y cols. 2019). Algunas cepas de probióticos también promueven la creación de defensinas por las células epiteliales mejorando la barrera intestinal y actuando contra bacterias patógenas (Boirivant y Strober 2007).

2.1.3.2. Prebióticos

Los prebióticos son principalmente oligosacáridos y polisacáridos no almidón que se caracterizan por ser inmunes a las enzimas digestivas humanas, sirven de alimento a grupos específicos de microorganismos que se encuentran en el intestino y promueven la reproducción de bacterias buenas sobre las dañinas (Guarner y Sanders 2017). Unos de los prebióticos más comunes son la inulina, oligofructosa, galacto-oligosacáridos, oligosacáridos de la leche materna y lactulosa (Guarner y Sanders 2017).

2.1.3.2.1. Mecanismos de acción

2.1.3.2.1.1. Disminución de glucosa postprandial

Como se sabe, con cada ingestión de comida se incrementan los valores de glucosa en sangre, sin embargo, cuando estos niveles se elevan demasiado rápido se promueve una mayor demanda de insulina en poco tiempo, con lo que se generan picos de insulina, es decir, niveles altos de insulina en sangre (debido a una alta demanda) con una bajada rápida de los niveles de insulina. Estos picos de insulina promueven que la glucosa se acumule como triglicéridos en el tejido adiposo y con ello el progreso hacia obesidad. Cuando con la alimentación se ingiere algún tipo de prebiótico proveniente de los alimentos como frutas,

verduras y cereales integrales (fuentes de fibra dietética), el incremento de la glucosa en sangre se hace de forma paulatina, por lo que los valores de glucosa en sangre no se elevan rápidamente, esto es así porque la fibra dietética disminuye el vaciamiento gástrico, con lo que logramos sentirnos satisfechos por más tiempo, además la fibra puede disminuir la absorción de algunos nutrimentos provenientes de la dieta como el colesterol ayudando a reducir las kilocalorías consumidas de la dieta. Con estos efectos se previene el desarrollo de obesidad y con ello el riesgo a padecer DM2 en un futuro.

2.1.3.2.1.2. Aumento de la saciedad

Otro método propuesto para la mejoría de DMT2, es a través del incremento de la liberación del péptido YY (PYY), y el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) los cuales ayudan a disminuir el apetito, ganancia de peso y glucosa sérica (Halloran y Underwood 2019).

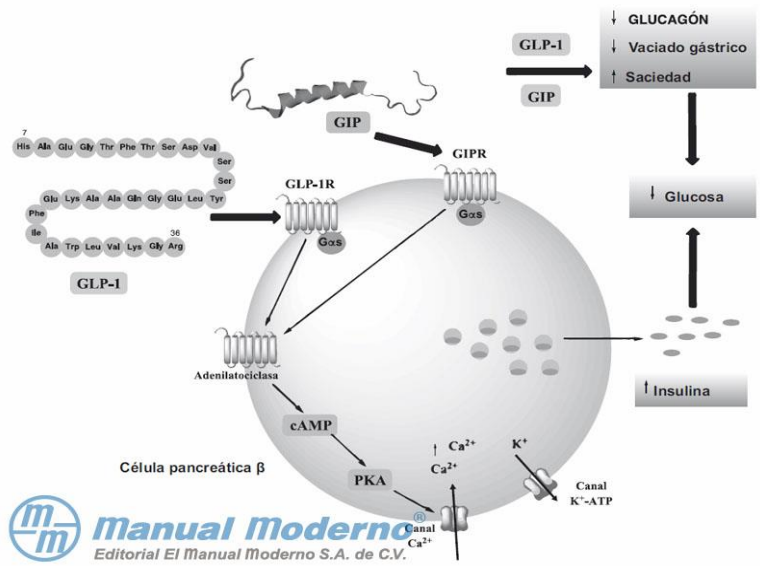

Figura 6. Efectos metabólicos del butirato a través de la liberación de GLP-1. Fuente: Manual moderno. Diabetes, obesidad y síndrome metabólico. Un abordaje multidisciplinario. Capítulo 07.

Los metabolitos de la microbiota intestinal más estudiados son los AGCC (acetato, butirato y propionato). Aunque últimamente se le ha dado importancia al butirato ya que se le relaciona con efectos metabólicos benéficos que podrían mejorar el estado de obesidad o diabetes tipo 2 (Yadav y cols. 2013; Liu y cols. 2018). El butirato incrementa la expresión de GLP-1 y PYY mediante su unión a los receptores GPR41 y GPR43 del coloncito. El GLP-1

aumenta la producción de insulina y disminuye la liberación de glucagón por parte de las células beta pancreáticas, mientras que PYY aumenta la captura de glucosa por el tejido adiposo y músculo, mejorando la sensibilidad a la insulina. El butirato también disminuye la gluconeogénesis hepática, aumenta el uso de los ácidos grasos en el músculo y disminuye la lipólisis en el tejido adiposo blanco (figura 6) (Liu y cols. 2018).

2.1.4. Microbiota resistencia a la insulina-diabetes

El papel de la microbiota intestinal en la aparición de enfermedades crónicas como la DMT2 actualmente es objeto de estudio debido a que la composición de la microbiota es diferente cuando se compara con la de personas sanas, es por ello que se habla de la existencia de una disbiosis. En este contexto se han encontrado algunos géneros de bacterias que se relacionan con la disbiosis presente en estos pacientes, así pues, encontramos a *Bifidobacterium, Bacteroides, Faecalibacterium, Akkermansia y Roseburia* que se relacionan negativamente con DT2 (Gurung y cols. 2020), mientras que, *Rominococcus, Fusobacterium y Blautia* se asocian positivamente con DT2 (Gurung y cols. 2020).

Esta disbiosis pone en marcha mecanismos por los cuales se promueve el desenlace a resistencia a la insulina mediante: incremento de endotoxemia, modificaciones en la producción de butirato, cambios en la libración de incretinas relacionadas con resistencia a la insulina y funcionalidad de las células beta (Muñoz y cols. 2016).

La endotoxemia puede estar producida por los lipopolisacáridos (LPS) que forman parte de la pared celular de bacterias gram negativas, este lipopolisacárido se puede unir a los receptores CD14/TLR4 de los macrófagos y promover la liberación de citoquinas proinflamatorias, también niveles elevados de LPS promueven resistencia a la insulina hepática, intolerancia a la glucosa y aumento de peso en el tejido adiposo (Muñoz y cols. 2016). Este LPS puede venir de la disbiosis de la microbiota o por una alteración en la permeabilidad intestinal que favorece la entrada de LPS y aumentar sus niveles en sangre, este aumento tiene que ver con la aparición de resistencia a la insulina (Muñoz y cols. 2016).

En cuanto a la alteración de producción de butirato, la disbiosis en los pacientes con DMT2 puede generar un deceso de bacterias que producen butirato como: *Faecalibacterium y Roseburia*. El butirato es producido por la microbiota intestinal y sirve como fuente de energía para los coloncitos, mientras que, el propionato afecta la gluconeogénesis y

lipogénesis hepática; el acetato contribuye con la producción de colesterol y energía (Muñoz y cols. 2016). El butirato puede disminuir la permeabilidad intestinal mediante los trasportadores de serotonina, ya se sabe que la serotonina regula la permeabilidad intestinal además de ser un neurotransmisor en el intestino y en el cerebro, involucrado en las señales de hambre y saciedad (Muños y cols. 2016; Gurung y cols. 2020).

Respecto a la modificación de secreción de las incretinas, a la que se le ha puesto mayor atención es al péptido similar al glucagón (GLP-1), puesto que esta incretina ayuda a disminuir los valores de glucagón y aumentar la elaboración de insulina después del consumo de alimentos (Yadav y cols. 2013), por lo que se ha visto efectos benéficos en la disminución de la glucosa postprandial, incrementto de la saciedad y disminución de la resistencia a la insulina (Yadav y cols. 2013), es importante mencionar que su liberación se promueve por los AGCC que produce la microbiota, pero principalmente por el butirato (Yadav y cols. 2013),.

Así pues, la obesidad que promueve un estado inflamatorio, genera una resistencia a la insulina ya que, la lipotoxicidad y glucotoxicidad, junto con el incremento de citoquinas proinflamatorias derivadas del tejido adiposo disfuncional o bien, de los LPS que aumenta sus niveles en sangre por un fallo en la permeabilidad intestinal, actúan a nivel de la cascada de señalización de insulina alterando la fosforilación de alguno de sus intermediarios (IRS o PI3K), como consecuencia se genera resistencia a la insulina y en un futuro DMT2.

2.1.4.1. Ensayos preclínicos con prebióticos y/o Probióticos

Los estudios preclínicos con suplementación de probióticos y/o prebióticos en un modelo animal que simule las enfermedades de los humanos son los pioneros para la posterior intervención clínica ya que aportan mucha información sobre el comportamiento de la enfermedad, su evolución y los mecanismos de acción de algún tratamiento, así pues, el uso de probióticos y/o prebiótico en modelo animal como una alternativa de prevención para enfermedades crónicas como diabetes, sobrepeso y obesidad ha cobrado auge estos últimos años. El género más utilizado como probióticos son los *Lactobacillus y Bifidobacterium,* pero también podemos encontrar *Streptococcus y Saccharomyces.* En cuanto a los prebióticos los más utilizados son la inulina, fructooligosacáridos y fibra proveniente de algún tipo de verdura. En este apartado mencionaremos los principales

resultados de tres estudios enfocados en un modelo animal que simula Diabetes y al que se le suplementó con pre y/o probióticos y después mencionaremos algunos estudios que no simulan diabetes pero que presentan una dieta que promueve el desarrollo de diabetes u obesidad y a los cuales se les suplementó con pro y/o prebióticos. La mayoría de los resultados de esta suplementación en modelo animal han resultado satisfactorios, así pues, el estudio realizado por Aluwong y cols. (2016), quienes utilizaron ratas machos y las suplementaron con *Saccharomyces cerevisiae* y vitamina C, encontraron que después de 4 semanas de intervención hubo una reducción de glucosa en ayuno, mejoría en el perfil lipídico y disminución del daño oxidativo, aunque este último resultado puede estar relacionado con la vitamina C debido a sus efectos antioxidantes, sin embargo, no hubo una diferencia en el peso corporal aunque la tendencia en los grupos de estudio fue a un aumento de peso corporal. Otro estudio en el que se evaluó la actividad antiinflamatoria de *Lactobacillus plantarum OLL2712 y L. gasseri MEP222804* inactivados por calor, así como su capacidad para inducir IL-10, una citoquina anti-inflamatoria producida por células dendríticas y macrófagos, encontraron que había una disminución de la inflamación en tejido adiposo visceral (determinada por PCR cuantitativa en tiempo real para medir los valores de transcripción de citoquinas pro y antiinflamatorias), así como una disminución de triglicéridos y un aumento de IL-10 (Toshimitsu y cols. 2016). En el estudio por Xu y cols. (2011), quienes utilizaron ratones con diabetes y obesos y a los que se les suplementó con un polisacárido derivado de *Ophiopogon japonicas*, encontraron que con una dosis de 300 mg/kg se redujeron los niveles de insulina, la deposición de triglicéridos en el hígado y se optimizó la tolerancia oral a la glucosa, también encontraron que con una dosis de 150 mg/kg había una detrimento del peso de la grasa subcutánea y una reducción significativa de la ganancia de peso. Tabla 2.

Siguiendo con el efecto de los probióticos y/o prebióticos en dietas que pueden promover el desarrollo de obesidad o diabetes Balakumar y cols. (2018), encontraron que el consumo de *Lactobacillus plantarum* MTCC5690, *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Lactobacillus fermentum* MTCC5689 durante 6 meses con una dieta alta en grasas saturadas mejoran la resistencia a la insulina, los niveles de hemoglobina glucosilada y la sensibilidad a la insulina teniendo mejores resultados el *Lactobacillus fermentum* MTCC5689, en cuanto a la tolerancia a la glucosa sólo los lactobacillus MTCC5689 y GG mostraron una mejoría

significativa. Otro estudio realizado por Castro y cols. (2020), quienes suplementaron con *Leuconostoc mesenteroides subsp. Mesenteroides SD2* una bacteria extraída del aguamiel de agave salmiana encontraron que disminuye la ganancia de peso, previene la esteatosis hepática y la deposición de ácidos grasos en el tejido adiposo, en cuanto a la tolerancia de glucosa encontraron que el grupo que recibió probióticos mejoró significativamente su respuesta a los cambios de glucosa, indicando una mejoría en el metabolismo de la misma, también encontraron una disminución de citoquinas por-inflamatorias como TNF-α, una disminución en la producción de TLR4 y CD14. En ratones a los que se les dio una dieta alta en azúcar y grasas y se utilizó como prebiótico un extracto seco de raíces de Ruibarbo (una planta originaria de China). Encontraron que previene el almacenamiento de triglicéridos en el hígado, inflamación del tejido adiposo, adiposidad visceral y un aumento de *Akkermansia muciniphila*, la cual está relacionada con los beneficios de equilibrar la microbiota intestinal (Régnier y cols. 2020). Los frijoles pintos como fuente de fibra y como prebiótico administrado a ratones por 30 días, mostraron una proliferación de bacterias productoras de AGCC, también se mejoró la glucosa en ayuno, la tolerancia a la glucosa y se disminuyó el TNF-α (Ojo y cols. 2021). Otro suplemento con polidextrosa (un polisacárido al que se le han atribuido propiedades prebióticas) administrada a ratas machos con obesidad inducida por una dieta de cafetería, presentaron significativamente menos IMC, ganancia de peso y circunferencia abdominal, una disminución de la glicemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y un aumento de los valores de colesterol HDL (Souza y cols. 2020).

De acuerdo a los estudios realizados previamente en modelo animal se puede concluir que el consumo de probióticos puede ser de gran utilidad para la prevención y el tratamiento de obesidad así como el desequilibrio metabólico que ésta trae consigo, sin embargo, el tipo de cepa utilizada en cada uno de los estudios y la duración de la intervención difiere mucho entre ellos (tabla 2), por lo que se necesita más evidencia científica que soporte la idea de los probióticos y/o prebióticos como una prevención del desarrollo de enfermedades crónicas como diabetes.

2.1.4.2. Ensayos clínicos con Prebióticos y/o Probióticos.

Existen algunos ensayos clínicos en personas con DMT2, no obstante, los resultados son controversiales. Khalili y cols. (2019), demostró que utilizando probióticos (*Lactobacillus casei 01*) por 8 semanas, encontró diferencias significativas tanto en los parámetros de control de glucosa, así como de IMC y circunferencia abdominal. Firouzi y cols. (2017) utilizando un mix de probióticos (bifidobacterias y lactobacillus) en pacientes con diabetes tipo 2 por 12 semanas, mostraron un detrimento significativo en los valores de insulina y hemoglobina glucosilada, sin diferencias en los parámetros de obesidad central. De manera similar Mohamadshahi y cols. (2014) utilizando un mix de lactobacillus y bifodabcterium durante 8 semanas, mostraron cambios en la hemoglobina glucosilada, sin diferencias en parámetros de obesidad central. Por el contrario, Hove y cols. (2015) utilizaron un solo tipo de bacteria como probiótico (*Lactobacillus helveticus)* por 12 semanas, no se encontraron diferencias en parámetros de control de glucosa u obesidad central en pacientes con DT2.

Con base a los resultados mencionados previamente podemos inferir que el beneficio del uso de probióticos permanece en controversia ya que, no todos tienen un resultado significativo y esto puede ser explicado por el tipo de probiótico utilizado en cada estudio, la razón es que cada bacteria tiene sus propios mecanismos de acción y uso terapéutico, algunas bacterias funcionan para disminuir peso corporal, controlar los niveles de glucosa, mientras que otras son efectivas contra problemas gastrointestinales, mejorar el sistema inmunológico, etc. (Lee y cols. 2018; Cerdo y cols. 2019; Mazloom y cols. 2019). Así pues, debido a la inmensa variedad de bacterias es muy difícil, pero no imposible encontrar aquella que nos dé resultados positivos tanto en modelo animal como en humanos. Así, realizar un meta-análisis que evalúe el consumo de probióticos en personas con DMT2 nos ayudará a identificar qué tipo de bacteria tuvo mayores efectos benéficos, en caso de encontrar un resultado positivo y a esclarecer un poco el tiempo de intervención y edad de la población, puesto que estos son otros motivos por los que el resultado del uso de probióticos aún permanece controversial, a continuación, se muestra un cuadro comparativo del uso de pre y/o probióticos en modelo animal y en humanos.

Tabla 2. Uso de pre y/o probióticos en modelo animal y humanos.

	Criterios de Inclusión	Tipo	Bacteria y/o prebiótico	Tiempo	Dosis	Resultados
Modelo animal	Ratas Wistar macho con diabetes inducida por Alloxan (Aluwong, 2016)	Probióticos + vitamina C	*Saccharomyces cerevisiae*	4 semanas	Vit C. 100mg 4.124 x 10^6	Disminución Glucosa. Disminución perfil lipídico. Disminución Daño oxidativo. Aumento de Peso corporal. No evalúa grasa visceral.
	Ratón KKAy (Toshimitsu, 2016)	Heat-Killed Lactobacillus	*Lactobacillus plantarum OLL2712*	3 semanas	4mg de agua destilada con polvo liofilizado de lactobacillus/ratón	Disminución Inflamación en tejido adiposo visceral. Aumento de IL-10. Disminución triglicéridos.
	Ratón obeso con diabetes (Xu, 2011)	Prebióticos	Fructano soluble proveniente de *Ophiopogon japonicus*	6 semanas	150 mg/kg	Disminución glucosa en ayuno. Disminución triglicéridos en el hígado.
					300 mg/kg	Disminución peso de la grasa subcutánea. Disminución Insulina en ayuno. Disminución triglicéridos en el hígado.
	Ratón con dieta alta en grasas (Balakumar, 2016)	Probióticos	*Lactobacil-lus plantarum* MTCC5690	6 meses	1.5 x 10^9 colonies/mouse/day	Aumento sensibilidad a la insulina.
			Lactobacillus fermentum MTCC5689	6 meses	1.5 x 10^9 colonies/mouse/day	Disminución Desarrollo de diabetes.
	Ratas obesas (Goldsmith, 2017)	Prebióticos	Almidón resistente	11 semanas	70 % de almidón resistente	no hay diferencias en obesidad abdominal.
	Ratón con dieta alta en azúcar y grasa (Ojo, 2021)	Prebióticos	Fibra proveniente de frijoles pintos	4 semanas	10% de las calorías totales	No hay diferencias en el peso y composición corporal. Disminución Glucosa. Modula microbiota intestinal.
	Ratón con dieta alta en grasas y azúcar (Régnier, 2020)	Prebióticos	Fibra proveniente del Ruibarbo	8 semanas	0.3 % (gramos de extracto / gramos de comida)	Previene ganancia peso corporal. Aumento Tolerancia a la glucosa. Modula microbiota intestinal: aumento de Verrocumicrobia.

	Ratón con dieta alta en grasas Castro, 2019	Probióticos	Leuconostoc mesenteroides subsp. mesenteroides SD23	14 semanas	1×10^{10} CFU/mL	Efecto protector contra el incremento de peso corporal por una dieta excesiva de grasas. Disminución Glucosa, leptina y colesterol.
	Ratas machos con dieta de cafetería (Souza, 2020)	Prebióticos	Polidextrosa	30 días	2, 4 y 6 % de polidextrosa de las calorías totales	Disminución de glucemia, resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa.
Humanos	Humanos con Diabetes Cai, 2018	Prebióticos	Leche en polvo suplementada con Inulina + dextrina resistente	12 semanas	inulina: 10-30 g/d dextrina resistente: 8-34 g/d	Aumento WC. Disminución Glucosa y HbA1c.
	Humanos con diabetes Firouzi, 2016	Probioticos	*Lactobacillus acidophilus Lactobacillus casei Lactobacillus lactis Bifidobacterium bifidum Bifidobacterium longum Bifidobacterium infantis*	12 semanas	10^{10} cfu/day	Disminución de Glucosa y HbA1c.
	Humanos con diabetes Horvath, 2020	Simbióticos	Omnibiotic Hetox® (probiotico)	24 semanas	1.5 x 10^{10} cfu	No hubo diferencias significativas.
			Omnilogic Plus (prebiótico)	24 semanas	10g/d	No hubo diferencias significativas
	Humanos con Diabetes Palacios, 2020	Probioticos	Combinacion de *lactobacillus, Bifidobacterium, Streptococcus y Saccharomyces*	12 semanas	-	Disminución Glucosa, HOMA y WC.
	Humanos con diabetes Razmpoosh, 2019	Probioticos	Combinacion de *lactobacillus, Bifidobacterium y Streptococcus*	6 semanas	-	No hubo diferencias significativas en WC. Disminución Glucosa.

3. Justificación

Con base a la IDF 2019, la cantidad de personas que tienen diabetes se triplicó en los últimos 20 años, con 151 millones de personas en el año 2000 hasta 463 millones de personas en el 2019, con una prevalencia del 9.3% en adultos de edades entre 20 y 79 años. La IDF estima que 578 millones de adultos padecerán diabetes en el año 2030, número que alcanzará los 700 millones para el 2045 (Guía de la incidencia política). La obesidad central, una de las principales comorbilidades de la diabetes es considerada como uno de los factores de riesgo más importantes que promueven alteraciones metabólicas, que por un lado, promueven lipotoxicidad (por un incremento en la liberación de ácidos de grasos) y el aumento de radicales libres (Ahmed y cols. 2021) y citocinas proinflamatorias (Neeland y cols. 2019) que desencadenan resistencia a la insulina (Kantartzis y cols. 2009; Gastaldelli 2015;Neeland 2019; Chait y cols. 2020), el cual, es el principal mecanismo fisiopatológico para el desarrollo de DMT2.

Desafortunadamente los métodos gold standar para la evaluación de la grasa central no son muy accesibles para la población en general, por lo que, se ha optado por métodos antropométricos como la circunferencia cintura, IMC para poder evaluarla. Estas medidas se han correlacionado efectivamente tanto con IS como con IR en estudios realizados en población mexicana (Porchia y cols. 2014). Los pacientes con DMT2 más obesidad central favorecen aún más el estado inflamatorio, lipotoxicidad, detrimento de la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos y peor control glucémico (Gastaldelli y cols. 2020). Por otro lado, las personas con DMT2 y con obesidad muestran una disbiosis de la microbiota intestinal, esta disbiosis muestra que las personas con obesidad tienen una mayor proporción del filo *Firmicutes* respecto al filo *Bacteroides*, este desequilibrio en la microbiota intestinal puede promover la acumulación de energía en el tejido adiposo favoreciendo un estado inflamatorio y lipotoxicidad (Mazloom y cols. 2019). La consitución de la microbiota intestinal es dependiente dentro de otros aspectos, de la dieta; una alimentación alta en grasas saturadas promueve poca variedad de bacterias de la microbiota intestinal, mientras que, una alimentación rica en hidratos de carbono simples promueve un cambio completo de la estructura de la microbiota intestinal promoviendo un crecimiento de bacterias afines con obesidad (*Firmicutes*, *Proteobacteria* y *Tenericutes*) (Aoun y cols. 2020). Por lo que el restablecimiento de la microbiota intestinal con el consumo de probióticos y/o prebióticos podría tener un efecto benéfico para la reducción de peso y resistencia a la insulina.

4. Planteamiento del problema

La prevalencia de DMT2 ha aumentando rapidamente en los últimos años y se considera la causa número uno de muertes en México junto con las enfermedades cardiovasculares, además, la IDF estima que para el 2030 habrá 578 millones de adultos con diabetes, número que llegará hasta los 700 millones en el 2045. Por lo que, es importante crear estrategias que puedan prevenir o, al menos minimizar las complicaciones y optimizar la calidad de vida de los individuos. No podemos hablar de DMT2 sin asociarla con obesidad, principalmente, obesidad central, puesto que ésta presenta mayor actividad lipolítica y se encuentra resistente a la acción lipogénica de la insulina, con lo que hay mayor liberación de ácidos grasos, lo que promueve una lipotoxicidad, inflamación y resistencia a la insulina con el consecuente progreso a DMT2.

La microbiota intestinal es sustancial para regular el metabolismo, el sistema inmunológico y últimamente se ha propuesto como regulador del comportamiento, por lo que, las alteraciones de la microbiota intestinal, conocidas como "disbiosis", se caracterizan por tener menor variedad de bacterias, y un predominio de bacterias relacionadas positivamente con diabetes tipo 2 como *Rominococcus, Fusobacterium y Blautia,* así como, por tener una menor producción de butirato y una mayor efectividad para obtener energía de los alimentos que será convertida en colesterol por el hígado. Todos estos procesos conllevan a empeorar un estado de inflamación previamente asentado por obesidad central y favorecer el progreso hacia resistencia a la insulina. Por lo que, el restablecimiento de la microbiota intestinal puede promover el crecimiento de bacterias relacionadas negativamente con diabetes tipo 2 como: *Bifidobacterium, Bacteroides, Faecalibacterium, Akkermansia y Roseburia*, además de mejorar la barrera intestinal e impedir el paso de lipopolisacáridos, el cual, desencadena un estado de inflamación, principal mecanismo para desencadenar resistencia a la insulina. Por otro lado, aún existe controversia sobre el uso de los probióticos y/o prebióticos para prevenir y/o usar como coadyuvantes en el manejo de enfermedades crónicas como diabetes, por lo que con este meta-análisis trataremos de esclarecer esta controversia contestando a la siguiente pregunta:

¿La adición de probióticos y/o prebióticos mejorará la obesidad central en pacientes con diabetes tipo 2?

5. Hipótesis

El consumo prolongado de probióticos y/o prebióticos mejoran la obesidad central en pacientes con diabetes tipo 2**.**

6. Objetivos

6.1. Objetivo general

Determinar si el consumo prolongado de probióticos y/o prebióticos mejoran la obesidad central en pacientes con diabetes tipo 2.

6.2. Objetivos específicos

1. Armar la estrategia de revisión estructurada en la literatura científica, con los términos que identifiquen obesidad central, DMT2, consumo de probióticos y/o prebióticos.
2. Buscar en las bases de datos PubMed, Ebsco, Scopus, LILACS usando la estrategia de revisión estructurada con los términos que identifiquen probióticos y/o prebióticos, DMT2, obesidad central.
3. Identificar las publicaciones de casos y controles para probióticos y/o prebióticos, obesidad central en DMT2.
4. Determinar la asociación de los casos y controles para probióticos y/o prebióticos, obesidad central en DMT2.
5. Establecer si existe asociación del consumo de un probiótico especifico en la mejoría de la circunferencia cintura.

7.Metodología

7.1. Diseño del estudio

Es un estudio de tipo revisión sistemática con las características de: retrospectivo. Descriptivo y observacional.

7.2. Ubicación espacio temporal

Este trabajo se llevó a cabo en el consultorio de Genética, ubicado en el Departamento de Genética de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Trabajo en línea debido a confinamiento por COVID-19.

7.3. Estrategia de trabajo

Este trabajo se realizó mediante 3 fases. Enseguida se explica el procedimiento y las actividades a realizar en cada una de las fases.

1era fase:

Se armó la estrategia de búsqueda con base en las palabras clave que identifiquen: probióticos y/o prebióticos, DMT2 y obesidad central, grasa visceral, grasa abdominal, adiposidad abdominal, circunferencia cintura. Una vez concluida la estrategia de búsqueda, se inició la exploración de publicaciones en diferentes bases de datos como: pubmed, scopus, ebsco y LILACS. Los resúmenes encontrados en cada base de datos se exportaron al software EndNote X9.

2da fase:

Se llevó a cabo una revisión de los resúmenes exportados y se clasificaron de acuerdo al uso de modelos animales, in vitro o in vivo y revisiones sistemáticas, estos artículos no fueron utilizados para el análisis. Sólo se eligieron aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión (casos y controles, diagnóstico de DMT2, uso de probióticos y/o prebióticos, medición de obesidad central, grasa visceral, grasa abdominal, adiposidad abdominal, circunferencia cintura).

3era fase:

Una vez que se obtuvieron los artículos del nivel dos, se indagó en las referencias de cada artículo para corroborar que efectivamente se incluyeron todos los artículos que cumplieron con los criterios de inclusión. Una vez que se obtuvieron las publicaciones para el estudio, se exportaron los datos a un ahoja de Excel correspondientes al uso de probióticos y/o prebióticos en casos y controles. Posteriormente, se comenzó con el análisis de datos para establecer la asociación probabilística de cada uno de ellos en el programa *Comprehensive Meta-Análysis software* (versión 2. 2.064 Copenhagne, DK). Finalmente, se estableció una conclusión de la asociación del consumo de probióticos y/o prebióticos con la disminución de obesidad central.

7.3.1. Muestreo

7.3.1.1. Definición de la unidad de población

Se ejecutó la estrategia de búsqueda con base en las palabras claves establecidas en las bases de datos PubMed, Scopus, Ebsco y LILACS sin tener un límite en la cantidad de artículos encontrados. Para disminuir al máximo el error aleatorio y el sesgo, se obtuvieron las publicaciones suficientes que respondan a nuestra pregunta de investigación.

7.3.1.2. Criterios de selección de las unidades de muestreo

a) **Criterios de inclusión:** Artículos de investigación originales, enfocados en humanos. Los artículos analizaron el uso de probioticos y/o prebioticos y su efecto en obesidad central. Artículos de casos y controles. Todos los participantes incluidos en los artículos presentaron diabetes tipo 2. El articulo estableció que cada sujeto de estudio contó con el consentimiento informado.
b) **Criterios de exclusión:** en el proceso de revisión de resúmenes y títulos, el artículo fue excluido si no son casos y controles. Si los datos del artículo ya habian sido usados en otra publicación que haya sido incluida, así evitamos repetición de información, sí este fuera el caso se conservó el estudio más reciente o el que presentara la información más completa.

7.3.1.3. Diseño y tipo de muestreo

Se realizó un estudio descriptivo, aleatorio ya que los casos no se obtuvieron de la población si no que debieron cumplir con el diagnóstico de DMT2.

7.3.1.4. Tamaño de la muestra

El tamaño de muestra se obtuvo medinate el diseño de muestreo no probabilístico a conveniencia del estudio.

7.3.2. Definición de las variables y escalas de medición

A continuación se especifican las características de las variables analizadas.

Tabla 3. Variables analizadas en el estudio.

Variable	**Definición conceptual**	**Definición operacional**	**Tipo**	**Escala**
Probióticos	Microorganismos vivos no dañinos que cuando se consumen en cantidades adecuadas ejercen un beneficio al huesped.	Unidades Formadoras de Colonia (UFC)	Cualitativa	Nominal: positivo o negativo
Prebióticos	sirven de alimento a grupos específicos de microorganismos que se encuentran en el intestino y promueven la reproducción de bacterias buenas sobre las dañinas	Miligramos (mg) o gramos (g)	Cualitativa	Nominal: positivo o negativo
Índice de masa corporal (kg/m^2)	Índice que indica la relación entre peso y talla	Insuficiente: <18.5 kg/m2 Normal: 18.5-24.9 kg/m2 Sobrepeso: 25-29.9 kg/m2 Obesidad: I 30-34.9 kg/m^2	Cualitativa	Ordinal
Obesidad central	Acumulación excesiva de masa grasa en la parte abdominal del cuerpo.	>80 en mujeres >90 hombres	Cuantitativa	Continua
Circunferencia Cintura	Medida antropométrica que evalúa la cantidad de grasa localizada en la parte central	Cm	Cuantitativa	Continua
HOMA-IR	Es un índice que permite estimar mediante una	Sin resistencia a la insulina: <1.96	Cuantitativa	Continua

	fórmula establecida y validada el grado de resistencia a la insulina.	Resistencia a la insulina: >3 sospecha de resistencia a la insulina: 1.93-3		
Insulina (μU/mL)	Hormona procedente de las células pancreáticas que regula los niveles de glucosa.	Insulina normal: 17 μU/mL	Cuantitativa	Discreta
Glucosa plasmática en ayuno (mg/dL)	Prueba que evalúa los valores de glucosa en sangre después de no haber ingerido alimentos o agua por lo menos 8 horas.	Prediabetes:100-125 mg/dL Diabetes: ≥126 mg/dL	Cuantitativa	Discreta
Hemoglobina glucosilada (%)	Fracción de la hemoglobina circulante que sufre glicosilación.	Diabetes: ≥6.5 % Prediabetes: 5.7-6.4 %	Cuantitativa	Continua

7.3.3. Método y técnicas de recolección de datos

7.3.3.1. Generación de Base de Datos General.

Los resúmenes obtenidos de la búsqueda en las bases de datos (PubMed, Scopus, Ebsco y LILACS) se exportaron al programa EndNote X9. Esto formó el Nivel 1. Este nivel formó una base de datos general en la que después se eliminaron los resúmenes duplicados o los que no cumplieran con los criterios de inclusión; esto formó el Nivel 2. Después se extrajo la información necesaria para el análisis de cada artículo que permaneció hasta la etapa final de este análisis, esto formó el Nivel 3. Los datos obtenidos del nivel 3 se pasaron a una tabla de comparación en Excel en la que se registró la siguiente información: a) Autor y/o autores, año de publicación; b) Lugar de procedencia de los pacientes del estudio y controles; c) Número de casos y controles positivos y negativos al uso de probióticos y/o prebióticos d) Tipo y cantidad de probiótico y/o prebiótico utilizado.

7.3.3.2. Análisis de sesgo y extracción de datos.

Los criterios de calidad se de cada artículo se evaluaron mediante la escala de Newcastle-Ottawa (The Newcastle-Ottawa Scale Cohort Studies). Esta propone que tres autores (tesista, autor externo y tutor experto) evalúen de manera independiente la calidad de los artículos incluidos usando la escala de evaluación de calidad. Esta escala se integra por una serie de preguntas que deberán ser contestadas con el artículo, cuando una de ellas se responde de manera positiva obtiene una estrella = 1punto, y en caso de ser negativa no adquiere nada = 0 puntos. Los artículos que obtuvieron seis o más estrellas fueron considerados como estudios de alta calidad, mientras que los artículos que obtuvieron 5 puntos o menos fueron eliminados del análisis. Las preguntas de evaluación fueron las siguientes: a) ¿El estudio presenta una muestra representativa (verdaderamente representativa)?; b) ¿es adecuado el lugar de procedencia de los controles?; c) ¿Los casos están bien definidos?; d) demostración de que el resultado de interés no estaba presente al inicio del estudio; e) ¿existe comparabilidad entre los casos y controles?; f) ¿el estudio fue doble ciego?; g) ¿el tiempo de suplementación con probióticos y/o prebióticos fue suficiente para obtener un resultado?; i) ¿el seguimiento de los casos y controles durante la investigación fue adecuada?.

7.3.4. Diseño estadístico.

7.3.4.1. Hipótesis estadística.

El consumo de probióticos y/o prebióticos se asocia con la mejoría de obesidad central en pacientes con DMT2.

7.3.4.2. Pruebas estadísticas.

El análisis estadístico se realizó en el Comprehensive meta-analysis software

<u>Evaluación del estudio</u>

- **Sesgo del estudio:** New Castle cohort studies
- **Nivel de asociación del estudio:** Diferencia de medias y diferencia media estándar

<u>Evaluación de la Hipótesis</u>

- **Heterogeneidad**
  - **Cochran's Q test**

Efecto agrupado

- **Random effects = Método de DerSimonian y Laird ($p<0.10$, $I^2>50\%$).** Esta prueba evaluó la varianza de inter estudio. Con base a la prueba de heterogeneidad (I^2) para calcular la diferencia de medias agrupado (DM) y el 95% CI (Iniesta y cols. 2015).
- **Fixed effects = Método de Mantel-Haenszel ($p>0.10$, $I^2<50\%$)**

Análisis de sensibilidad

- **Se remueve 1 estudio a la vez**
- **Sub-análisis**

Sesgo de Publicación

- **Método de regresión lineal de Egger:** un valor de p estadísticamente significativa ($p < 0,1$) nos indica un sesgo de publicación.
- **Test de Begg-Mazumdar:** un valor de p estadísticamente significativa ($p < 0,1$) nos indica un sesgo de publicación.

8. Resultados

Para el análisis del efecto del consumo de probióticos, prebióticos o simbióticos se incluyeron todos los grupos de intervención evaluados por los artículos como si fueran un estudio aparte, por lo que la cantidad de artículos incluidos para el análisis de cada variable puede ser diferente de 15.

8.1. Revisión de la literatura

La búsqueda de artículos se realizó en las bases de datos PubMed, SCOPUS, EBSCO, y LILACS, el total de esta búsqueda arrojó más de 700 publicaciones y después de remover los duplicados restaron un total de 500 publicaciones. De estas 500 publicaciones, 482 fueron excluidas por no contar con los criterios de inclusión (figura 7).

En total 20 publicaciones pasaron a revisión extensa, en este proceso se eliminaron 5 publicaciones porque sus datos ya habían sido utilizados en otras publicaciones o tuvieron insuficiencia de datos, dejando un total de 15 artículos para el análisis final (casos=443 y controles= 387).

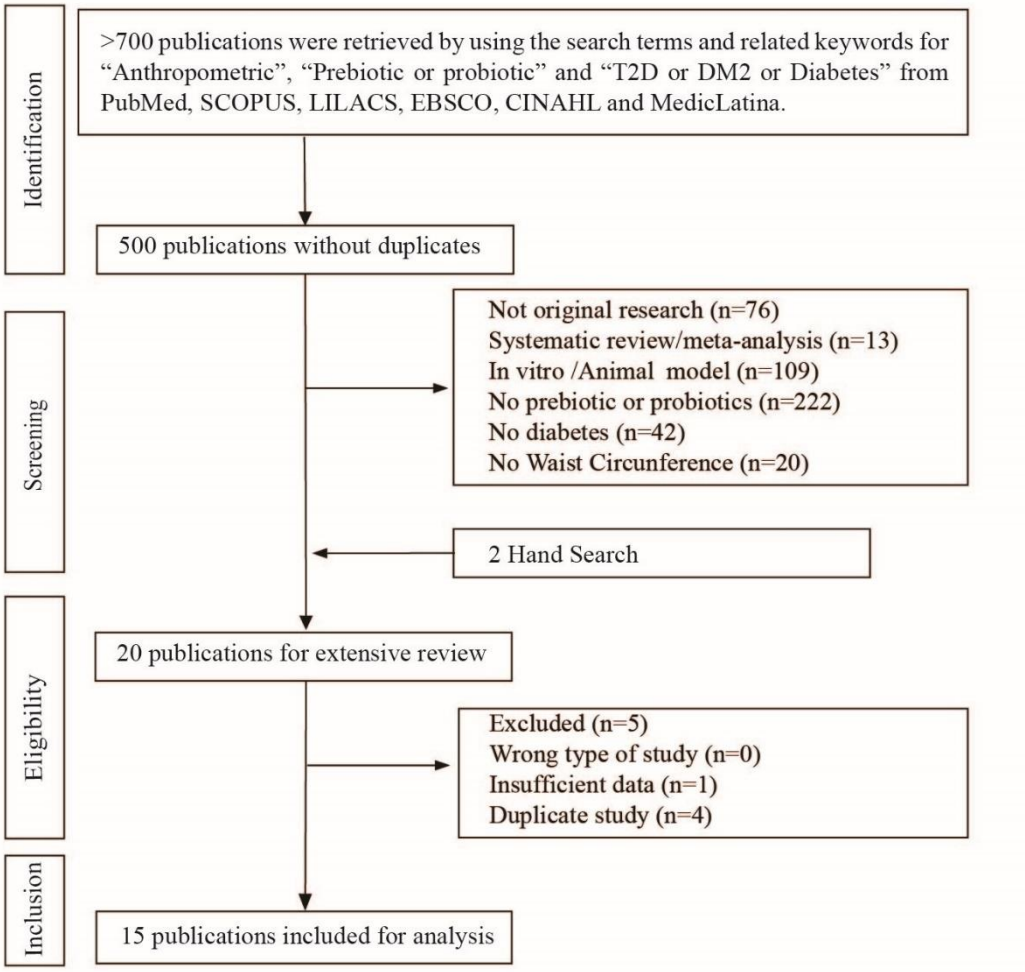

Figura 7. Diagrama de flujo de la búsqueda de artículos para el análisis del efecto de los bióticos en la circunferencia cintura en pacientes con DT2.

8.2. evaluación de la calidad de los artículos

Cuando se valoró la calidad de los artículos mediante la escala de Newcastle se encontró que todas las publicaciones tuvieron puntajes de 7 a 9 puntos lo cual nos indica que las poblaciones de estudio fueron significativas, correctamente seleccionadas, comparativas, y que el seguimiento de las intervenciones se llevó adecuadamente y por el tiempo adecuado. Ninguna publicación presentó baja calidad, como puede verse en la tabla 4.

Tabla 4. Escala de evaluación de calidad Newcastle-Otawa

	Author (year)	Representativeness of the exposed cohort	Selection of the non exposed cohort	Ascertainment of exposure	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	Assessment of outcome	Was follow-up long enough for outcomes to occur	Adequacy of follow up of cohorts	Total score
1	Cai, 2018	★	★	★	★	★★	★	★	★	9
2	Dehghan, 2016	★	★	★	★	★★	★	★	★	9
3	Firouzi, 2016	★	★	★	☆	★★	★	★	★	8
4	Ghavami, 2019	★	★	★	☆	★☆	★	★	★	7
5	Horvath, 2020	☆	★	★	★	★★	★	★	★	8
6	Hove, 2015	★	★	★	☆	★★	★	★	★	8
7	Khalili, 2019	★	★	★	★	★★	★	★	★	9
8	Kobyliak. 2018	★	★	★	★	★★	★	★	★	9
9	Kobyliak, 2021	★	★	★	★	★★	★	★	★	9
10	Medina Vera, 2018	★	★	★	★	★★	★	★	★	9
11	Mobini, 2017	★	★	★	★	★★	★	★	★	9
12	Mohamadshahi, 2014	★	★	★	★	☆★	★	★	★	8
13	Palacios, 2020	★	★	★	★	★★	★	★	★	9
14	Razmpoosh, 2019	★	★	★	★	★★	★	☆	★	8
15	Roshanravan, 2017	★	★	★	★	★★	★	☆	★	8

8.3. Características generales de los artículos incluidos

Todas las publicaciones fueron doble ciego, siendo la mayoría de ellas de Irán (40% n= 6) y solamente un artículo con población latina (México). Un factor atrayente es que la mayor parte de la población utilizada en los estudios incluidos para el análisis ya presentaba sobrepeso u obesidad, así como obesidad abdominal (tabla 5). Diversas definiciones fueron utilizadas para identificar a los pacientes con DMT2, siendo la definición más utilizada la de la Asociación Americana de Diabetes (ADA). Con respecto al tipo de tratamiento recibido:

diez artículos utilizaron probióticos, de los cuales, 5 utilizaron un mix de bacterias; cinco publicaciones utilizaron prebióticos, de los cuales, 3 utilizaron un mix de prebióticos, en el anexo 12.1 se muestran las dosis y los tipos de prebióticos, probióticos y simbióticos utilizados en cada estudio incluido en este meta-análisis.

Tabla 5. Características generales de los estudios incluidos

Autor y año (número de ensayo)	País	Criterios DT2	Duración (semanas)	Grupo	N	Edad (años)	IMC (kg/m^2)	WC (cm)	NOS
Cai, 2018 (ChiCTR-IOR-16009971)	China	OMS	12	Control	50	60.16 ± 5.84	27.69 (3.79)	92.72 ± 10.33	9
				Prebiotic	49	60.94 ± 5.35	27.86 (3.49)	90.24 ± 9.63	
Dehghan, 2016 (IRCT201203103565N4)	Iran	N/I	8	Control	22	48.61 ± 9.16	29.98 ± 4.01	100.21 ± 4.84	9
				Prebiotic	27	48.07 ± 8.70	31.43 ± 3.50	101.15 ± 6.42	
Firouzi, 2016 (NCT01752803)	Malasia	OMS	12	Control	68	54.2 ± 8.3	29.3 ± 5.3	Hombre: 98 ± 13 Mujer: 95 ± 10	8
				probiotics	68	52.9 ± 9.2	29.2 ± 5.6	Hombre: 100 ± 13 Mujer:100 ± 15	
Ghavami, 2019 (201610212017N31)	Iran	N/I	12	Control	23	30-50	30.86 ± 2.41	93.84± 11.16	7
				Prebiotic	23	30-50	30.37 ± 2.47	97.47± 8.41	
Horvath, 2020 (NCT02469558)	Austria	HbA1c > 6.5%	24	Control	14	59 (54; 63)	34 (32; 36)	115 ± 8	8
				Synbiotic	12	61 (56; 65)	33 (31; 34)	119 ± 11	
Hove, 2015 (NCT00699426)	Dinamarca	HbA1c: 6.0-10.0%	12	Control	18	60.6 ± 5.2	27.7 ±3.3	100.3 ± 7.7	8
				Probiotic	23	58.5 ± 7.7	29.2 ± 3.8	101.3 ± 8.4	
Khalili, 2019 (Not indicated)	Iran	N/I	8	Control	20	45.00 ± 5.37	31.94	102.9	9
				Probiotic	20	43.95 ± 8.14	29.5 ± N/I	97.5	
Kobyliak, 2018 (Not indicated)	Ucrania	OMS	8	Control	22	57.18 ± 2.06	35.65 ± 1.57	96.36±1.48	9
				Mix probiotics	31	52.23 ± 1.74	34.70 ± 1.29	96.58±1.10	
Kobyliak, 2021 (NCT0429373)	Ucrania	ADA	8	Control	27	56.93 ± 9.88	32.28 ± 6.08	95.88±8.40	9
				Mix probiotics	28	53.82 ± 9.58	31.99 ± 6.02	96.78±7.38	
Medina-Vera, 2018 (NCT03421301)	México	HbA1c: 7.1 %	12	Control	25	30-60	N/S	97.9 ± 8	9
				Prebiotics	28	30-60	N/S	96.1 ± 11	
Mobini, 2017 (NCT01836796)	Suecia	HbA1c: 6.7 - 10.4 %	12	Control	15	65 ± 5	30.7 ± 4.0	112 ± 10	9
				Probiotic	14	64 ± 6	32.3 ± 3.4	114 ± 12	
Mohamadshahi, 2014 (Not indicated)	Iran	HbA1c: 8.33%	8	Control	22	49.00 ± 7.08	29.22 ± 3.20	107.66±14.28	8
				Mix probiotics	22	53.00 ±5.9	28.36 ± 4.14	101.90±10.06	
Palacios, 2020 (ACTRN12613001378718)	Australia	ADA	12	Control	30	56.1 ± 12.3	36.3 ± 7.5	114.3±14.7	9
				Mix probiotics	30	61.4 ± 8.9	35.5 ± 6.20	114.7±12.9	
Razmpoosh, 2019 (IRCT2013100714925N1)	Iran	ADA	6	Control	30	61.3 ± 5.2	27.2 ± 4.2	104.9±10.3	8
				Mix probiotics	30	58.6 ± 6.5	27.7 ± 4.2	102.5±12.2	
Roshanravan**,** 2017 (IRCT201605262017N29)	Iran	ADA	6.8	Control	15	51.73 ± 8.44	30.86 ± 5.41	95.33 ± 11.98	8
				Prebiotics	14	47.14 ± 7.99	30.31 ± 4.25	95.58 ± 9.37	

Abreviaciones: ADA: Asociación Americana de Diabetes; IMC: Índice de Masa Corporal; HbA1c: hemoglobina glucosilada; N/I: no indicado; NOS: Newcastle Ottawa Scale; DT2: Diabetes Tipo 2; WHO: Organización Mundial de la Salud; and WC: circunferencia cintura.
Datos presentados en (95%CI). Todos los valores se presentan con exactitud del estudio.

8.4. Los probióticos disminuyen la circunferencia cintura

Para la evaluación del efecto de los bióticos en WC, tres publicaciones incluyeron más de un grupo de estudio, por lo que el total de artículos para el análisis fue de 19. De manera individual sólo 2 estudios mostraron una disminución significativa de circunferencia cintura, mientras que sólo un artículo mostró un incremento significativo; el resto no mostró ningún efecto. Debido al nivel de heterogeneidad, el efecto total de todos los estudios se valoró con el modelo de efectos aleatorios, dando como resultado una disminución de la circunferencia cintura (figura 8A, tabla 6).

Para realizar el análisis de sensibilidad, se removió 1 estudio a la vez y se calculó nuevamente la diferencia de medias, se encontró que al remover el estudio de Dheghan 2016, el valor de p disminuía (DM= -0.62 cm, 95%CI: -1.29-0.05, p=0.071, Figura 8B). La evaluación del sesgo de publicación se realizó mediante un diagrama de embudo (Figura 8C), el cual, no mostró sesgo de publicación (no se observó asimetría) y se confirmó con el test de Begg-Mazumdar (p= 0.834) y la regresión lineal de Egger (p=0.172). Cuando se analizaron los estudios de acuerdo al tipo de biótico utilizado (prebióticos, probióticos o simbióticos), solo los probióticos disminuyeron significativamente WC (p=0.002, Tabla 6); los simbióticos no demostraron efecto alguno en WC. Para el análisis que se llevó acabo tomando en cuenta la formulación (mix o single), solo los probióticos de formulación mix y los prebióticos de formulación single mostraron una reducción significativa en WC (p=0.002 and 0.009, Tabla 7).

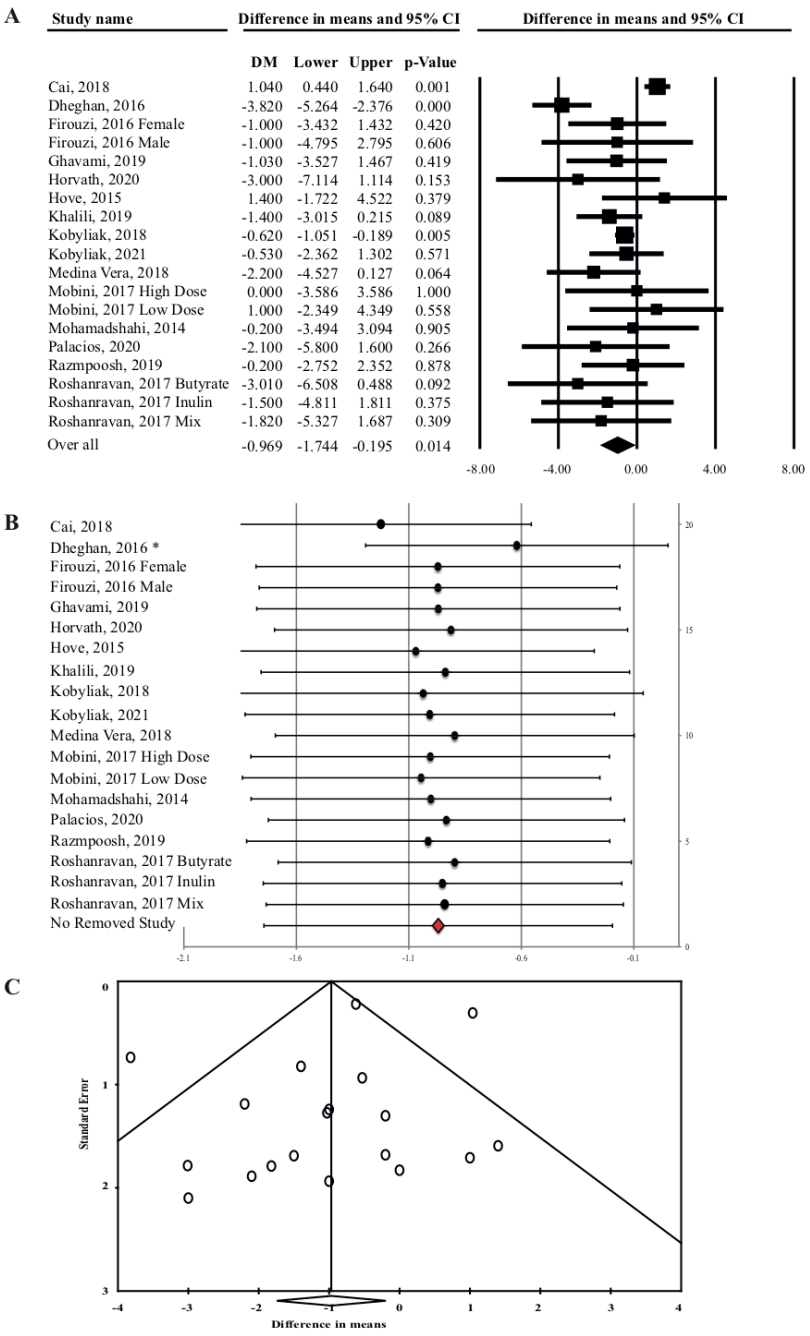

Figura 8A. Forest plot que representa la asociación del consumo de prebióticos, probióticos o simbióticos en la Circunferencia cintura. Difference in means (DMs squares) y 95% de intervalo de confianza (95%CI: limite mayor y menor en líneas) fueron calculados para cada estudio. La DM total de todos los estudios fue calculado con el modelo de efectos aleatorios. **8B** Análisis de sensibilidad para circunferencia cintura que representa la influencia de cada estudio en la diferencia media total (rombo rojo) y 95%CI. Un cambio significativo del resultado original se indica con *. **8C** Diagrama de embudo para circunferencia cintura que representa la evaluación de sesgo de publicación**.**

8.5. Los probióticos y prebióticos disminuyen la hemoglobina glucosilada y los niveles de glucosa plasmática en ayuno.

Para la HbA1c, se analizaron un total de 16 estudios incluyendo los grupos de intervención extra de 2 estudios. Individualmente, 7 estudios mostraron una reducción significativa de HbA1c, el resto no mostró ningún efecto. En el caso de la glucosa se analizaron un total de 17 estudios incluyendo los grupos extras de intervención de 2 estudios. Individualmente 12 estudios mostraron una reducción significativa de glucosa, el resto no mostró ningún efecto. Debido al nivel de heterogeneidad tanto en HbA1c como en glucosa el efecto combinado se valoró con el modelo de efectos aleatorios, el cual mostró una disminución significativa para ambos casos (Figura 9A y 10A, respectivamente, Tabla 6). Para el análisis de sensibilidad se removió un estudio a la vez y la diferencia de medias se calculó nuevamente, no hubo cambios en el efecto final (resultado de la combinación de resultados de todos los artículos incluidos) de HbA1c y glucosa (Figura 9B y 10B, respectivamente). Para evaluar el sesgo de publicación se realizaron diagramas de embudo (Figura 9C y 10C, respectivamente). No se observó asimetría en los diagramas de embudo, lo que sugiere la ausencia de sesgo de publicación y esto se confirmó con el test de Begg-Mazumdar ($p=0.499$ y 0.711 para HbA1C y glucosa, respectivamente) y el test de regresión lineal de Egger ($p=0.741$ y 0.448, respectivamente). Cuando los estudios se analizaron con base al tipo de biótico utilizado en cada uno de los estudios incluidos, sólo los prebióticos y probióticos disminuyeron significativamente la HbA1c ($p= 0.001$ y 0.002) y los niveles de glucosa ($p<0.01$, Tabla 6). Cuando el efecto fue comparado entre bióticos, ninguno se mostró más efectivo que otro para disminuir la HbA1c; respecto a la glucosa tanto los prebióticos como los probióticos fueron mas efectivos que los simbióticos para dimsinuir los niveles de glucosa ($p_{comparison}=0.005$ y 0.015, respectivamente). Cuando se tomó en cuenta la formulación se encontró que tanto los probióticos como los prebióticos mix disminuyeron significativamente la HbA1c ($p=0.002$ and 0.001, Tabla 7). En cuanto a la glucosa los resultados también mostraron que tanto los probióticos como los prebióticos mix disminuyeron significativamente los niveles de glucosa.

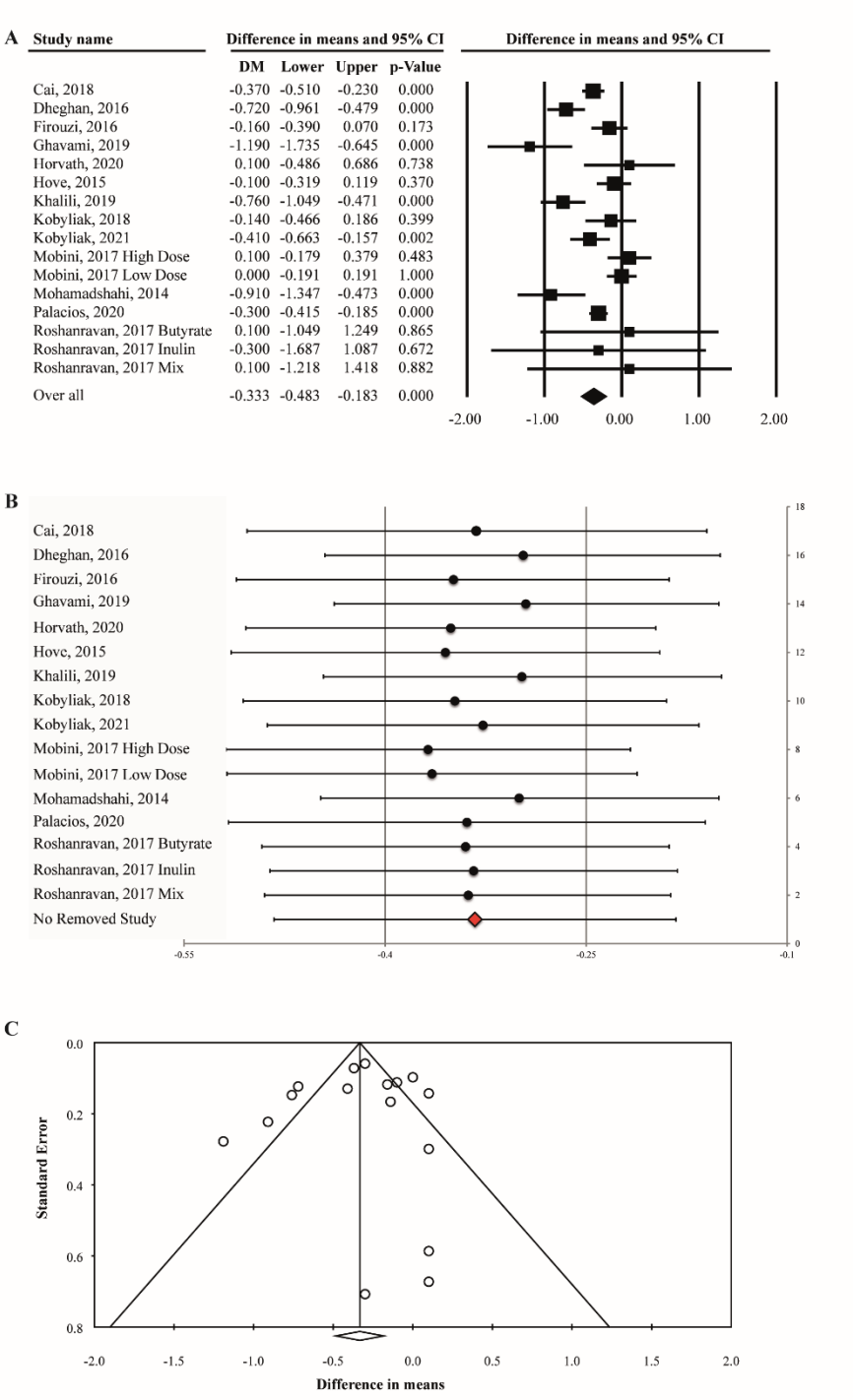

Figura 9A. Forest plot que representa la asociación del consumo de prebióticos, probióticos o simbióticos en la hemoglobina glucosilada. Difference in means (DMs squares) y 95% de intervalo de confianza (95%CI: limite mayor y menor en líneas) fueron calculados para cada estudio. La DM total de todos los estudios fue calculado con el modelo de efectos aleatorios. **9B** Análisis de sensibilidad para hemoglobina glucosilada que representa la influencia de cada estudio en la diferencia media total (rombo rojo) y 95%CI. Un cambio significativo del resultado original se indica con *. **9C** Diagrama de embudo para hemoglobina glucosilada que representa la evaluación de sesgo de publicación.

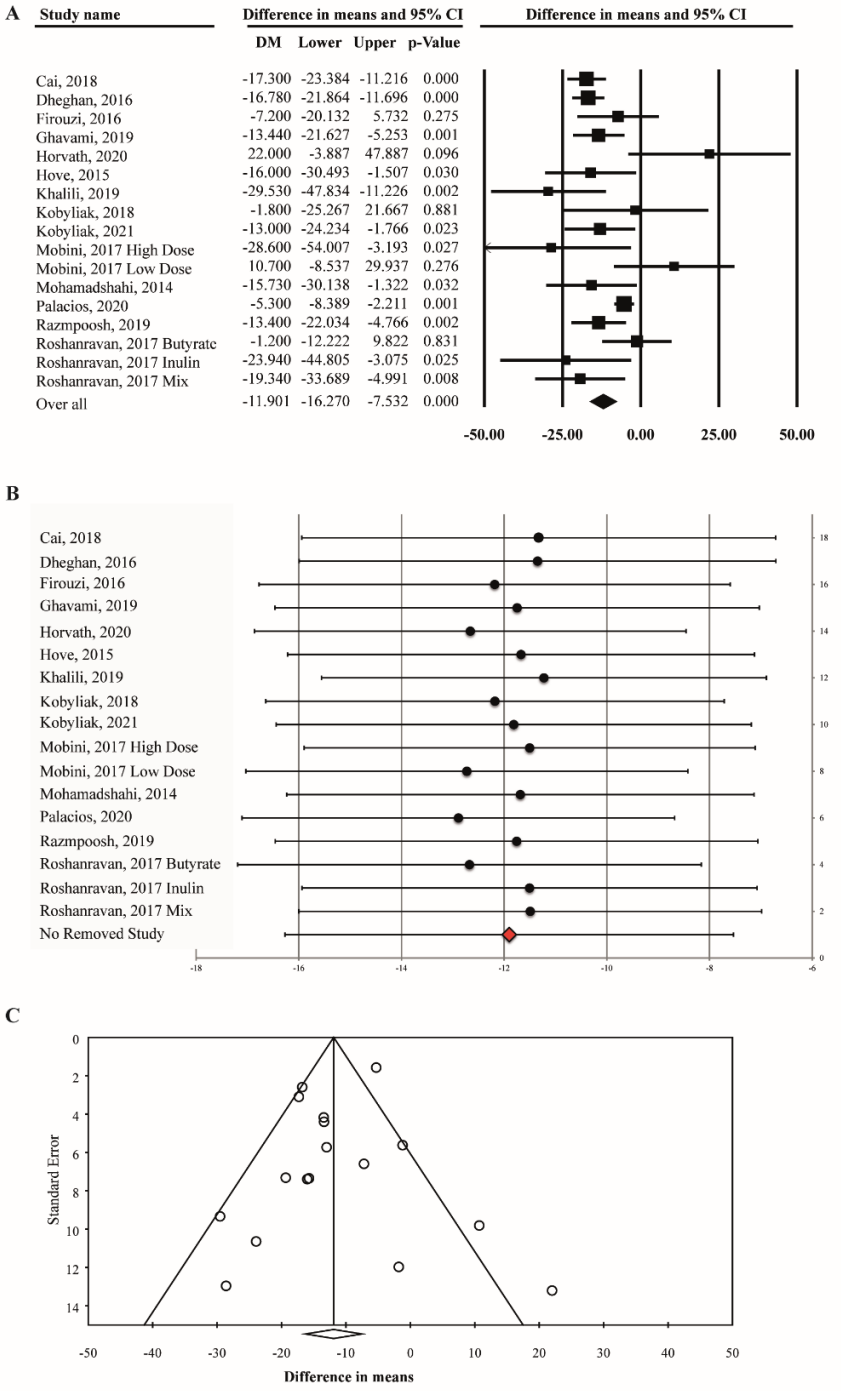

Figura 10A. Forest plot que representa la asociación del consumo de prebióticos, probióticos o simbióticos en la glucosa plasmática. Difference in means (DMs squares) y 95% de intervalo de confianza (95%CI: limite mayor y menor en líneas) fueron calculados para cada estudio. La DM total de todos los estudios fue calculado con el modelo de efectos aleatorios. **10B** Análisis de sensibilidad para glucosa plasmática que representa la atribución de cada artículo en la diferencia media total (rombo rojo) y 95%CI. Un cambio significativo del resultado original se indica con *. **10C** Diagrama de embudo para glucosa plasmática que representa la evaluación de sesgo de publicación**.**

8.6. Los prebióticos aumentan los niveles de insulina

Se analizaron un total de 12 estudios para el efecto de los bióticos en la insulina. El estudio de Horvath 2020 parece tener outliers, sin embargo, cuando se removió, el resultado no se vió afectado. Individualmente 2 artículos demostraron un aumento significativo en los niveles de insulina; por otro lado 2 mostraron una disminución significativa, el resto no mostró ningún efecto. Debido al nivel de heterogeneidad, el efecto combinado se valoró con el modelo de efectos aleatorios, el cual no mostró ninguna disminución significativa (Figura 11A, Tabla 6). Cuando se removió un estudio a la vez y la diferencia de medias se calculó nuevamente, no se obtuvo ningún cambio en el efecto final (Figura 11B). No se observó asimetría en el diagrama de embudo y el test de Begg-Mazumdar ($p=0.537$) así como el de regresión lineal de Egger ($p=0.359$) no sugieren la presencia de sesgo de publicación (Figura 11C). Cuando se realizó el análisis de acuerdo con el tipo de biótico utilizado, los resultados mostraron un incremento significativo con los prebióticos, así como el estudio de Horvath (estudio que utilizó simbióticos) (tabla 6). Cuando la formulación fue tomada en cuenta, se encontró un incremento significativo de insulina con la formulación single de los prebióticos ($p= 0.016$, Tabla 7).

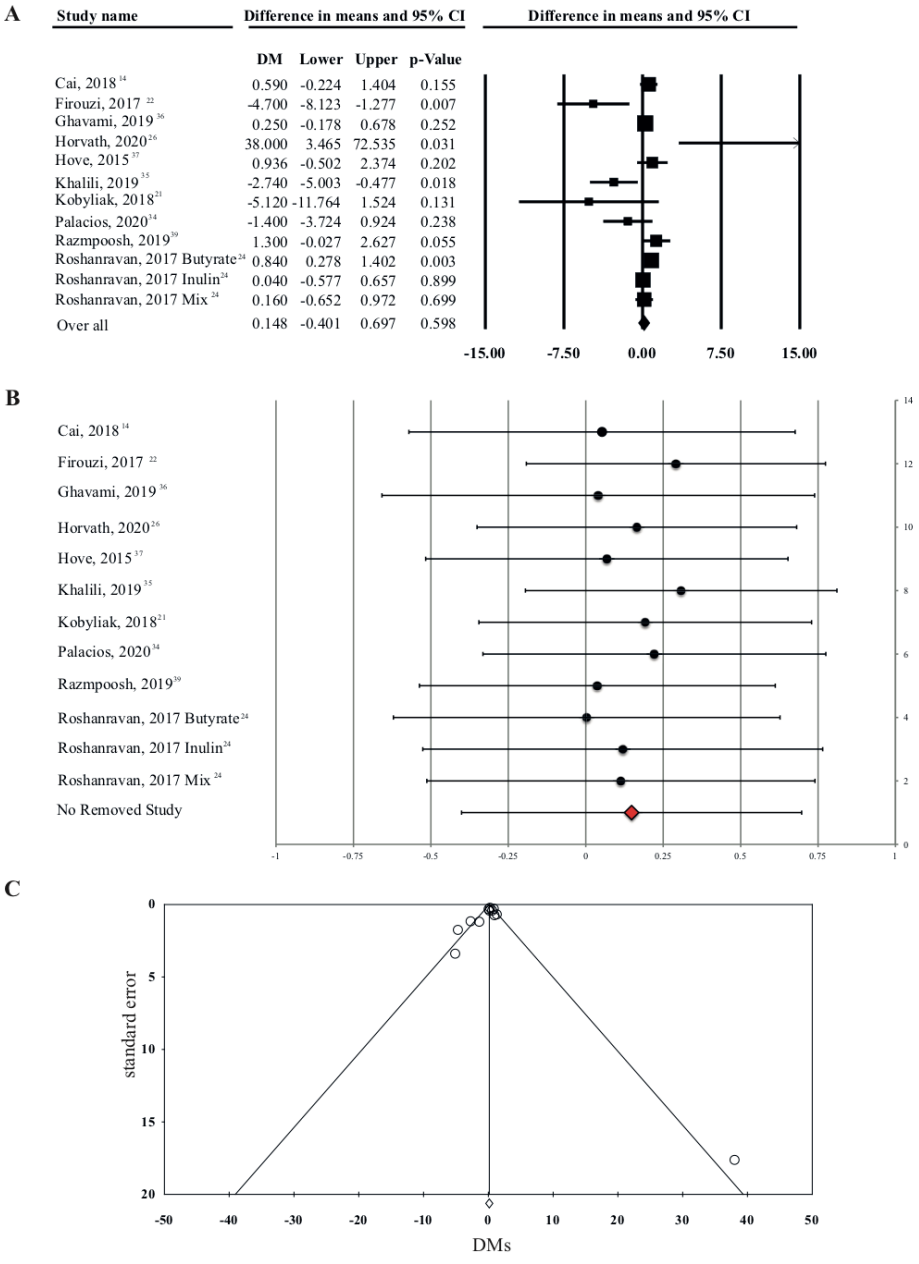

Figura 11A. Forest plot que representa la asociación del consumo de prebióticos, probióticos o simbióticos en los niveles de insulina. Difference in means (DMs squares) y 95% de intervalo de confianza (95%CI: limite mayor y menor en líneas) fueron calculados para cada estudio. La DM total de todos los estudios fue calculado con el modelo de efectos aleatorios. **11B** Análisis de sensibilidad para insulina que representa la influencia de cada estudio en la diferencia media total (rombo rojo) y 95%CI. Un cambio significativo del resultado original se indica con *. **11C** Diagrama de embudo para glucosa plasmática que representa la evaluación de sesgo de publicación**.**

8.7. Los probióticos reducen la resistencia a la insulina

Se analizaron un total de 11 publicaciones con un solo estudio que incluyó más de un grupo de intervención para resistencia a la insulina usando el índice HOMA-IR. De forma individual, 5 estudios mostraron una disminución significativa y solo 1 mostró un aumento significativo en la resistencia a la insulina. Debido al nivel de heterogeneidad, el efecto combinado se valoró con el modelo de efectos aleatorios, el cual mostró una reducción significativa en la resistencia a la insulina (Figura 12A, Tabla 6). Cuando se removió un estudio a la vez y la diferencia media general se calculó nuevamente, sólo cuando se removía el estudio de Ghavami 2019 el resultado mostraba un incremento de asociación (DM=-0.67, 95%CI: -1.05-0.29, p=0.001, Figura 12B). Además, se observó una tendencia en el diagrama de embudo que sugiere la existencia de sesgo de publicación, esto se confirmó con el test de Begg-Mazumdar ($p<0.001$) y la regresión lineal de Egger ($p<0.001$) (Figura 12C). Cuando se realizó el análisis de acuerdo al tipo de biótico utilizado, sólo los probióticos disminuyeron la resistencia a la insulina ($p= 0.001$, Tabla 2). Sin embargo, cuando la formulación se tomó en cuenta, se observó que tanto el grupo mix como single de los probióticos disminuían significativamente HOMA-IR ($p<0.001$ y 0.021). La comparación entre prebióticos o probióticos de acuerdo a la formulación mix o single no mostró que ninguno fuera más efectivo que el otro para disminuir HOMA-IR (Tabla 3).

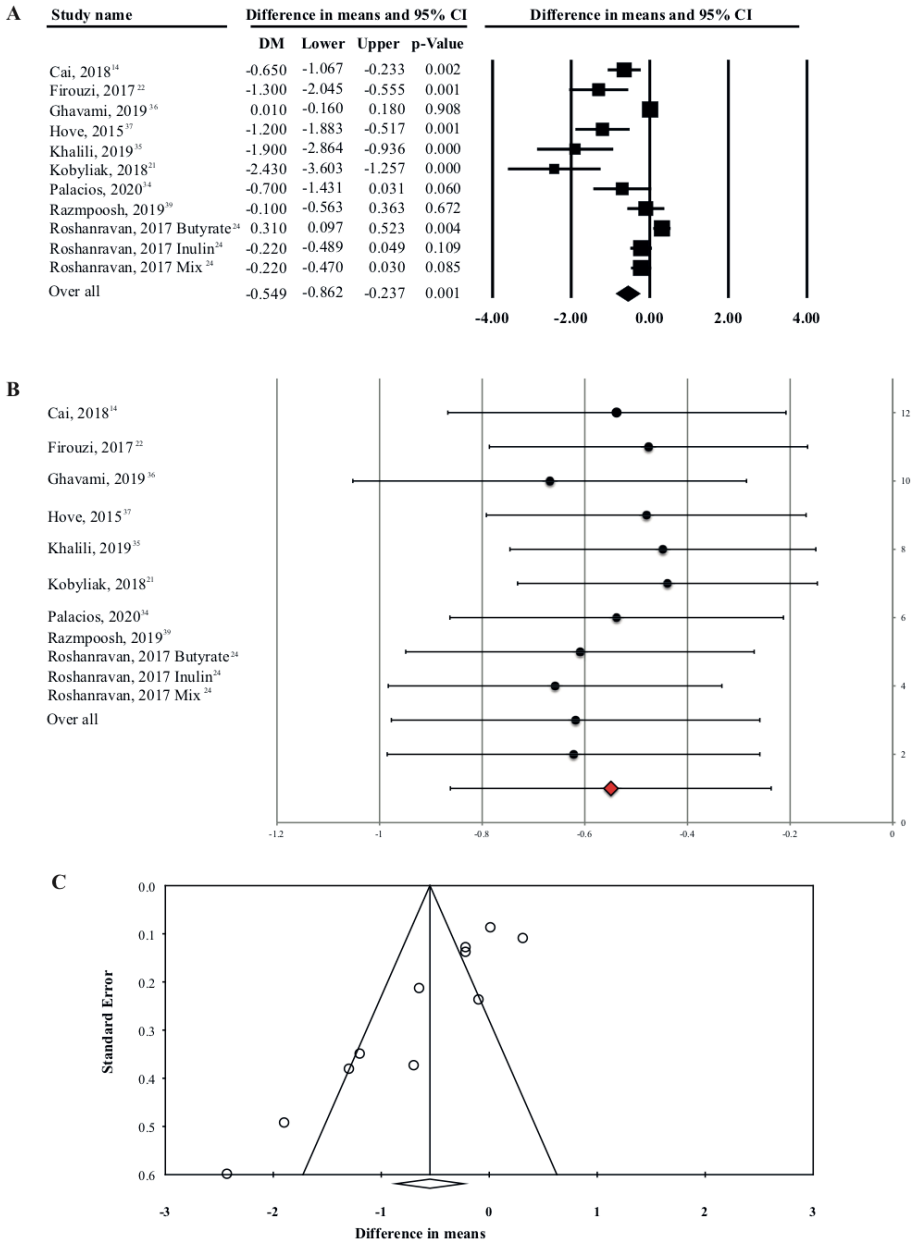

Figura 12A. Forest plot que representa la asociación del consumo de prebióticos, probióticos o simbióticos en la resistencia a la insulina (HOMA1-IR). Difference in means (DMs squares) y 95% de intervalo de confianza (95%CI: limite mayor y menor en líneas) fueron calculados para cada estudio. La DM total de todos los estudios fue calculado con el modelo de efectos aleatorios. **12B** Análisis de sensibilidad para HOMA1-IR que representa la influencia de cada estudio en la diferencia media total (rombo rojo) y 95%CI. Un cambio significativo del resultado original se indica con *. **12C** Diagrama de embudo para HOMA1-IR que representa la evaluación de sesgo de publicación**.**

Tabla 6. Efecto de los probioticos, prebioticos, y sinbioticos en la circunferencia cintura y variables metabólicas en pacientes con Diabetes Tipo 2.

Categoria	Nª	Heterogeneidad			Asociación			Comparaciones		
		P-value	I^2	Modelo	DM	95%CI	p-value	vs probioticos	vs prebioticos	vs sinbioticos
Circunferencia Cintura (cm)										
Todos	19	<0.001	68.2	Random	-0.97	-1.74 to -0.20	0.014*			
Probioticos	11	0.925	0.0	Fixed	-0.62	-1.00 to -0.24	0.002*	-	0.315	0.258
Prebioticos	7	<0.001	87.3	Random	-1.69	-3.74 to 0.37	0.108	0.315	-	0.576
Sinbioticos	1	1.000	0.0	Fixed	-3.00	-7.11 to 1.11	0.153	0.258	0.576	-
Hemoglobina A1c (%)										
Todos	16	<0.001	77.4	Random	-0.33	-0.48 to -0.18	<0.001*			
Probioticos	9	<0.001	79.2	Random	-0.27	-0.44 to -0.10	0.002*	-	0.110	0.234
Prebioticos	6	0.013	65.5	Random	-0.57	-0.89 to -0.25	0.001*	0.110	-	0.050
Sinbioticos	1	1.000	0.0	Fixed	0.10	-0.49 to 0.69	0.738	0.234	0.050	-
Glucosa (mg/dl)										
Todos	17	<0.001	66.0	Random	-11.90	-16.27 to -7.53	<0.001*			
Probioticos	10	0.024	52.9	Random	-11.03	-16.65 to -5.40	<0.001*	-	0.305	0.015*
Prebioticos	6	0.146	38.9	Fixed	-15.37	-18.60 to -12.15	<0.001*	0.305	-	0.005*
Sinbioticos	1	1.000	0.0	Fixed	22.00	-3.89 to 47.89	0.096	0.015*	0.005*	-
Insulina (μU/ml)										
Todos	12	0.001	65.7	Random	0.15	-0.40 to 0.70	0.598			
Probioticos	6	0.001	77.1	Random	-1.23	-3.15 to 0.68	0.207	-	0.105	0.026*
Prebioticos	5	0.327	13.6	Fixed	0.37	0.10 to 0.63	0.006*	0.105	-	0.033*
Sinbioticos	1	1.000	0.0	Fixed	38.00	3.45 to 72.54	0.031*	0.026*	0.033*	-
HOMA1-IR										
Todos	11	<0.001	86.7	Random	-0.55	-0.86 to -0.24	0.001*			
Probioticos	6	<0.001	79.3	Random	-1.18	-1.84 to -0.51	0.001*	-	0.004*	N/A
Prebioticos	5	<0.001	82.3	Random	-0.12	-0.38 to 0.14	0.371	0.004*	-	N/A
Sinbioticos	0	-	-	-	-	-	-	N/A	N/A	-

Abreviaciones: 95%CI: 95% intervalo de confianza; DM: diferencia de medias; I^2: índice de inconsistencia; N/A: no aplica. Nª número de estudios incluidos en el análisis.

Tabla 7. Efecto de la formulación de los prebioticos o probioticos en la circunferencia cintura y variables metabólicas en pacientes con Diabetes Tipo 2.

			Heterogeneidad			Asociación			Mix vs single
Categoría		Nª	P-value	I^2	Model	DM	95%CI	p-value	p-value
Circunferencia cintura (cm)									
Probioticos	Mix	7	0.988	0.0	Fixed	-0.63	-1.03 to -0.23	0.002*	0.803
	Single	4	0.326	13.3	Fixed	-0.47	-1.70 to 0.77	0.461	
Prebioticos	Mix	3	<0.001	94.1	Random	-1.47	-5.23 to 2.29	0.443	0.857
	Single	4	0.809	0.0	Fixed	-1.84	-3.23 to -0.45	0.009*	
Hemoglobina A1c (%)									
Probioticos	Mix	5	0.032	62.1	Random	-0.33	-0.51 to -0.16	<0.001*	0.426
	Single	4	<0.001	86.8	Random	-0.18	-0.51 to 0.15	0.279	
Prebioticos	Mix	3	0.035	70.2	Random	-0.49	-0.82 to -0.18	0.002*	0.821
	Single	3	0.095	57.5	Random	-0.60	-1.48 to 0.27	0.178	
Glucosa (mg/dL)									
Probioticos	Mix	6	0.309	16.2	Fixed	-6.92	-9.61 to -4.24	<0.001*	0.432
	Single	4	0.015	71.1	Random	-15.38	-32.96 to 2.20	0.086	
Prebioticos	Mix	3	0.945	0.0	Fixed	-17.16	-20.92 to -13.39	<0.001*	0.290
	Single	3	0.090	58.5	Random	-10.90	-21.86 to 0.65	0.051	
Insulina (μU/ml)									
Probioticos	Mix	4	0.002	79.4	Random	-1.81	-4.86 to 1.25	0.247	0.674
	Single	2	0.007	86.2	Random	-0.79	-4.39 to 2.80	0.665	
Prebioticos	Mix	2	0.463	0.0	Fixed	0.38	-0.20 to 0.95	0.201	0.982
	Single	3	0.129	51.1	Fixed	0.37	0.07 to 0.67	0.016*	
HOMA1-IR									
Probioticos	Mix	4	0.001	82.6	Random	-1.03	-1.90 to -0.16	0.021*	0.434
	Single	2	0.246	25.8	Fixed	-1.43	-1.99 to -0.88	<0.001*	
Prebioticos	Mix	2	0.083	66.8	Random	-0.40	-0.82 to 0.02	0.059	0.081
	Single	3	0.008	79.6	Random	0.04	-0.23 to 0.32	0.764	

Abreviaciones: 95%CI: 95% intervalo de confianza; DM: diferencia de medias; I^2: índice de inconsistencia.
Nª número de estudios incluidos en el análisis.

8.8. Sólo la disminución de resistencia a la insulina estuvo asociada con la disminución de circunferencia cintura

Por último, evaluamos si WC pudiera usarse para determinar una reducción en los parámetros glucémicos usando meta-regresión. Cuando las diferencias de medias de glucosa, HbA1c, insulina o HOMA1-IR de cada estudio se trazaron frente a la diferencia de medias de WC, solo hubo una pendiente significativa determinada usando el método de momentos para HOMA1-IR (Tabla 8, Figura 19) en el tratamiento con prebióticos. No se encontró otra diferencia para el resto de los resultados.

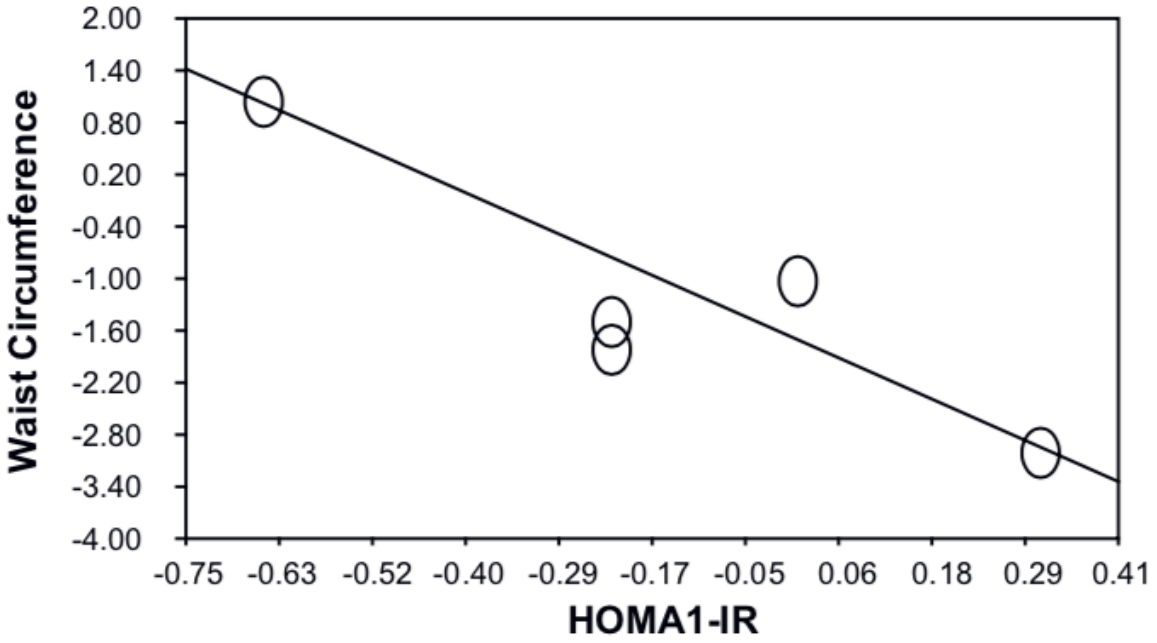

Figura 19. Asociación entre cambios en la circunferencia cintura y HOMA1-IR con tratamiento con prebióticos.

Tabla 8. Análisis de meta-regresión de la asociación entre los cambios en circunferencia cintura y marcadores del metabolismo de la glucosa.

	Todos los estudios			Solo probioticos			Solo prebioticos		
Categoria	N	Slope	P-value	N	Slope	P-value	N	Slope	P-value
Glucosa	18	-0.01	0.805	11	0.01	0.610	6	-0.07	0.696
HbA1c	17	0.62	0.621	10	0.97	0.381	6	-0.20	0.943
Insulina	13	-0.04	0.462	7	0.05	0.726	5	0.63	0.855
HOMA1-IR	12	-0.11	0.837	7	-0.01	0.995	5	-4.13	0.001*

Meta-regression slopes and p-values were calculated using CMA with difference in means of fasting glucose or HbA1c (x-axis) being compared to difference in means of waist circumference (y-axis).

9. Discusión

En el presente meta-análisis, el objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la suplementación con probióticos y prebióticos en la WC en pacientes con DMT2. Los resultados mostraron una disminución significativa de WC, glucosa, hemoglobina glucosilada y HOMA1-IR con probióticos. Por otro lado, los prebióticos mostraron una reducción significativa de la HbA1c y la glucosa, pero un incremento de la insulina. La WC es una medida antropométrica que se correlaciona con la grasa visceral (Janssen y cols. 2020). La grasa visceral representa sólo el 10% del total de grasa corporal, pero es la principal grasa que promueve alteraciones metabólicas (Janssen y cols. 2020). Los pacientes con DMT2 y valores elevados de circunferencia cintura tienen peor control de la glucosa y disminución de la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos (Gastaldelli y cols. 2002). Por tanto, la disminución de WC en estos pacientes podría mejorar su control metabólico. Este es el primer metaanálisis que evalúa el efecto de los probióticos y prebióticos sobre la WC en pacientes con DMT2.

Los resultados muestran que ingerir la formulación single de prebióticos disminuyó significativamente WC, mientras que solo la formulación mix de los probióticos tuvieron este efecto. Los medios que se usan para lograr este efecto aún no están bien establecidos, sin embargo, podría deberse a la modulación de la expresión de genes involucrados en el metabolismo de los lípidos o por la mejora del gasto energético. En cuanto a la regulación de genes para el metabolismo de los lípidos, Kang y cols. (2013) suplementaron en ratones obesos inducidos por una dieta rica en sacarosa con Lactobacillus Gasseri BNR17 y encontraron un aumento en el ARNm de genes involucrados en la oxidación de ácidos grasos como la acil-CoA oxidasa, mientras que los relacionados con la síntesis de ácidos grasos, como la acetil- CoA carboxilasa, estaban disminuidos. Además, Yan y cols. (2019) suplementaron a ratas diabéticas con 2 cepas diferentes de Lactobacillus acidophilus (KLDS1.1003 y KLDS1.090) y descubrieron que ambas cepas podían regular la expresión de las proteínas de unión al elemento regulador de esteroles (SREBPs), un factor de transcripción importante en la homeostasis del metabolismo de los lípidos. Los SREBP se encuentran principalmente en el hígado y pueden regular la producción de ácidos grasos y triglicéridos al aumentar la expresión génica de estearil CoA desaturasa, ácido graso sintasa y acetil-CoA carboxilasa. Las ratas que recibieron los probióticos disminuyeron la expresión

de SREBPs. Respecto a la mejoría del gasto energético, Shirouchi y cols. (2016) en ratas Sprague-Dawley quienes recibieron una dieta rica en azúcar y manteca de cerdo enriquecida con ácidos grasos saturados fueron suplementadas con Lactobacillus gasseri SBT2055, encontraron un aumento en el gasto de energía debido a una mayor oxidación de carbohidratos. Esta oxidación puede deberse a la interacción de los AGCC, principalmente propionato y butirato, con receptores del sistema nervioso simpático, como el GPR41, que regulan directamente su actividad, mejorando el gasto energético (Kimura y cols. 2011). Los autores también encontraron un peso significativamente menor en las ratas que recibieron el probiótico y una mejora en la tolerancia a la glucosa. En cuanto a los prebióticos, probablemente el mecanismo de acción se deba a la disminución de captación de lípidos en el intestino de la dieta, principalmente colesterol, lo que conduciría a una reducción de las kilocalorías consumidas.

El control de glucosa es un parámetro importante para reducir el desarrollo de complicaciones a largo plazo en pacientes con DT2. Nuestros resultados mostraron una disminución significativa de glucosa y hemoglobina glucosilada; sin embargo, los resultados de otros meta-análisis son diversos. Por ejemplo, Ardeshirlarijani y cols. (2019) no encontró ningún efecto sobre la hemoglobina glucosilada con la suplementación de probióticos. Esto puede deberse a que el efecto benéfico de algunas cepas incluidas en los estudios puede verse eclipsado por el efecto nulo de otras cepas en el detrimento de los niveles de hemoglobina glucosilada. Por otro lado, Kocsis y cols. (2020) y Tao y cols. (2020) sí hallaron una disminución significativa de la hemoglobina glucosilada con una diferencia media de -0,33% y -0,24%, respectivamente. Nuestros resultados mostraron una DM de -0,33%, lo que concuerda con los resultados obtenidos con estos estudios. Todos los estudios mencionados anteriormente encontraron un detrimento significativo en la glucosa en ayunas con la suplementación de probióticos. El mecanismo probable por el cual los probióticos pueden mejorar la glucosa y la hemoglobina glucosilada es por una restauración de la microbiota intestinal y un incremento en la variedad de sus especies, llevando a un aumento de bacterias productoras de butirato, mejora de la barrera intestinal, aumento de las concentraciones de Akkermansia muciniphila y producción de ácidos grasos de cadena corta, todo ello conduce a una disminución de la inflamación asociada a una microbiota intestinal desequilibrada (Le Chatelier y cols. 2013). La inflamación es un proceso característico en pacientes con obesidad

y también con DT2. La inflamación altera los niveles de glucosa al intervenir en la cascada de señalización de la insulina, desencadenando resistencia a la insulina en diferentes tejidos (Le Chatelier y cols. 2013). Por lo tanto, la estrategia de reducción de la inflamación es de suma importancia.

Respecto a la insulina, los prebióticos de formulación single aumentaron significativamente los niveles de insulina y esto probablemente se deba a que todos los artículos analizados en este meta-análisis usaron inulina como prebiótico (anexo 12.1), lo que promueve la producción de AGCC (propionato, butirato y acetato) (Van der Beek y cols. 2018). Principalmente, el butirato aumenta la expresión del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y del péptido YY (PPY) al unirse a los receptores de coloncitos GPR41 y GPR43. GLP-1 aumenta la producción de insulina y disminuye la liberación de glucagón por las células del páncreas, mientras que PYY incrementa la afinidad de glucosa por el músculo y el tejido adiposo (Liu y cols. 2018). En cuanto a los probióticos, algunos meta-análisis previos han mostrado una disminución significativa de la insulina (Kocsis y cols. 2020; Tao y cols. 2020), sin embargo, eso no se observó en este meta-análisis. Una de las razones por las que el resultado difiere de otros meta-análisis se debe al tipo de probiótico utilizado en los diferentes estudios. Otra razón por la que los resultados pueden ser diferentes se debe al tipo de cohorte utilizada en cada estudio. Por ejemplo, Lactobacillus gasseri y Lactobacillus Plantarum mostraron un efecto antiobesogénico en personas que ya son obesas, pero no muestran ningún efecto en personas delgadas (Million y cols. 2012). Así el efecto de los probióticos puede deberse al tipo de cepa utilizada pero también a las características de la cohorte. Además, no todos los estudios tienen el mismo efecto y algunos incluso tuvieron el efecto contrario, como el aumento de peso. En un meta-análisis de Million y cols. (2012) quienes evaluaron el uso de probióticos tanto en humanos como en modelo animal, informaron que el uso de algunas cepas específicas de lactobacillus, como Lactobacillus ingluviei o Lactobacillus fermentum, pueden promover el aumento de peso. Por lo tanto, se sugiere la necesidad de estudios que evalúen un solo tipo de cepa y comprobar su efecto benéfico.

Un análisis extra de este meta-análisis fue comprobar si los cambios de WC estaban asociados con cambios en los niveles de glucosa sérica o hemoglobina glucosilada, posiblemente para usarse como un marcador de mejoría en los valores de glucosa en personas con DMT2 que toman un probiótico o prebiótico. Los resultados demostraron una asociación

en la reducción de HOMA1-IR únicamente con el consumo de los prebióticos (tabla 8). Los pacientes con DMT2 tienen niveles bajos de GLP-1 y PYY que, como se mencionó anteriormente, promueven la liberación de insulina y la sensibilidad a la glucosa en los tejidos periféricos. El GLP-1 también mantiene la masa celular de las células beta del páncreas, promoviendo su reproducción y previniendo la apoptosis (Muller y cols. 2019). Estas acciones fisiológicas promueven un mejor control de la glucosa, permitiendo que el índice HOMA1-IR disminuya. Al final, el uso potencial de WC como marcador sustituto de las mejoras de glucosa durante un tratamiento con probióticos o prebióticos podría ser una posibilidad, pero necesitamos más evidencia para confirmarlo.

Este estudio tiene algunas limitaciones. Primero, solo evaluamos ciertas medidas de desequilibrio metabólico, como WC, HbA1c, HOMA-IR, insulina y niveles de glucosa cuando también es necesario tener en cuenta otras medidas, como grasa visceral o el tejido adiposo subcutáneo, que también se asocian al desequilibrio metabólico y son causa directa de determinadas patologías asociadas a este desequilibrio (Grundy 2015). En segundo lugar, pudimos ajustar los resultados por sexo, edad, IMC, distribución de grasa corporal, músculo, o país de origen, ya que esto nos hubiera permitido determinar el somatotipo (ectomorfo, mesomorfo y endomorfo), y realizar un sub-análisis basado en eso. Las personas de un mismo país tienden a ser físicamente similares y diferentes a las personas de otros países, además, hombres y mujeres continúan presentando dimorfismo sexual según la edad y el peso corporal (Kalichman y Kobyliansky 2006), independientemente de su ubicación. En tercer lugar, los estudios analizados no tuvieron en cuenta la actividad física que los pacientes realizaron durante el período de estudio, lo que podría haber sido un punto clave en el detrimento de la obesidad central. Cuarto, los estudios analizados no presentaron suficientes datos para hacer un sub-análisis de cómo los medicamentos usados en pacientes con DMT2 intervienen con el efecto de los probióticos y prebióticos en la disminución de la obesidad central, un ejemplo claro de medicamentos utilizados en pacientes con DMT2 es la metformina. Se ha demostrado que los cambios en el estilo de vida y la metformina son factores importantes en el control de la HbA1c, la resistencia a la insulina y los valores de glucosa (Knowler y cols. 2002). por lo que son necesarios más estudios para analizar su papel incorporado con probióticos y prebióticos para reducir la obesidad central.

10. Conclusión

El consumo de probióticos o prebióticos si disminuyeron la circunferencia cintura en pacientes con DMT2, así como algunos parámetros metabólicos como glucosa, hemoglobina glucosilada y HOMA1-IR, sin embargo, los prebióticos aumentaron la insulina. Finalmente, la disminución de circunferencia cintura estuvo relacionada con la disminución de resistencia a la insulina, por lo que el uso de la circunferencia cintura como marcador rápido de mejoría de este parámetro con el consumo de los bióticos podría ser una opción para los pacientes con DMT2, no obstante, para las otras variables metabólicas aún necesitamos más evidencia.

11. Perspectivas

Este meta-análisis es un buen antecedente de evidencia para el inicio de un proyecto de intervención en población mexicana con probióticos o prebióticos, pero también deja muchas preguntas sin resolver que se pueden responder con otros meta-análisis por ejemplo, analizar el efecto conjunto de los fármacos y los probióticos o prebióticos, ¿qué tipo de probiótico o prebiótico es el más efectivo para la disminución de la circunferencia cintura?, ¿la alimentación influye en el efecto benéfico de los probióticos y prebióticos?. También, la actualización de este meta-análisis (aproximadamente después de 5 años) dará mayor peso a los resultados expuestos aquí puesto que se incluirán más datos para el análisis que reforzarán los resultados expuestos en este meta-análisis.

12. Referencias

Ahima, R. S., Osei, S. Y. J. P., & behavior. (2004). Leptin signaling. *81*(2), 223-241.

Ahmed, B., Sultana, R., Greene, M. W. J. B., & Pharmacotherapy. (2021). Adipose tissue and insulin resistance in obese. *137*, 111315.

Aluwong, T., Ayo, J. O., Kpukple, A., & Oladipo, O. O. J. N. (2016). Amelioration of hyperglycaemia, oxidative stress and dyslipidaemia in alloxan-induced diabetic wistar rats treated with probiotic and vitamin C. *8*(5), 151.

Álvarez, J., Real, J. M. F., Guarner, F., Gueimonde, M., Rodríguez, J. M., de Pipaon, M. S., & Sanz, Y. J. G. y. H. (2021). Microbiota intestinal y salud. *44*(7), 519-535.

Aoun, A., Darwish, F., Hamod, N. J. P. n., & science, f. (2020). The influence of the gut microbiome on obesity in adults and the role of probiotics, prebiotics, and synbiotics for weight loss. *25*(2), 113.

Ardeshirlarijani, E., Tabatabaei-Malazy, O., Mohseni, S., Qorbani, M., Larijani, B., & Baradar Jalili, R. (2019). Effect of probiotics supplementation on glucose and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *Daru, 27*(2), 827-837. doi:10.1007/s40199-019-00302-2

Balakumar, M., Prabhu, D., Sathishkumar, C., Prabu, P., Rokana, N., Kumar, R., . . . Batish, V. K. J. E. j. o. n. (2018). Improvement in glucose tolerance and insulin sensitivity by probiotic strains of Indian gut origin in high-fat diet-fed C57BL/6J mice. *57*(1), 279-295.

Bjørndal, B., Burri, L., Staalesen, V., Skorve, J., & Berge, R. K. J. J. o. o. (2011). Different adipose depots: their role in the development of metabolic syndrome and mitochondrial response to hypolipidemic agents. *2011*.

Boirivant, M., & Strober, W. (2007). The mechanism of action of probiotics. *Curr Opin Gastroenterol, 23*(6), 679-692. doi:10.1097/MOG.0b013e3282f0cffc

Carrera Boada, C., & Martínez-Moreno, J. J. N. H. (2013). Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2: más allá del dúo" resistencia insulina-déficit de secreción". *28*, 78-87.

Castro-Rodríguez, D. C., Reyes-Castro, L. A., Vega, C. C., Rodríguez-González, G. L., Yáñez-Fernández, J., Zambrano, E. J. P., & proteins, a. (2020). Leuconostoc mesenteroides subsp. Mesenteroides SD23 prevents metabolic dysfunction associated with high-fat diet–induced obesity in male mice. *12*(2), 505-516.

Cerdo, T., Garcia-Santos, J. A., M, G. B., & Campoy, C. (2019). The Role of Probiotics and Prebiotics in the Prevention and Treatment of Obesity. *Nutrients, 11*(3). doi:10.3390/nu11030635

Chait, A., & den Hartigh, L. J. J. F. i. c. m. (2020). Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. *7*, 22.

Collaboration., N. R. F. (2016). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet, 387*(10026), 1377-1396. doi:10.1016/S0140-6736(16)30054-X

Diario Oficial. (2012). *Oficial Mexicana NOM-043-SSA2-2012, Servicios básicos de salud. Promoción y educación para la salud en materia alimentaria. Criterios para brindar orientación.* México

Diario Oficial. (2017). *NORMA Oficial Mexicana NOM-008-SSA3-2017, Para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad.* México

Fatati, G., Mirri, E., Coaccioli, S. J. M. J. o. N., & Metabolism. (2009). Effects of visceral fat accumulation in obesity and type 2 diabetes. *2*(2), 111-118.

Federacion Internacional de Diabetes. (2019). *GUÍA DE INCIDENCIA POLÍTICA DE LA NOVENA EDICIÓN DEL ATLAS DE LA DIABETES DE LA FID 2019*.

Federacion Internacional de Diabetes. (2021). *IDF DIABETES ATLAS*

Firouzi, S., Majid, H. A., Ismail, A., Kamaruddin, N. A., & Barakatun-Nisak, M.-Y. J. E. j. o. n. (2017). Effect of multi-strain probiotics (multi-strain microbial cell preparation) on glycemic control and other diabetes-related outcomes in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *56*(4), 1535-1550.

Gaggini, M., Saponaro, C., Gastaldelli, A. J. H. m. b., & investigation, c. (2015). Not all fats are created equal: adipose vs. ectopic fat, implication in cardiometabolic diseases. *22*(1), 7-18.

Gastaldelli, A., Miyazaki, Y., Pettiti, M., Matsuda, M., Mahankali, S., Santini, E., . . . Metabolism. (2002). Metabolic effects of visceral fat accumulation in type 2 diabetes. *87*(11), 5098-5103.

Grundy, S. M. (2015). Adipose tissue and metabolic syndrome: too much, too little or neither. *Eur J Clin Invest, 45*(11), 1209-1217. doi:10.1111/eci.12519

Guarner, F., & Sanders, M. E. (2017). *Probiotics and prebiotics*. World Gastroenterology Organisation

Gurung, M., Li, Z., You, H., Rodrigues, R., Jump, D. B., Morgun, A., & Shulzhenko, N. J. E. (2020). Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *51*, 102590.

Halloran, K., & Underwood, M. A. J. E. h. d. (2019). Probiotic mechanisms of action. *135*, 58-65.

Hove, K., Brøns, C., Færch, K., Lund, S., Rossing, P., & Vaag, A. J. E. J. o. E. (2015). Effects of 12 weeks of treatment with fermented milk on blood pressure, glucose metabolism and markers of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: a randomised double-blind placebo-controlled study. *172*(1), 11-20.

Iniesta, R., Guinó, E., & Moreno, V. J. G. S. (2005). Análisis estadístico de polimorfismos genéticos en estudios epidemiológicos. *19*, 333-341.

Instituto Nacional de Salud Publica. (2018-19). *Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Resultados Nacionales* México

Janssen, I., Heymsfield, S. B., Allison, D. B., Kotler, D. P., & Ross, R. (2002). Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat. *Am J Clin Nutr, 75*(4), 683-688. doi:10.1093/ajcn/75.4.683

Kalichman, L., & Kobyliansky, E. (2006). Sex- and age-related variations of the somatotype in a Chuvasha population. *Homo, 57*(2), 151-162. doi:10.1016/j.jchb.2006.01.002

Kang, J. H., Yun, S. I., Park, M. H., Park, J. H., Jeong, S. Y., & Park, H. O. (2013). Anti-obesity effect of Lactobacillus gasseri BNR17 in high-sucrose diet-induced obese mice. *PLoS One, 8*(1), e54617. doi:10.1371/journal.pone.0054617

Kantartzis, K., Totsikas, C., Häring, H.-U., & Stefan, N. J. C. L. (2009). Role of ectopic fat in the pathogenesis of insulin resistance. *4*(4), 457-464.

Khalili, L., Alipour, B., Jafarabadi, M. A., Hassanalilou, T., Abbasi, M. M., Faraji, I. J. D., & syndrome, m. (2019). Probiotic assisted weight management as a main factor for

glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *11*(1), 1-9.

Kimura, I., Inoue, D., Maeda, T., Hara, T., Ichimura, A., Miyauchi, S., . . . Tsujimoto, G. (2011). Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proc Natl Acad Sci U S A, 108*(19), 8030-8035. doi:10.1073/pnas.1016088108

Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E., Hamman, R. F., Lachin, J. M., Walker, E. A., . . . Diabetes Prevention Program Research, G. (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med, 346*(6), 393-403. doi:10.1056/NEJMoa012512

Kocsis, T., Molnar, B., Nemeth, D., Hegyi, P., Szakacs, Z., Balint, A., . . . Solymar, M. (2020). Probiotics have beneficial metabolic effects in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sci Rep, 10*(1), 11787. doi:10.1038/s41598-020-68440-1

Le Chatelier, E., Nielsen, T., Qin, J., Prifti, E., Hildebrand, F., Falony, G., . . . Pedersen, O. (2013). Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature, 500*(7464), 541-546. doi:10.1038/nature12506

Lee, E., Jung, S.-R., Lee, S.-Y., Lee, N.-K., Paik, H.-D., & Lim, S.-I. J. N. (2018). Lactobacillus plantarum strain Ln4 attenuates diet-induced obesity, insulin resistance, and changes in hepatic mRNA levels associated with glucose and lipid metabolism. *10*(5), 643.

Lemusa, N., Parradoa, R., & Quintanaa, G. J. R. c. r. (2014). Calidad de vida en el sistema de salud. 1-3.

Liu, H., Wang, J., He, T., Becker, S., Zhang, G., Li, D., & Ma, X. (2018). Butyrate: A Double-Edged Sword for Health? *Adv Nutr, 9*(1), 21-29. doi:10.1093/advances/nmx009

Liu, H., Wang, J., He, T., Becker, S., Zhang, G., Li, D., & Ma, X. J. A. i. N. (2018). Butyrate: a double-edged sword for health? , *9*(1), 21-29.

Longo, M., Zatterale, F., Naderi, J., Parrillo, L., Formisano, P., Raciti, G. A., . . . Miele, C. J. I. j. o. m. s. (2019). Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. *20*(9), 2358.

Luo, L., & Liu, M. J. J. o. e. (2016). Adipose tissue in control of metabolism. *231*(3), R77-R99.

Mazloom, K., Siddiqi, I., & Covasa, M. (2019). Probiotics: How Effective Are They in the Fight against Obesity? *Nutrients, 11*(2). doi:10.3390/nu11020258

Million, M., Angelakis, E., Paul, M., Armougom, F., Leibovici, L., & Raoult, D. (2012). Comparative meta-analysis of the effect of Lactobacillus species on weight gain in humans and animals. *Microb Pathog, 53*(2), 100-108. doi:10.1016/j.micpath.2012.05.007

Miyazaki, Y., & DeFronzo, R. A. J. C. d. (2009). Visceral fat dominant distribution in male type 2 diabetic patients is closely related to hepatic insulin resistance, irrespective of body type. *8*(1), 1-9.

Mohamadshahi, M., Veissi, M., Haidari, F., Shahbazian, H., Kaydani, G.-A., & Mohammadi, F. J. B. B. (2014). Effects of probiotic yogurt consumption on inflammatory biomarkers in patients with type 2 diabetes. *4*(2), 83.

Moreno-Altamirano, L., García-García, J., Soto-Estrada, G., Capraro, S., & Limón-Cruz, D. J. R. m. d. h. g. d. M. (2014). Epidemiología y determinantes sociales asociados a la obesidad y la diabetes tipo 2 en México. *77*(3), 114-123.

Muller, T. D., Finan, B., Bloom, S. R., D'Alessio, D., Drucker, D. J., Flatt, P. R., . . . Tschop, M. H. (2019). Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab, 30*, 72-130. doi:10.1016/j.molmet.2019.09.010

Muniyappa, R., Lee, S., Chen, H., Quon, M. J. J. A. J. o. P.-E., & Metabolism. (2008). Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *294*(1), E15-E26.

Muñoz-Garach, A., Diaz-Perdigones, C., & Tinahones, F. J. J. E. y. N. (2016). Microbiota y diabetes mellitus tipo 2. *63*(10), 560-568.

Neeland, I. J., Ross, R., Després, J.-P., Matsuzawa, Y., Yamashita, S., Shai, I., . . . endocrinology. (2019). Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *7*(9), 715-725.

Ojo, B. A., Lu, P., Alake, S. E., Keirns, B., Anderson, K., Gallucci, G., . . . Chowanadisai, W. J. T. J. o. N. B. (2021). Pinto beans modulate the gut microbiome, augment MHC II protein, and antimicrobial peptide gene expression in mice fed a normal or western-style diet. *88*, 108543.

Porchia, L., Gonzalez-Mejia, M., Rasgado, E., & Pérez-Fuentes, R. J. J. D. M. (2014). Identification of Anthropometric Indices That Best Correlate With Insulin Sensitivity and Insulin Resistance from Subjects from Central Mexico. *5*(439), 2.

Proença, A. R., Sertié, R. A. L., Oliveira, A., Campaaa, A., Caminhotto, R., Chimin, P., . . . research, b. (2014). New concepts in white adipose tissue physiology. *47*, 192-205.

Régnier, M., Rastelli, M., Morissette, A., Suriano, F., Le Roy, T., Pilon, G., . . . Cani, P. D. J. N. (2020). Rhubarb supplementation prevents diet-induced obesity and diabetes in association with increased Akkermansia muciniphila in mice. *12*(10), 2932.

Rodríguez, J. H., Espinal, O. M. M., Alonso, E. D., Díaz, O. D., Domínguez, Y. A., Esplugas, D. M. G., & Montenegro, I. M. J. R. C. d. E. (2020). Valor de corte del índice cintura/cadera como predictor independiente de disglucemias. *30*(3).

Sahu, A. (2004). Minireview: A hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin. *Endocrinology, 145*(6), 2613-2620.

Sanders, M. E., Akkermans, L. M., Haller, D., Hammerman, C., Heimbach, J., Hormannsperger, G., . . . Vaughan, E. (2010). Safety assessment of probiotics for human use. *Gut Microbes, 1*(3), 164-185. doi:10.4161/gmic.1.3.12127

Shamah-Levy T, Romero-Martínez M, Barrientos-Gutiérrez T, Cuevas-Nasu L, Bautista-Arredondo S, Colchero MA, . . . Rivera-Dommarco. (2021). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2020 sobre Covid-19. Resultados nacionales.* Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Publica.

Shirouchi, B., Nagao, K., Umegatani, M., Shiraishi, A., Morita, Y., Kai, S., . . . Sato, M. (2016). Probiotic Lactobacillus gasseri SBT2055 improves glucose tolerance and reduces body weight gain in rats by stimulating energy expenditure. *Br J Nutr, 116*(3), 451-458. doi:10.1017/S0007114516002245

Shuster, A., Patlas, M., Pinthus, J., & Mourtzakis, M. J. T. B. j. o. r. (2012). The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *85*(1009), 1-10.

Souza, S. V. d. S., Jordão, C., Zampieri, D., Spontoni do Espírito, B., Leite, J., Guercio, A. C., & de Oliveira, W. J. R. c. d. n. (2020). El consumo de la polidextrosa previene la

obesidad y sus comorbilidades en ratas alimentados con dieta hipercalórica. *47*(1), 6-13.
Spiegelman, B. M. (2013). Banting Lecture 2012: Regulation of adipogenesis: toward new therapeutics for metabolic disease. *Diabetes, 62*(6), 1774-1782.
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. *J Transl Med, 18*(1), 30. doi:10.1186/s12967-020-02213-2
Toshimitsu, T., Mochizuki, J., Ikegami, S., & Itou, H. J. J. o. d. s. (2016). Identification of a Lactobacillus plantarum strain that ameliorates chronic inflammation and metabolic disorders in obese and type 2 diabetic mice. *99*(2), 933-946.
van der Beek, C. M., Canfora, E. E., Kip, A. M., Gorissen, S. H. M., Olde Damink, S. W. M., van Eijk, H. M., . . . Lenaerts, K. (2018). The prebiotic inulin improves substrate metabolism and promotes short-chain fatty acid production in overweight to obese men. *Metabolism, 87*, 25-35. doi:10.1016/j.metabol.2018.06.009
Wolowczuk, I., Verwaerde, C., Viltart, O., Delanoye, A., Delacre, M., Pot, B., . . . Immunology, D. (2008). Feeding our immune system: impact on metabolism. *2008*.
Wu, Y., Wan, J., Choe, U., Pham, Q., Schoene, N. W., He, Q., . . . technology. (2019). Interactions between food and gut microbiota: impact on human health. *10*, 389-408.
Xu, J., Wang, Y., Xu, D.-S., Ruan, K.-F., Feng, Y., & Wang, S. J. I. J. o. B. M. (2011). Hypoglycemic effects of MDG-1, a polysaccharide derived from Ophiopogon japonicas, in the ob/ob mouse model of type 2 diabetes mellitus. *49*(4), 657-662.
Yadav, H., Lee, J.-H., Lloyd, J., Walter, P., & Rane, S. G. J. J. o. b. c. (2013). Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion. *288*(35), 25088-25097.
Yan, F., Li, N., Shi, J., Li, H., Yue, Y., Jiao, W., . . . Li, B. (2019). Lactobacillus acidophilus alleviates type 2 diabetes by regulating hepatic glucose, lipid metabolism and gut microbiota in mice. *Food Funct, 10*(9), 5804-5815. doi:10.1039/c9fo01062a

13. Anexos

13.1. Dosis y tipos de probióticos y prebióticos utilizados en cada uno de los estudios

Estudio (Autor y año)	Tipo de biotico	Fuente	Dósis individual y/o mixes
Cai, 2018	Inulin Resistant dextrin	provided by Heilongjiang feihe dairy co. LTD	10-30 g/d 8-34 g/d
Dehghan, 2016	Inulin oligofructose	Frutafit IQ, Sensus, Borchwerf 3, 4704 RG Roosendaal, The Netherlands	10 g
Firouzi, 2016	*Lactobacillus acidophilus* *Lactobacillus casei* *Lactobacillus lactis* *Bifidobacterium bifidum* *Bifidobacterium longum* *Bifidobacterium infantis*	Supplementation was provided by Hexbio® B-Crobes Laboratory Sdn. Bhd. (Ipoh, Malaysia).	10^{10} ufc/d
Ghavami, 2019	Inulin	Sensus, Borchwef 3, 4704 RG Roosendaal the Netherlands	10 g/d
Horvath, 2020	**Probiotics** *Bifidobacterium bifidum W23* *Bifidobacterium lactis W51* *Bifidobacterium lactis W52* *Lactobacillus acidophilus W37* *Lactobacillus casei W56* *Lactobacillus brevis W63* *Lactobacillus salivarius W24* *Lactococcus lactis W58* *Lactococcus lactis W19* **Prebiotics** Galacto-oligosaccharides P11 (GOS) Fructo-oligosaccharides P6 (FOS)	Omnibiotic Hetox® (Institut Allergosan, Graz, Austria) Omnilogic Plus (Institut Allergosan, Graz, Austria)	1.5 x 10^{10} ufc 10g/d tomado en la noche disuelto en 250-500 ml de agua
Hove, 2015	*Lactobacillus helveticus*	Fermented milk (Cardi04 yogurt)	300 ml/d
Khalili, 2019	*Lactobacillus casei* 01	Chr. Hansen, Denmark	10^{8} ufc/d (1 capsule)
Kobilyak, 2018	14 alive probiotic strains of Lactobacillus + Lactococcus Bifidobacterium Propionibacterium Acetobacter genera.	multiprobiotic "Symbiter" was supplied by Scientific and Production Company “O.D. Prolisok”	(6×10^{10} ufc/g) (1×10^{10} /g) (3×10^{10}/g) (1×10^{6}/g)

Kobilyak, 2021	*Lactobacillus* *Bifidobacterium* *Lactococcus* *Propionibacterium* *Acetobacter*	"Symbiter Forte" was produced and delivered to the study center by "N.D. Prolisok" Ukraine	$1.0x10^9$ ufc $1.0x10^9$ ufc $1.0x10^8$ ufc $1.0x10^8$ ufc 1.0×10^5 ufc
Medina Vera, 2018	inulin	Not indicated	14g 4g 30g 4g
Mobini, 2017	*Lactobacillus reuteri DSM 17938*	BioGaia, Sweden	10^{10} ufc dosis alta 10^8 ufc dosis baja
Mohamadashi, 2014	Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus Streptococcus thermophiles Bifidobacterium *animalis* subsp. lactis Bb12 (DSM 10140) Lactobacillus acidophilus strain La5	Chr. Hansen, Hoersholm, Denmark	 (3.7×10^6 ufc/g) (3.7×10^6 ufc/g)
Palacios, 2020	*Lactobacillus plantarum Lp-115* *Lactobacillus bulgaricus Lb-64* *Lactobacillus gasseri Lg-36* *Bifidobacterium breve Bb-03* *Bifidobacterium animalis sbsp. lactis Bi-07* *Bifidobacterium bifidum Bb-06* *Streptococcus thermophilus St-21* *Saccharomyces boulardii DBVPG 6763*		$6x\ 10^9$ ufc $3x\ 10^9$ ufc 18×10^9 ufc 7.5×10^9 ufc 8×10^9 ufc 7×10^9 ufc 450×10^6 ufc 45×10^6 ufc
Razmpoosh, 2019	*Lactobacillus acidophilus* *Lactobacillus casei* *Lactobacillus rhamnosus* *Lactobacillus bulgaricus* *Bifidobacterium breve* *Bifidobacterium longum* *Streptococcus thermophilus*		(2×10^9 ufc) 7×10^9 ufc) (1.5×10^9 ufc) (2×10^8 ufc) (3×10^{10} ufc) (7×10^9 ufc) (1.5×10^9 ufc)
Roshanrvan, 2017	Inulin	Sensus, Borchwef 3, 4704 RG Roosendaal, the Netherlands	10g/d
	Sodium butyrate	BodyBio, USA	100 mg

13.2 Participaciones como co-autor

www.nature.com/ejcn

European Journal of Clinical Nutrition

REVIEW ARTICLE

Check for updates

Probiotics' effect on visceral and subcutaneous adipose tissue: a systematic review of randomized controlled trials

Leonardo M. Porchia[1], Gabriela Vazquez-Marroquin[2], Renata Ochoa-Précoma[3], Ricardo Pérez-Fuentes[1,3] and M. Elba Gonzalez-Mejia[3]✉

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Limited 2022

Probiotics are shown to alter the microbiota, leading to a favorable environment, in which weight loss and metabolic parameters are improve. However, the results on probiotics' effect on specific types of central adipose tissues, mainly visceral (VAT) and subcutaneous adipose tissue (SAT), are conflicting. Therefore, we conducted a systematic review, aimed to evaluate the effects of probiotics on VAT and SAT. PubMed, SCOPUS, EBSCO, and LILACS databases were searched for studies that investigated the effect of probiotics on VAT and SAT. Fixed effects were used to calculate the pooled difference in means (DM) and 95% confidence intervals (95%CI). Fourteen publications met the inclusion criteria, which consisted of 1523 participants. For VAT, overall, there was a significant decrease (DM = −3.63 cm^2, 95% CI: −5.08 to −2.17, $p < 0.001$). When stratified by type of probiotic, single *Bifidobacterium* (DM = −4.49 cm^2, 95% CI:−7.37 to −1.61, $p = 0.002$) and single *Lactobacillus* probiotics (DM = −3.84 cm^2, 95% CI: −5.74 to −1.93, $p < 0.001$) resulted in significant reductions. Mixed probiotics had no effect. For SAT, overall, there was a significant decrease (DM = −2.91 cm^2, 95% CI:−4.82 to −1.01, $p = 0.003$), and when stratified by type of probiotic, single *Lactobacillus* (DM = −3.39 cm^2, 95% CI:−5.90 to −0.88, $p = 0.008$) and mixed probiotics (DM = −5.97 cm^2, 95% CI:−10.32 to −1.62, $p = 0.007$) resulted in a significant decrease. Single *Bifidobacterium* probiotics had no effect. Using meta-regression, no association was observed between the total daily probiotic dose and VAT or SAT reduction. This study shows that probiotics have a beneficial effect on central adiposity. Single *Lactobacillus*-based probiotics reduced VAT and SAT, whereas *Bifidobacterium*-based probiotics reduce VAT.

European Journal of Clinical Nutrition (2022) 76:1646–1656; https://doi.org/10.1038/s41430-022-01135-0

INTRODUCTION

With excess energy intake and a sedentary lifestyle, obesity related disorders have become a worldwide health concern [1]; however, obesity, in itself, is a heterogeneous complication, when considering types and proportion of adipose tissue as well as adipose distribution [2]. Abdominal obesity, which is comprised of subcutaneous adipose tissue (SAT) and visceral adipose tissue (VAT), confers a greater risk for the development of Type 2 Diabetes, Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and cardiovascular disease [3, 4]. VAT, present in the mesentery and omentum [5], is associated with increased insulin resistance, inflammation, NAFLD, and cardiovascular disease over SAT [5]. VAT is typically reduced by the liver, specifically through portal circulation [5]. When VAT mass was decreased through diet, exercise, or surgery, there was marked improvements in markers of Type 2 Diabetes and cardiovascular disease in mice and humans, with respect to total cholesterol, low-density lipoproteins, high-density lipoproteins, triglycerides, fasting plasma glucose, and insulin [6]. Therefore, reducing VAT mass is a beneficial goal for obese individuals.

A properly design diet was shown to affect VAT mass; however, some individuals only showed a modest effect [7, 8]. Therefore, adjunctive treatments should be assessed, such as exercise and probiotics. Probiotics has been shown to reduce central obesity while improving serum glucose and insulin levels [9, 10]. Currently, there are many over-the-counter probiotics that are available, which range from Enterogermina®, Probiolog IBS I3.1, VSL#3, to name a few, which contain either *Bacillus clausii*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, and *Pediococcus*. They are many different formulations (single bacterium versus multiple bacteria), concentration in colony-forming units (CFUs), as well as strains. For example, *Lactobacillus gasseri* was shown by Kadooka et al. to reduce VAT and SAT [11]; however, Kim et al. demonstrated no change [12]. Thus, the VAT reducing potential of *Lactobacillus* needs to be assessed. Moreover, according to Angelakis et al., *Bifidobacterium* are more commonly depleted in obese subjects [13], suggesting it is a more potent probiotic at reducing VAT. Therefore, the ideal probiotic(s) and the conditions in which they should be used remains perplexed. To resolve this issue, we conducted a systematic review to assess the ability of probiotics to reduce VAT and SAT. Moreover, we compared the efficiency of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* as well as single- and multi-probiotics in VAT and SAT reduction.

[1]Laboratorio de Fisiopatología en Enfermedades Crónicas, Centro de investigación Biomédica de Oriente, IMSS. Delegación Puebla, Carretera Federal Atlixco Metepec Km. 4.5, Colonia Centro, C.P. 74360 Atlixco, Puebla, México. [2]Posgrado en Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Tlaxcala, Carretera Federal Tlaxcala, Puebla. S/N; Km. 1.5, Tlaxcala, Tlaxcala 90062, Mexico. [3]Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Calle 13 Sur 2901, Colonia Volcanes, C.P. 72420, Puebla, Puebla, México. ✉email: elba.gonzalez@correo.buap.mx

Received: 5 October 2021 Revised: 22 March 2022 Accepted: 25 March 2022
Published online: 13 April 2022

MATERIALS AND METHODS

Search strategy

Multiple databases (PubMed, SCOPUS, EBSCO, and LILACS) were searched for studies that investigated the effect of any probiotic on adipose tissue. The following keywords/terms and any of their derivations were used: "adipose", "visceral", and "subcutaneous"; "probiotic", "*Lactobacillus*" and "*Bifidobacterium*"; "clinical trial", "placebo", and "controlled". The search was performed without any language restrictions for publications published until April 14, 2021. Afterwards, the complied publications references of screened studies, clinical trials, and meta-analyses, were also hand searched.

Inclusion and exclusion criteria

Two authors (LMP and RGER) determined if each study was to be included. If a disagreement occurred about a publication, a third author (MEGM) analyzed the publication in question. Initially, titles and abstracts were examined to determine if the articles were original research, which focused on a probiotic treatment that reported results on VAT. We choose to examine studies only for VAT as the primary outcome as for this specific adipose tissue was strongly associated with insulin resistance, development of Type 2 Diabetes, NAFLD, and cardiovascular risk. Any study in which VAT was not reported was excluded. For inclusion, the studies must have met the following criteria: (1) prospective or case-control studies; (2) used probiotics as a treatment; and (3) contained information about adipose tissue in cm^2. There are multiple methods to assess the quantity of adipose tissue and its location. For example, computed tomography (CT) and dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) can report adipose levels in cm^2, however, the results can also be reported in liters. Using bioelectric impedance, the results can be reported in liters, %, cm^2, or level. According to Maurovich-Horvat P et al. and Bertin E et al. the most accurate measure of VAT and SAT is based on CT and DEXA [14, 15]. Studies were excluded if they were: (1) a case study, review, or editorial; (2) information was used in a previous publication; (3) in vitro or animal studies; (4) failed to use a probiotic as the primary treatment for the study; and (5) failed to measure or report VAT in cm^2 or unable to determine the values from the reported data. For incomplete/missing data, the corresponding author was email on three different occasions, separated by at least two weeks.

Quality of the studies and data extraction

Three authors independently assessed the quality of the studies using the Newcastle-Ottawa quality assessment scale for cohort studies [16] and the Jadad scale [17]. For the Newcastle–Ottawa scale, the following aspects of each study were appraised: selection of participants or groups, comparability, and outcomes. For the analysis, the quality scores ranged from 0 to 9, where studies that scored ≥6 were considered as a high-quality study. For the Jadad scale, we assess the randomization method and blinding of each study, reports of dropouts and withdrawals, and the availability of intention-to-treat (ITT). The quality scores ranged from 0 and 5, in which a study that scored <3 was considered a poor-quality study. (Supplement Tables 1 and 2). The following data was collected from each study: first author's name, year of publication, geographical location, sample size, duration of the intervention, and pre- and post-intervention values for VAT and SAT. Furthermore, data that was reported as the standard error of the mean or 95% Confidence Intervals (95%CI) were converted back to standard deviation.

Statistical analysis

The Difference in Means (DM) and 95%CIs were calculated for each individual comparison. All analyses were conducted using Comprehensive MetaAnalysis Version 2 software (CMA, Englewood, NJ, USA). For CMA, to calculate the pooled DM, a correlation coefficient for each study had to be known. This value was calculated using the method providing in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews (section 6.5.2) [18]. Here, we used a correlation coefficient of 0.850. Heterogeneity was assessed using the chi^2-based Q-test and the Inconsistency Index (I^2) determined its degree. Depending on the results of the heterogeneity tests, either Fixed Effects (chi^2-based Q-test $p > 0.10$ and $I^2 = 0.0\%$) or Random Effects (chi^2-based Q-test $p < 0.10$ or $I^2 > 0.0\%$) was used to calculate the pooled DM and 95%CI [19, 20]. Sensitivity analysis, removing one study, and recalculation of the pooled DM and 95% CI was conducted to verify the stability of the results. Begg's funnel plot, Begg-Mazumdar's test, and Egger's linear regression test were used to assess publication bias [21, 22]. Meta-regression was used to assess the association between the total daily dose (10^9 cfu/day) and the change in adipose tissue. *p*-values <0.05 (two-tailed) were considered statistically significant unless noted otherwise.

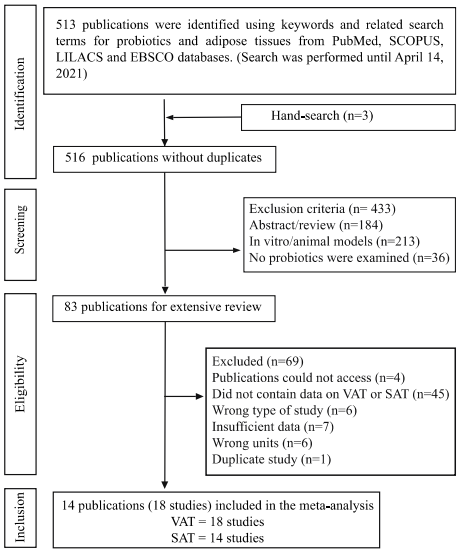

Fig. 1 Flow chart for literature review of studies to be included in the meta-analysis.

RESULTS

Selection of eligible studies

We identified 516 publications from our search after removing duplicates; however, after reviewing titles and abstracts, 433 were lost for being not original research, in vitro studies or focusing on animals, or the use of probiotics was not the independent variable (Fig. 1). All other publications were extensively search to ensure VAT was assessed. Out of the 83 publications, only 38 publications reported results for VAT; however, 6 were lost because of the study design [23–28], 7 had insufficient data [26, 29–34], and 4 publications we could not access [35–38], leaving 21 publications. Interestingly, 15 publications reported VAT mass in cm^2, where the remainder reported in percent ($n = 2$) [39, 40], liters ($n = 2$) [41, 42], cm ($n = 1$) [43], and mm ($n = 1$) [44]. One publication was determined to be a duplicate [45], leaving 14 publications (18 studies) for the final analysis (cases = 834 and controls = 689). All studies reported using a double-blind methodology. Seven publications came from Japan [11, 46–51], where 5

SPRINGER NATURE

European Journal of Clinical Nutrition (2022) 76:1646 – 1656

Table 1. Baseline characteristics of included studies.

First author and year (Clinical Trial number)	Country	Cohort criteria	Method (location)	Duration (weeks)	Group	*N*	Age (years)	BMI (kg/m^2)	NOS/JS
Ahn (2019) (KCT0001588)	South Korea	NAFLD: BMI > 25 kg/m^2	MRI (N/S)	12	Control	35	44.7 ± 13.3	30.1 (29.1)	8/5
					Mix Probiotic	30	41.7 ± 12.5	30.1 (28.8)	
Fujiwara (2018) (UMIN 000022842)	Japan	Healthy: BMI: 23.1–29.8 kg/m^2	CT (L_{4-5})	18	Control	100	47.7 ± 9.3	27.3 ± 1.3	9/3
					Lactobacillus	99	47.7 ± 8.2	27.2 ± 1.6	
Jung (2013) (Not indicated)	South Korea	Obese: BMI > 23 kg/m^2 FBS 100 mg/dL	CT (N/S)	12	Control	29	N/S	29.6 ± 3.6	9/4
					Lactobacillus	28	N/S	28.6 ± 2.2	
Jung (2015) (1040917-201405-BR-167-04)	South Korea	Overweight/ Nondiabetic: FBS < 126 mg/dL 2-PPG < 200 mg/dL BMI: 25–30 kg/m^2	CT (L_1 & L_4)	12	Control	46	**37.8 ± 1.6**	**27.0 ± 0.2**	9/4
					Mix Probiotic	49	**40.1 ± 1.5**	**27.0 ± 0.2**	
Kadooka (2010) (Not indicated)	Japan	Obese: BMI: 24.2–30.7 kg/m^2 VAT: 81.2–178.5 cm^2	CT (L_{4-5})	12	Control	44	49.2 ± 9.1	27.2 ± 1.7	9/3
					Lactobacillus	43	48.3 ± 9.3	27.5 ± 1.7	
Kadooka (2013) (Not indicated)	Japan	Healthy with large VAT areas: VAT: 80.2–187.8 cm^2	CT (L_{4-5})	8	Control	70	47.4 ± 7.0	27.2 ± 1.9	9/3
					Lactobacillus–HD	69	46.9 ± 7.4	27.4 ± 1.9	
					Lactobacillus–LD	71	47.2 ± 7.4	27.2 ± 1.8	
Kim (2018) (KCT0000756)	South Korea	Overweight/ Nondiabetic: BMI: 25–35 kg/m^2	CT (L_{4-5})	12	Control	30	38.1 (34.1–42.2)	28.6 (27.7–29.8)	9/5
					Lactobacillus–HD	30	37.9 (34.7–41.2)	28.8 (27.7–29.8)	
					Lactobacillus–LD	30	39.3 (35.0–43.6)	27.9 (27.0–28.7)	
Minami (2018) (UMIN 000023919)	Japan	Pre-obese: BMI: 25–30 kg/m^2	BIA (N/S)	12	Control	40	45.6 ± 8.5	27.6 ± 1.2	9/5
					Bifidobacterium	40	45.4 ± 9.8	27.7 ± 1.2	
Pedret (2019) (NCT02921217)	Spain	Abdominally obese (WC): ≥102 cm for men ≥88 cm for women	MRI (L_5-S_1)	12	Control	40	43.4 ± 9.2	31.7 ± 4.2	9/4
					Bifidobacterium	42	45.8 ± 11.3	32.3 ± 4.4	
					Bifidobacterium–HI	44	45.7 ± 8.8	31.1 ± 4.1	
Smarkusz-Zarzecka (2020) (NCT04530929)	Poland	Long-Distance Runners	BIA (N/S)	12	Control–males	26	38.6 ± 8.8	N/S	9/3
					Mix Probiotic–males	20	40.9 ± 8.3	N/S	
					Control-females	6	33.3 ± 8.7	N/S	
					Mix Probiotic-females	14	37.2 ± 8.1	N/S	
Song (2020) (KCT0002292)	South Korea	Healthy obese: BMI: > 25 kg/m^2	CT (L_{4-5})	12	Control	25	44.9 ± 9.3	28.6 ± 2.7	9/5
					Mix Probiotic	25	42.9 ± 9.0	29.0 ± 3.9	
Sugawara (2020) (UMIN000033908)	Japan	Pre-obese: BMI: 25–29.9 kg/m^2	CT (N/S)	12	Control	84	**41.7 ± 1.5**	**27.1 ± 0.2**	9/5
					Lactobacillus	85	**43.6 ± 1.3**	**27.0 ± 0.2**	
Takahaski (2016) (Not indicated)	Japan	Healthy overweight/ obese: BMI: 23–30 kg/m^2	CT (L_{4-5})	12	Control	68	46.9 ± 8.7	26.9 ± 1.5	9/5
					Bifidobacterium	69	46.9 ± 8.8	26.8 ± 1.5	

publications came from South Korea [12, 52–55], and 1 each from Poland [56] and Spain [32]. None of the studies presented with significant study bias (see Table 1 and Supplement Tables 1 and 12). Most publications consisted of overweight to obese subjects (Table 1). Four publications treated with probiotic mixes [52, 53, 55, 56], and 10 publications treated with a single type of probiotic (3 with *Bifidobacteria* [32, 48, 50], and 7 with *Lactobacillus* [11, 12, 46, 47, 49, 51, 54]). See Supplement Table 4 for type of probiotic, strain, source, and dose. To note, the Pedret 2019 study indicated the results were non-parametric and the Kim 2018 study used least squares means. All data used (pre- and post-intervention values) are shown in Supplement Table 4.

Probiotics decrease visceral adipose tissue

Eighteen studies (14 publications) were used to examine the effect using probiotics have on VAT. Individually, 3 studies demonstrated that probiotic treatment resulted in a significant decrease in VAT, whereas 15 demonstrated no effect. None of the studies show a significant increase in VAT. Due to the level of heterogeneity ($p = 0.784$, $I^2 = 0.0\%$), the pooled effect was assessed using the Fixed Effects model. Here, there was a significant decrease in VAT (DM = $-3.63\ cm^2$, 95%CI: -5.08 to -2.17, $p < 0.001$, Fig. 2A). Furthermore, when 1 study was removed and the overall pooled DM was recalculated, there was no change in the pooled effect (Fig. 2B). To assess for the presence of publication bias, funnel plots were constructed (Fig. 2C). There was no asymmetry observed in the funnel plot and Begg–Mazumdar's test ($p = 0.560$) as well as Egger's linear regression test ($p = 0.999$) also suggested the absence of publication bias. Interestingly, when the cohort was stratified into mix probiotics, single *Lactobacillus* probiotics, and single *Bifidobacterium* probiotics, we observed that single *Bifidobacterium* probiotics resulted in the largest decrease of VAT (Table 2). Single *Lactobacillus* probiotics also resulted in decrease VAT to a lesser extent but was not inferior to single *Bifidobacterium* probiotics ($p_{comparison} = 0.710$). Also, mix probiotics did not significantly reduced VAT. When the data was stratified by heat-inactivation, only live probiotics reduced VAT (Table 3). When the results were assessed by the total daily dose, there was no linear association (slope = -0.034, $p = 0.184$, Fig. 2D).

Probiotics decrease subcutaneous adipose tissue

Fourteen studies (10 publications) examine the effect using probiotics have on SAT. Of these studies, 2 studies demonstrated that probiotic treatment resulted in a decrease in SAT, whereas 12 demonstrated no effect. Due to the level of heterogeneity ($p = 0.500$, $I^2 = 0.0\%$), the pooled effect was assessed using the Fixed Effects model. Here, there was a significant decrease in SAT (DM = $-2.91\ cm^2$, 95%CI: -4.82 to -1.01, $p = 0.003$, Fig. 3A). The results were very stable as there was no change in the pooled effect when 1 study was removed (Fig. 3B). There was no detection of publication bias in the funnel plot (Fig. 3C), which was confirmed by Begg-Mazumdar's test ($p = 0.477$) and Egger's linear regression test ($p = 0.258$). Interestingly, when the cohort was stratified, we observed that single *Bifidobacterium* probiotics had no effect on reducing SAT (Table 2), whereas single *Lactobacillus* probiotics significantly decreased SAT ($p = 0.008$). Mix probiotics also significantly reduced SAT; however, even though this effect was greater than single *Lactobacillus* probiotics, it was not significantly superior ($p_{comparison} = 0.314$). Similar to the VAT results, when the data was stratified by heat-inactivation, only live probiotics reduced SAT (Table 3). Also, when the results were assessed by the total daily dose, there was no linear association (slope = -0.016, $p = 0.579$, Fig. 3D).

DISCUSSION

Here, we assessed if a probiotic treatment led to reduction in VAT and SAT. Indeed, using a single probiotic had a significant reduction in VAT; however, when we compared the efficiency of

Table 1. continued

First author and year (Clinical Trial number)	Country	Cohort criteria	Method (location)	Duration (weeks)	Group	N	Age (years)	BMI (kg/m^2)	NOS/JS
Toshimitsu (2021) (Not indicated)	Japan	Healthy overweight: BMI: 25–30 kg/m^2	CT (L_4)	12	Control	46	44.7 ± 8.2	27.5 ± 1.4	9/5
					Lactobacillus	46	45.5 ± 10.7	27.4 ± 1.3	

Values are either frequency (*n*), median (interquartile range), or mean ± standard deviation, standard error of the mean (bolded), 95% confidence intervals (italics).
BIA bioimpedance analysis, *BMI* body-mass index, *CT* computerized tomography, *FBS* fasting blood sugar, *JS* Jadad scale, HD high dose, *HI* heat-inactivated, *LD* low dose, *MRI* magnetic resonance imaging, *N/A* not applicable, *NAFLD* Nonalcoholic Fatty Liver Disease, *NOS* Newcastle-Ottawa scale score, *N/S* not specified, *PPG* Post-prandial glucose, *SAT* subcutaneous adipose tissue, *VAT* visceral adipose tissue and *WC* waist circumference.

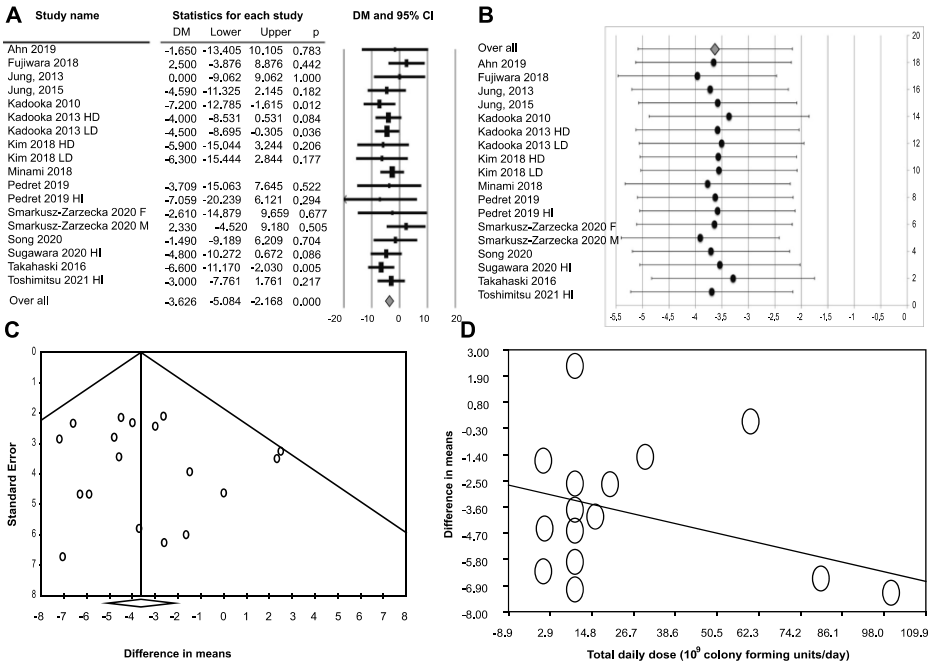

Fig. 2 Probiotic treatment led to reduced visceral adipose tissue (VAT). A A Forest plot was constructed to assess the effect between any probiotic treatment and VAT. Differences in the means (DM, squares) and 95% confidence intervals (95%CI: lower and upper limit, lines) were calculated for each study. The pooled DM and 95%CI were calculated using the Fixed Effects model for the overall result (diamond). **B** Sensitivity analysis for the influence of each individual study was calculated by removing one study and re-calculating the pooled DM. There was no significant change from the original result. **C** Funnel plots were constructed to assess publication bias. No publication bias was determined. **D** Total daily dose (10^9 colony forming units/day) was determined for each study and plotted against the change in VAT. Using Linear Meta Regression by the Comprehensive Meta-analysis software V2, we determined there was no effect between the total daily dose given and the reduction in VAT (slope = −0.034, p = 0.184). The corresponding author for the Minami 2018 study asked for the data to be blinded.

Bifidobacterium to *Lactobacillus*, neither probiotic perform superior. With respect to SAT, only *Lactobacillus* and a mix probiotic did significantly reduce SAT.

Under normal dietary conditions, SAT is considered an "energy sink", that when flooded with energy, typically in the forms of sugars, free fatty acids, triglycerides, and amino acids, is overwhelmed, allowing VAT to develop [57, 58]. However, the development of VAT and SAT are associated with specific foods, in which a certain nutrient/molecule is associated with a specific type of adipose tissue over another. For example, high glucose consumption is associated with the development of SAT; however, consumption of fructose is associated with VAT development [59]. Moreover, glucose is metabolized to fructose via the polyol pathway [60]. Therefore, changing a diet to high-fructose containing foods would promote an increase in VAT. Due to the hypothesis that *Bifidobacterium* are more active towards fructose than *Lactobacillus* [61], then we could speculate that a *Bifidobacterium* probiotic would result in a larger decrease in VAT. Unfortunately, this was not observed in our analysis but not unexpected. Both single probiotics did results in significant decreases, but neither was superior to the other. As pointed-out here, the development of VAT and SAT is complex and dependent on many confounding factors, from dietary intake to level and duration of low-chronic inflammation to number and type of macrophage infiltration to the size and number of large adiposites (for review please see Ibrahim et al. and Janochova et al., [5, 62]). For example, glucose is dependent on insulin and the presence insulin resistance would affect SAT development [63]; however, VAT is dependent of fructose, which is insulin independent [63]. Furthermore, each species and strain of probiotics have different affinities toward specific nutrients [64]. Therefore, the assumption that a specific probiotic, *Bifidobacterium* versus *Lactobacillus*, would perform superior to the other is flawed and needs to be assessed by strain-specific effects. However, with respect to SAT, we did see that *Lactobacillus* did perform superior to *Bifidobacterium*, which is more likely due to reducing the need for the energy sink.

The distribution of fat, specifically VAT, contributes significantly to the state of inflammation [65, 66], the main characteristic in obesity. However, a dysbiosis of the intestinal microbiota can promote inflammation and obesity [67]. Therefore, the use of mixed probiotics, which can contain *Streptococcus*, *Pediococcus*, *Lactococcus*, *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* to name a few, to modulate the microbiota and restoring, could be an alternative against obesity. Here, a probiotic mixture resulted in a decrease in SAT but not VAT. Interestingly as these results are, the complexity of a probiotic mix to predict its outcome on adipose distribution is difficult due to the paucity of research on individual strains as well

Table 2. Effects of probiotics reducing Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue, stratified by single or mixed probiotics.

		Heterogeneity		Association			
Category	**N[a]**	***p*-value**	**I^2**	**Model**	**DM (cm^2)**	**95%CI**	***p*-value**
Visceral Adipose Tissue							
Single *Bifidobacterium*	4	0.624	0.0	Fixed	−4.49	−7.37 to −1.61	0.002*
Single *Lactobacillus*	9	0.570	0.0	Fixed	−3.84	−5.74 to −1.93	<0.001*
Mix probiotics	5	0.728	0.0	Fixed	−1.43	−5.10 to −2.24	0.446
Subcutaneous Adipose Tissue							
Single *Bifidobacterium*	4	0.395	0.0	Fixed	0.75	−3.19 to 4.68	0.710
Single *Lactobacillus*	9	0.857	0.0	Fixed	−3.39	−5.90 to −0.88	0.008*
Mix probiotics	1	1.000	0.0	Fixed	−5.97	−10.32 to −1.62	0.007*

95%CI 95% confidence interval, *DM* difference in means, I^2 inconsistency index.
[a]Number of studies included in the analysis.

Table 3. Effects of probiotics reducing Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue, stratified by heat inactivation.

		Heterogeneity		Association			
Category	**N[a]**	***p*-value**	**I^2**	**Model**	**DM (cm^2)**	**95%CI**	***p*-value**
Visceral Adipose Tissue							
Not heat inactivated	14	0.840	0.0	Fixed	−3.96	−5.62 to −2.30	<0.001*
Heat inactivated	4	0.315	15.4	Random	−2.49	−5.89 to 0.91	0.151
Subcutaneous Adipose Tissue							
Not heat inactivated	10	0.747	0.0	Fixed	−3.23	−5.28 to −1.18	0.002*
Heat inactivated	4	0.123	48.0	Random	−0.91	−8.21 to 6.39	0.807

95%CI 95% confidence interval, *DM* difference in means, I^2 inconsistency index.
[a]Number of studies included in the analysis.

as mixes between 2, 3 and more different bacteria. Here, most of the mixed probiotics consisted of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, with one containing *Pediococcus pentosaceus* and another containing *Lactococcus lactis*. For *Pediococcus* and *Lactococcus*, there are few results for their effect on adiposity. In obese mice, *Pediococcus pentosaceus* reduced visceral fat [68], a similar result was observed with *Pediococcus acidilactici* [69]. In humans, Higashikawa et al. demonstrated that a heat-killed *Pediococcus pentosaceus* did reduce total body fat [70]. For *Lactococcus*, in mice, *Lactococcus chungangensis* resulted in a decrease in white adipose tissue [71]. With respect to *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, in a previous 2012 meta-analysis by Million et al., in which they compared the use of probiotics in both animal and human models, they reported that the use of some specific strains of *Lactobacillus*, such as *Lactobacillus ingluviei* or *Lactobacillus fermentum*, can promote weight gain [72]. Although there is still no clear mechanism of action of probiotics, it is believed that the effect is specific to the strain used, and, therefore, each one will have its own mechanism of action. *Lactobacillus* are more related to the improvement of gastrointestinal problems, such as irritable bowel syndrome or abdominal pain [73], which could explain the null effect for VAT reduction when different probiotic bacteria are combined. On the other hand, the administration of *Bifidobacterium animalis ssp lactis Bf141* tends to decrease the accumulation of lipids in the liver due to a diet high in saturated fat and simple carbohydrates [67], in which would reduce VAT. Malaguarnera et al. demonstrated that using *Bifidobacterium longum* in conjugation with fructooligosaccharides resulted in decreased insulin resistance [74], whereas *Lactobacillus gasseri* reduces cholesterol absorption as well as fat absorption [75]. An alternative mechanism is the extracellular vesicles, derived from probiotic bacteria from intestinal microbiota, are the effectors of the probiotic's effect [76]. These vesicles are shown to exert a regulatory function on the immune system, suppress cancer, decrease intestinal permeability and inflammation induced by a high-saturated fat and carbohydrates diet as well as strengthening of the intestinal barrier [76, 77]. For example, the extracellular vesicles from *Akkermansia muciniphila* and *Lactobacillus paracasei* improve the integrity of the intestinal barrier and its permeability [78]. Therefore, the mechanism for each probiotic remains complex. As previously mentioned, the effects of probiotics depend on the strain used, therefore, when combining different bacteria, it is possible the beneficial effect of one could be overshadowed by the disadvantageous effect of the other.

There are not many established parameters in the literature for the ideal dose or timing to administer probiotics. According to Saif Islam, product selection and dosing are not the same in all conditions and the beneficial effects of each probiotic strain cannot be generalized [79]. Data regarding the impact of the probiotic dosage and timing is conflicting. For example, Ouwehand reported that of six studies testing fecal recovery of probiotics fed at doses ranging from 10^7 to 500×10^7 cfu, five reported a dose dependent effect [80]. While Brusaferro et al. found that, low doses of probiotics were associated with a weaker BMI reduction but with a stronger fat mass decrease, whereas a longer duration of probiotic use, even at a low-dose, led to a significant reduction of weight as well as BMI [81]. Szulińska et al. revealed that the consumption of two different doses of multispecies probiotic supplemented for 12 weeks reduced waist circumference, VAT, and SAT in obese postmenopausal patients; nonetheless, no significant changes were observed in BMI and body weight [40]. However, in a review by Kligler and Cohrssen,

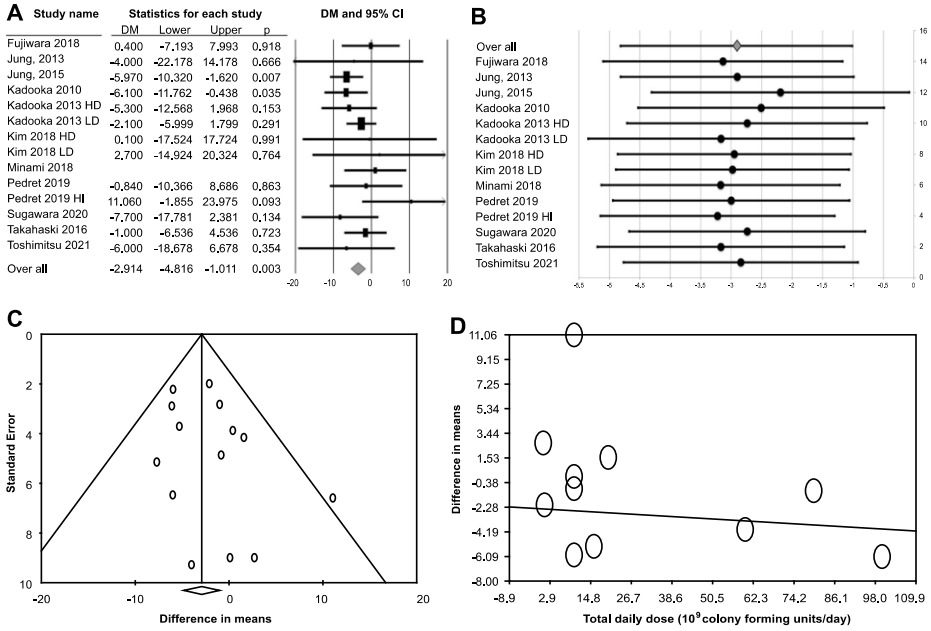

Fig. 3 Probiotic treatment led to reduced subcutaneous adipose tissue (SAT). A A Forest plot was constructed to assess the effect between any probiotic treatment and SAT. Differences in the means (DM, squares) and 95% confidence intervals (95%CI: lower and upper limit, lines) were calculated for each study. The pooled DM and 95%CI were calculated using the Fixed Effects model for the overall result (diamond). **B** Sensitivity analysis for the influence of each individual study was calculated by removing one study and re-calculating the pooled DM. There was no significant change from the original result. **C** Funnel plots were constructed to assess publication bias. No publication bias was determined. **D** Total daily dose (10^9 colony forming units/day) was determined for each study and plotted against the change in SAT. Using Linear Meta Regression by the Comprehensive Meta-analysis software V2, we determined there was no effect between the total daily dose given and the reduction in SAT (slope = -0.016, p = 0.579). The corresponding author for the Minami 2018 study asked for the data to be blinded.

they indicate that higher dosages of probiotics (>5 billion CFUs per day in children and >10 billion CFUs per day in adults) were associated with a more significant study outcome [82]. Here, we examined the overall total daily dose of probiotics given and demonstrated that there was no dose-dependent effect for reducing VAT or SAT. Other factors coupled with the consumption of the probiotics could aid in promoting a dose-dependent effect, such as diet or exercise [83]. The patients in the included studies were instructed to not change their lifestyle (diet and exercise), supporting the concept that reduction in VAT and SAT could be attributed due to the probiotic treatment.

Probiotics and prebiotics are used to modify the gut microbiota, in which the duration of the treatment has not been established. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) does suggest at least a 4-week treatment for irritable bowel syndrome [84]; however, in a systematic review by Zhang et al., they suggest that there is no difference in the effect of reducing irritable bowel syndrome if the probiotic treatment was <8 or >8 weeks [85]. For anthropometric measures, a systematic review by Borgeraas et al. demonstrated that a probiotic treatment of >8 weeks improved body weight [86]. In another review by John et al., they confirm a reduction in body mass, BMI, and total body fat for treatments >12 weeks; however, only total body fat was barely reduced ($p = 0.05$) for studies with treatments <12 weeks [87]. Here, a majority of the studies used a duration of only 12 weeks, and it is questionable if a prolong treatment would result in improved adiposity reduction. This does posit the study duration has an effect. Probiotics are shown to provide an enzymatic function [88]; therefore, continued ingestion of probiotic could still lead to a reduction in VAT and SAT.

A few studies have shown an increase sensitivity for a particular target with heat-inactivated probiotics; however, there are still many controversies on the use of live versus heat-inactivated organisms due to the lack of specific recommendations for each bacteria and strain [89, 90]. The bacterial inactivation processes do not make it lose the components involved in the bacterial-host interaction but inhibits bacteria gut colonization [73]. Therefore, it was postulated that in overweight/obese subjects that have a modified gut microbiota due to dietary habits [91, 92], the administration of heat-inactivated probiotics would be effective in decreasing reducing of VAT and SAT. However, heat-inactivated probiotics failed to induce a loss in VAT or SAT, whereas live probiotics resulted in a significant reduction in both. When using live probiotics, important complications can occur, such as acquiring antibiotic resistance genes, systemic infections, liver abscesses, and interference with gut colonization, in which susceptible individuals are associated with a greater risk [89, 93]. With respect to obesity-related digestive diseases, such as gastroesophageal reflux disease, colon polyps, gallstone, Barrett's esophagus, and certain cancers [94], these diseases put obese subjects in the susceptible category. Here, the included studies did not report the presence of these complications, except for 1 study

on nonalcoholic fatty liver disease; therefore, the effect of probiotics on VAT and SAT in a cohort with obesity-related digestive disease cannot be determined, independent if live or heat-inactivated bacteria were used.

One severe health concern associated with obesity and white adipose tissue dysfunction is NAFLD [95]. Even though the mechanism for NAFLD is not fully understood, visceral adiposity has been implicated in NAFLD development [96]. This most likely due to VAT's location to the liver with the portal vein being a direct connection [96]. Moreover, with VAT being a metabolically active tissue that produces many cytokines associated with steatosis and NAFLD development (see the review by Wang et al. [95]), it is postulated that probiotic treatments would reduce VAT in NAFLD patients. Here, only 1 study, Ahn et al. [52], focused on NAFLD, in which they demonstrated with a mixed probiotic, there was no effect on VAT but a significant reduction in BMI. This is in agreement with a systematic review conducted by Yang et al., where they conclude that a reduction in BMI does occur with a composite probiotic containing 3 or more components and was used for more than 3 months [97]. Tang et al. confirms that probiotic treatments do reduce total body weight and BMI [98]; however, they indicate that 2 studies examined fat mass [99, 100], in which they concluded there was no reduction. Nonetheless, one of the studies, Asgharian et al., shows that the use of a symbiotic, consisting of 7 bacteria species, for 8 weeks did result in a reduction of total body fat [100]. Therefore, there is some evidence that does suggest that probiotic treatments could reduce total adiposity in NAFLD patients. With respect to VAT and SAT, there is a paucity in the results and future studies for these specific endpoints are required.

Our study has a few limitations. First, most studies ask the participants to maintain their normal dietary habits. With most probiotics, their efficiency is affected by the type of food as well as using prebiotics. Therefore, future studies should consider controlling components, if not completely, the diet of the participant. Second, for the ability to have an accurate comparison, we used only studies in which the results were present in cm^2. This criterion did lead to the loss of many studies in which the results were presented as cm, mm, liters, grams, and levels. However, with no good conversion available, the variability of the measure and accuracy of the effect size would have increase with the inclusion of those studies. Third, most of the cohorts included were pre-obese, overweight and obese, with few healthy. Therefore, the results should only be applied when considering the study population. Fourth, most of the studies came from Asian countries. Even though some other populations were included, the results should be taken with care. Regional food types and preferences can affect the efficiency of many probiotics. Lastly, using CMA, we can input the data using many different formats (pre- & post-intervention values or the differences, etc.) that will give the same effect size but with different standard errors. This could affect the accuracy of the pooled effect size if a less accurate measure was used.

CONCLUSION

Here, we show that probiotics have a beneficial effect on central adiposity. Specifically, single *Lactobacillus*-based probiotics reduced VAT and SAT, whereas *Bifidobacterium*-based probiotics reduce VAT. For a mix of probiotics, SAT was only reduced, probably due to the individual components of the probiotics, which may lead to reduction of efficiency of certain mechanisms. Therefore, future studies on probiotics' effect on reducing central adiposity and obesity would benefit from a more comprehensive analysis of the mechanisms utilized by mix probiotics, as well as single probiotics, to specifically target certain adipose tissues.

DATA AVAILABILITY

All data generated or analyzed during this study are included in this published article and its supplement information files.

REFERENCES

1. Romieu I, Dossus L, Barquera S, Blottière HM, Franks PW, Gunter M, et al. Energy balance and obesity: what are the main drivers? Cancer Causes Control. 2017;28:247–58. https://doi.org/10.1007/s10552-017-0869-z
2. Goossens GH. The metabolic phenotype in obesity: fat mass, body fat distribution, and adipose tissue function. Obes Facts. 2017;10:207–15. https://doi.org/10.1159/000471488
3. Abraham TM, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. Association between visceral and subcutaneous adipose depots and incident cardiovascular disease risk factors. Circulation. 2015;132:1639–47. https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.015000
4. Burhans MS, Hagman DK, Kuzma JN, Schmidt KA, Kratz M. Contribution of adipose tissue inflammation to the development of Type 2 Diabetes Mellitus. Compr Physiol. 2018;9:1–58. https://doi.org/10.1002/cphy.c170040
5. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. Obes Rev. 2010;11:11–8. https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x
6. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. Nutrients. 2017;9:1021. https://doi.org/10.3390/nu9091021
7. Vissers D, Hens W, Hansen D, Taeymans J. The effect of diet or exercise on visceral adipose tissue in overweight youth. Med Sci Sports Exerc. 2016;48:1415–24. https://doi.org/10.1249/mss.0000000000000888
8. Liu FX, Flatt SW, Nichols JF, Pakiz B, Barkai HS, Wing DR, et al. Factors associated with visceral fat loss in response to a multifaceted weight loss intervention. J Obes Weight Loss Ther. 2017;7:346. https://doi.org/10.4172/2165-7904.1000346
9. Ruan Y, Sun J, He J, Chen F, Chen R, Chen H. Effect of probiotics on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. PLoS One. 2015;10:e0132121. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132121
10. Kim YA, Keogh JB, Clifton PM. Probiotics, prebiotics, synbiotics and insulin sensitivity. Nutr Res Rev. 2018;31:35–51. https://doi.org/10.1017/s095442241700018x
11. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, Ogawa A, Ikuyama K, Akai Y, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri SBT2055*) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. Eur J Clin Nutr. 2010;64:636–43. https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.19
12. Kim J, Yun JM, Kim MK, Kwon O, Cho B. *Lactobacillus gasseri BNR17* supplementation reduces the visceral fat accumulation and waist circumference in obese adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Med Food. 2018;21:454–61. https://doi.org/10.1089/jmf.2017.3937
13. Angelakis E, Armougom F, Million M, Raoult D. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. Future Microbiol. 2012;7:91–109. https://doi.org/10.2217/fmb.11.142
14. Maurovich-Horvat P, Massaro J, Fox CS, Moselewski F, O'Donnell CJ, Hoffmann U. Comparison of anthropometric, area- and volume-based assessment of abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue volumes using multi-detector computed tomography. Int J Obes. 2007;31:500–6. https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803454
15. Bertin E, Marcus C, Ruiz JC, Eschard JP, Leutenegger M. Measurement of visceral adipose tissue by DXA combined with anthropometry in obese humans. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000;24:263–70. https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801121
16. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Eur J Epidemiol. 2010;25:603–5. https://doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z
17. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996;17:1–12.
18. Higgins J, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0 2011 [updated March 2011; cited 2021 Feb 27]. Available from: https://handbook-5-1.cochrane.org/
19. Miller JJ. The inverse of the Freeman–Tukey double arcsine transformation. Am Stat. 1978;32:138. https://doi.org/10.1080/00031305.1978.10479283
20. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. J Natl Cancer Inst. 1959;22:719–48.
21. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. Biometrics 1994;50:1088–101.
22. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. BMJ. 1997;315:629–34. https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629
23. Artene DV, Bordea CI, Blidaru A. Results of 1-year diet and exercise interventions for ER+/PR±/HER2- breast cancer patients correlated with treatment type. Chirurgia. 2017;112:457–68. https://doi.org/10.21614/chirurgia.112.4.457

24. Canfora EE, van der Beek CM, Hermes GDA, Goossens GH, Jocken JWE, Holst JJ, et al. Supplementation of diet with galacto-oligosaccharides increases *Bifidobacteria*, but not insulin sensitivity, in obese prediabetic individuals. Gastroenterology. 2017;153:87–97. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.03.051
25. Matsuoka R, Kamachi K, Usuda M, Wang W, Masuda Y, Kunou M, et al. Lactic-fermented egg white improves visceral fat obesity in Japanese subjects-double-blind, placebo-controlled study. Lipids Health Dis. 2017;16:237. https://doi.org/10.1186/s12944-017-0631-2
26. Pan R, Xu T, Bai J, Xia S, Liu Q, Li J, et al. Effect of *Lactobacillus plantarum* fermented barley on plasma glycolipids and insulin sensitivity in subjects with metabolic syndrome. J Food Biochem. 2020;44:e13471. https://doi.org/10.1111/jfbc.13471
27. Artene DV, Bordea CI, Blidaru A. A moderately high protein diet is as effective during neoadjuvant chemotherapy as it is 2 years after breast cancer surgery–A pilot trial. Rom Med Rev. 2017;64:133–7.
28. Nomura N, Nishimura A, Miyoshi T, Kitazono E, Monta H, Matsui T. Anti-obesity effect of functional barley BARLEYmax (Tantangara) through gut microbiota: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group comparison clinical trial. Jpn. Pharm Ther. 2018;46:2099–110. https://doi.org/10.1016/j.jcs.2020.102959
29. Leyrolle Q, Cserjesi R, DGHM M, Zamariola G, Hiel S, Gianfrancesco MA, et al. Prebiotic effect on mood in obese patients is determined by the initial gut microbiota composition: a randomized, controlled trial. Brain Behav Immun. 2021;94:289–98. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.01.014
30. Mobini R, Tremaroli V, Ståhlman M, Karlsson F, Levin M, Ljungberg M, et al. Metabolic effects of *Lactobacillus reuteri DSM 17938* in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2017;19:579–89. https://doi.org/10.1111/dom.12861
31. Nakamura F, Ishida Y, Aihara K, Sawada D, Ashida N, Sugawara T, et al. Effect of fragmented *Lactobacillus amylovorus CP1563* on lipid metabolism in overweight and mildly obese individuals: a randomized controlled trial. Micro Ecol Health Dis. 2016;27:30312. https://doi.org/10.3402/mehd.v27.30312
32. Pedret A, Valls RM, Calderón-Pérez L, Llauradó E, Companys J, Pla-Pagà L, et al. Effects of daily consumption of the probiotic *Bifidobacterium animalis subsp. lactis CECT 8145* on anthropometric adiposity biomarkers in abdominally obese subjects: a randomized controlled trial. Int J Obes. 2019;43:1863–8. https://doi.org/10.1038/s41366-018-0220-0
33. Agerholm-Larsen L, Raben A, Haulrik N, Hansen AS, Manders M, Astrup A. Effect of 8 week intake of probiotic milk products on risk factors for cardiovascular diseases. Eur J Clin Nutr. 2000;54:288–97. https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1600937
34. Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. Gut microbiota is associated with adiposity markers and probiotics may impact specific genera. Eur J Nutr 2020;59:1751–62. https://doi.org/10.1007/s00394-019-02034-0
35. Ida M, Maekawa T, Izumo T, Shibata H, Fujisawa K. Reduction of abdominal fat mass by long-term intake of *lactobacillus pentosus* strain *S-PT84* and safety assessment–A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Jpn Pharm Ther. 2018;46:897–910.
36. Maekawa T, Izumo T, Ida M, Kitagawa Y, Shibata H, Fukuhara D. Reduction of abdominal visceral fat mass by long-term intake of *Lactobacillus pentosus* strain *S-PT84* and its safety assessment in pilot study-A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Jpn Pharm Ther. 2018;46:97–109.
37. Nakanishi N, Fusako Y, Notula Y, Ochitanic D, Oki M. Effect of long-term intake on abdominal body fat reduction by *Lactobacillus plantarum PlONBN22* and Fructo-oligosaccharides in an investigation of a clinical triala randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study. Jpn Pharm Ther. 2020;48:267–81.
38. Takano Y, Kobayashi T, Kawasaki Y, Akai Y, Ikuyama K, Tsuchida T. Visceral fat-reducing effect of fermented milk containing the probiotic *Lactobacillus gasseri SBT2055*. Jpn Pharm Ther. 2013;41:895–903.
39. Ruscica M, Pavanello C, Gandini S, Macchi C, Botta M, Dall'Orto D, et al. Nutraceutical approach for the management of cardiovascular risk - a combination containing the probiotic *Bifidobacterium longum BB536* and red yeast rice extract: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Nutr J. 2019;18:13. https://doi.org/10.1186/s12937-019-0438-2
40. Szulińska M, Łoniewski I, van Hemert S, Sobieska M, Bogdański P. Dose-dependent effects of multispecies probiotic supplementation on the Lipopolysaccharide (LPS) level and cardiometabolic profile in obese postmenopausal women: a 12-week randomized clinical trial. Nutrients. 2018;10:773. https://doi.org/10.3390/nu10060773
41. Banach K, Glibowski P, Jedut P. The effect of probiotic yogurt containing *Lactobacillus acidophilus LA-5* and *Bifidobacterium lactis BB-12* on selected anthropometric parameters in obese individuals on an energy-restricted diet: a randomized, controlled trial. Appl Sci. 2020;10:5830. https://doi.org/10.3390/app10175830
42. Jones RB, Alderete TL, Martin AA, Geary BA, Hwang DH, Palmer SL, et al. Probiotic supplementation increases obesity with no detectable effects on liver fat or gut microbiota in obese Hispanic adolescents: a 16-week, randomized, placebo-controlled trial. Pediatr Obes. 2018;13:705–14. https://doi.org/10.1111/ijpo.12273
43. Smith-Ryan AE, Mock MG, Trexler ET, Hirsch KR, Blue MNM. Influence of a multistrain probiotic on body composition and mood in female occupational shift workers. Appl Physiol Nutr Metab. 2019;44:765–73. https://doi.org/10.1139/apnm-2018-0645
44. Vajro P, Mandato C, Licenziati MR, Franzese A, Vitale DF, Lenta S, et al. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain *GG* in pediatric obesity-related liver disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011;52:740–3. https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821f9b85
45. Kim M, Kim M, Kang M, Yoo HJ, Kim MS, Ahn YT, et al. Effects of weight loss using supplementation with *Lactobacillus* strains on body fat and medium-chain acylcarnitines in overweight individuals. Food Funct. 2017;8:250–61. https://doi.org/10.1039/c6fo00993j
46. Fujiwara S, Shioya N, Sugawara T, Ishida Y, Sawada D, Aoki Y, et al. Regulation of adiposity by para-metabobiotic *lactobacillus amylovorus CP1563* in healthy normal and pre-obese adult individuals-a randomized controlled trial. Jpn. Pharm Ther. 2018;46:1601–12.
47. Kadooka Y, Sato M, Ogawa A, Miyoshi M, Uenishi H, Ogawa H, et al. Effect of *Lactobacillus gasseri SBT2055* in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomised controlled trial. Br J Nutr. 2013;110:1696–703. https://doi.org/10.1017/s0007114513001037
48. Minami J, Iwabuchi N, Tanaka M, Yamauchi K, Xiao JZ, Abe F, et al. Effects of *Bifidobacterium breve B-3* on body fat reductions in pre-obese adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Biosci Microbiota Food Health. 2018;37:67–75. https://doi.org/10.12938/bmfh.18-001
49. Sugawara T, Sawada D, Yanagihara S, Aoki Y, Takehara I, Sugahara H, et al. Daily intake of paraprobiotic *Lactobacillus amylovorus CP1563* improves pre-obese conditions and affects the gut microbial community in healthy pre-obese subjects: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Microorganisms. 2020;8:304. https://doi.org/10.3390/microorganisms8020304
50. Takahashi S, Anzawa D, Takami K, Ishizuka A, Mawatari T, Kamikado K, et al. Effect of *Bifidobacterium animalis ssp. lactis GCL2505* on visceral fat accumulation in healthy Japanese adults: a randomized controlled trial. Biosci Microbiota Food Health. 2016;35:163–71. https://doi.org/10.12938/bmfh.2016-002
51. Toshimitsu T, Gotou A, Sashihara T, Furuichi K, Hachimura S, Shioya N. et al. Ingesting yogurt containing *Lactobacillus plantarum OLL2712* reduces abdominal fat accumulation and chronic inflammation in overweight adults in a randomized placebo-controlled trial.Curr Dev Nutr. 2021;5:nzab006 :https://doi.org/10.1093/cdn/nzab006
52. Ahn SB, Jun DW, Kang BK, Lim JH, Lim S, Chung MJ. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of a multispecies probiotic mixture in nonalcoholic fatty liver disease. Sci Rep. 2019;9:5688. https://doi.org/10.1038/s41598-019-42059-3
53. Song EJ, Han K, Lim TJ, Lim S, Chung MJ, Nam MH, et al. Effect of probiotics on obesity-related markers per enterotype: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. EPMA J 2020;11:31–51. https://doi.org/10.1007/s13167-020-00198-y
54. Jung SP, Lee KM, Kang JH, Yun SI, Park HO, Moon Y, et al. Effect of *Lactobacillus gasseri BNR17* on overweight and obese adults: a randomized, double-blind clinical trial. Korean J Fam Med. 2013;34:80–9. https://doi.org/10.4082/kjfm.2013.34.2.80
55. Jung S, Lee YJ, Kim M, Kim M, Kwak JH, Lee J-W, et al. Supplementation with two probiotic strains, *Lactobacillus curvatus HY7601* and *Lactobacillus plantarum KY1032*, reduced body adiposity and Lp-PLA2 activity in overweight subjects. J Funct Foods. 2015;19:744–52. https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.10.006
56. Smarkusz-Zarzecka J, Ostrowska L, Leszczyńska J, Orywal K, Cwalina U, Pogodziński D. Analysis of the impact of a multi-strain probiotic on body composition and cardiorespiratory fitness in long-distance runners. Nutrients. 2020;12. https://doi.org/10.3390/nu12123758
57. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. Nature. 2006;444:881–7. https://doi.org/10.1038/nature05488
58. Kim S, Kim JY, Lee DC, Lee HS, Lee JW, Jeon JY. Distribution of abdominal obesity and fitness level in overweight and obese Korean adults. Int J Endocrinol. 2014;2014:854392. https://doi.org/10.1155/2014/854392
59. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. J Clin Invest. 2009;119:1322–34. https://doi.org/10.1172/jci37385
60. Tang WH, Martin KA, Hwa J. Aldose reductase, oxidative stress, and diabetic mellitus. Front Pharm. 2012;3:87. https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00087

61. Wang S, Pan J, Zhang Z, Yan X. Investigation of dietary fructooligosaccharides from different production methods: Interpreting the impact of compositions on probiotic metabolism and growth. J Funct Foods. 2020;69:103955. https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.103955
62. Janochova K, Haluzik M, Buzga M. Visceral fat and insulin resistance–what we know? Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2019;163:19–27. https://doi.org/10.5507/bp.2018.062
63. DiNicolantonio JJ, Mehta V, Onkaramurthy N, O'Keefe JH. Fructose-induced inflammation and increased cortisol: a new mechanism for how sugar induces visceral adiposity. Prog Cardiovasc Dis. 2018;61:3–9. https://doi.org/10.1016/j.pcad.2017.12.001
64. Behnsen J, Deriu E, Sassone-Corsi M, Raffatellu M. Probiotics: properties, examples, and specific applications. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013;3:a010074. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a010074
65. Nishimura S, Manabe I, Nagai R. Adipose tissue inflammation in obesity and metabolic syndrome. Disco Med. 2009;8:55–60.
66. Zatterale F, Longo M, Naderi J, Raciti GA, Desiderio A, Miele C, et al. Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and Type 2 diabetes. Front Physiol. 2019;10:1607. https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01607
67. Le Barz M, Daniel N, Varin TV, Naimi S, Demers-Mathieu V, Pilon G, et al. In vivo screening of multiple bacterial strains identifies *Lactobacillus rhamnosus Lb102* and *Bifidobacterium animalis ssp. lactis Bf141* as probiotics that improve metabolic disorders in a mouse model of obesity. FASEB J. 2019;33:4921–35. https://doi.org/10.1096/fj.201801672R
68. Zhao X, Higashikawa F, Noda M, Kawamura Y, Matoba Y, Kumagai T, et al. The obesity and fatty liver are reduced by plant-derived *Pediococcus pentosaceus LP28* in high fat diet-induced obese mice. PLoS One. 2012;7:e30696. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030696
69. Moon YJ, Baik SH, Cha YS. Lipid-lowering effects of *Pediococcus acidilactici M76* isolated from Korean traditional makgeolli in high fat diet-induced obese mice. Nutrients. 2014;6:1016–28. https://doi.org/10.3390/nu6031016
70. 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;70:582–7. https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.17
71. Zhang Q, Kim JH, Kim Y, Kim W. *Lactococcus chungangensis CAU 28* alleviates diet-induced obesity and adipose tissue metabolism in vitro and in mice fed a high-fat diet. J Dairy Sci. 2020;103:9803–14. https://doi.org/10.3168/jds.2020-18681
72. Million M, Angelakis E, Paul M, Armougom F, Leibovici L, Raoult D. Comparative meta-analysis of the effect of *Lactobacillus* species on weight gain in humans and animals. Micro Pathog. 2012;53:100–8. https://doi.org/10.1016/j.micpath.2012.05.007
73. Choi JH, Moon CM, Shin TS, Kim EK, McDowell A, Jo MK, et al. *Lactobacillus paracasei*-derived extracellular vesicles attenuate the intestinal inflammatory response by augmenting the endoplasmic reticulum stress pathway. Exp Mol Med. 2020;52:423–37. https://doi.org/10.1038/s12276-019-0359-3
74. Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, Giordano M, Chisari G, Acquaviva R, et al. *Bifidobacterium longum* with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. Dig Dis Sci. 2012;57:545–53. https://doi.org/10.1007/s10620-011-1887-4
75. Anwar MA, Kralj S, Piqué AV, Leemhuis H, van der Maarel M, Dijkhuizen L. Inulin and levan synthesis by probiotic *Lactobacillus gasseri* strains: characterization of three novel fructansucrase enzymes and their fructan products. Microbiology. 2010;156:1264–74. https://doi.org/10.1099/mic.0.036616-0
76. Díez-Sainz E, Milagro FI, Riezu-Boj JI, Lorente-Cebrián S, Effects of gut microbiota-derived extracellular vesicles on obesity and diabetes and their potential modulation through diet. J Physiol Biochem. 2021:1-15. https://doi.org/10.1007/s13105-021-00837-6
77. Tong L, Hao H, Zhang X, Zhang Z, Lv Y, Zhang L, et al. Oral administration of bovine milk-derived extracellular vesicles alters the gut microbiota and enhances intestinal immunity in mice. Mol Nutr Food Res. 2020;64:e1901251. https://doi.org/10.1002/mnfr.201901251
78. Chelakkot C, Choi Y, Kim DK, Park HT, Ghim J, Kwon Y, et al. *Akkermansia muciniphila*-derived extracellular vesicles influence gut permeability through the regulation of tight junctions. Exp Mol Med. 2018;50:e450. https://doi.org/10.1038/emm.2017.282
79. Islam SU. Clinical uses of probiotics. Medicine. 2016;95:e2658. https://doi.org/10.1097/md.0000000000002658
80. Ouwehand A. A review of dose-responses of probiotics in human studies. Beneficial Microbes. 2017;8:143–51. https://doi.org/10.3920/BM2016.0140
81. Brusaferro A, Cozzali R, Orabona C, Biscarini A, Farinelli E, Cavalli E, et al. Is it time to use probiotics to prevent or treat obesity? Nutrients. 2018;10:1613. https://doi.org/10.3390/nu10111613
82. Kligler B, Cohrssen A. Probiotics. Am Fam Physician. 2008;78:e1073-8. Available from: https://www.aafp.org/afp/2008/1101/p1073.html.
83. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. Endocr Rev. 2000;21:697–738. https://doi.org/10.1210/edrv.21.6.0415
84. (UK) NCCfNaSC. Irritable Bowel Syndrome in Adults: Diagnosis and Management of Irritable Bowel Syndrome in Primary Care. 2008.
85. Zhang Y, Li L, Guo C, Mu D, Feng B, Zuo X, et al. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: a meta-analysis. BMC Gastroenterol. 2016;16:1–11. https://doi.org/10.1186/s12876-016-0470-z
86. Borgeraas H, Johnson L, Skattebu J, Hertel J, Hjelmesaeth J. Effects of probiotics on body weight, body mass index, fat mass and fat percentage in subjects with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Obes Rev. 2018;19:219–32. https://doi.org/10.1111/obr.12626
87. John GK, Wang L, Nanavati J, Twose C, Singh R, Mullin G. Dietary alteration of the gut microbiome and its impact on weight and fat mass: a systematic review and meta-analysis. Genes 2018;9:167.
88. Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of action of probiotics. Adv Nutr. 2019;10:S49–S66. https://doi.org/10.1093/advances/nmy063
89. Piqué N, Berlanga M, Miñana-Galbis D, Health benefits of heat-killed (Tyndallized) Probiotics: an overview. Int J Mol Sci. 2019;20. https://doi.org/10.3390/ijms20102534
90. Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for gastrointestinal conditions: a summary of the evidence. Am Fam Physician. 2017;96:170–8.
91. Pisanu S, Palmas V, Madau V, Casula E, Deledda A, Cusano R, et al. Impact of a moderately hypocaloric mediterranean diet on the gut microbiota composition of Italian obese patients. Nutrients. 2020;12:2707. https://doi.org/10.3390/nu12092707
92. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. Microorganisms. 2019;7:14. https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014
93. Rautio M, Jousimies-Somer H, Kauma H, Pietarinen I, Saxelin M, Tynkkynen S, et al. Liver abscess due to a *Lactobacillus rhamnosus* strain indistinguishable from *L. rhamnosus* strain *GG*. Clin Infect Dis. 1999;28:1159–60. https://doi.org/10.1086/514766
94. Nam SY. Obesity-related digestive diseases and their pathophysiology. Gut Liver. 2017;11:323–34. https://doi.org/10.5009/gnl15557
95. Wang X, Rao H, Liu F, Wei L, Li H, Wu C, Recent advances in adipose tissue dysfunction and its role in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. Cells. 2021;10. https://doi.org/10.3390/cells10123300
96. Nawrot M, Peschard S, Lestavel S, Staels B. Intestine-liver crosstalk in Type 2 Diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. Metabolism. 2021;123:154844. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154844
97. Yang R, Shang J, Zhou Y, Liu W, Tian Y, Shang H. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2021;15:1401–9. https://doi.org/10.1080/17474124.2022.2016391
98. Tang Y, Huang J, Zhang WY, Qin S, Yang YX, Ren H, et al. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Ther Adv Gastroenterol. 2019;12:1756284819878046. https://doi.org/10.1177/1756284819878046
99. Aller R, De Luis DA, Izaola O, Conde R, Gonzalez Sagrado M, Primo D, et al. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. Eur Rev Med Pharm Sci. 2011;15:1090–5.
100. Asgharian A, Mohammadi V, Gholi Z, Esmaillzadeh A, Feizi A, Askari G. The effect of synbiotic supplementation on body composition and lipid profile in patients with NAFLD: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial study. Iran Red Crescent Med. 2017;19:e42902. https://doi.org/10.5812/ircmj.42902

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to express their gratitude to Mtro. Ricardo Villegas Tovar, Coordinator of Scientific Production and International Visibility, BUAP.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

LMP was responsible for designing the review protocol, writing the protocol, conducting the search, screening potentially eligible studies, extracting and analyzing data, interpreting results, the meta-regression analyses, updating reference lists, creating' Summary of findings' tables, and writing the report. GVM was responsible for conducting the search, screening potentially eligible studies, analyzing data, interpreting results, and writing the report. RGER was responsible screening potentially eligible studies, extracting

and analyzing data, interpreting results, and writing the report. RPF was responsible for writing the protocol and provided feedback on the report. MEGM was responsible for designing the review protocol, writing the protocol, conducting the search, screening potentially eligible studies, arbitrating potentially eligible studies, interpreting results, making the artwork, updating reference lists, provided feedback on the report, and writing the report.

FUNDING

This work was supported by grants from the Programa para el Desarrollo Profesional Docente (CA-160 FACMED) and the Vicerrectoría de Investigacion, Benemerita Universidad Autonoma de Puebla, Mexico (GOMM-SAL21-G). The funders had no role in the study's design, data collection or analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

COMPETING INTERESTS

The authors declare no competing interests.

ETHICAL APPROVAL

No ethical approval was required for this study.

ADDITIONAL INFORMATION

Supplementary information The online version contains supplementary material available at https://doi.org/10.1038/s41430-022-01135-0.

Correspondence and requests for materials should be addressed to M. Elba Gonzalez-Mejia.

Reprints and permission information is available at http://www.nature.com/reprints

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

ARTICLE IN PRESS

RESEARCH
Systematic Review

The Effect of Microbiome Therapies on Waist Circumference, a Measure of Central Obesity, in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Gabriela Vazquez-Marroquin, MS; Renata Ochoa-Précoma; Leonardo M. Porchia, PhD; Ricardo Pérez-Fuentes, MD, PhD; Leticia Nicolás-Toledo, PhD; Jorge Rodríguez-Antolín, PhD; M. Elba Gonzalez-Mejia, MD, PhD

ARTICLE INFORMATION

Article history:
Submitted 28 June 2022
Accepted 5 January 2023

Keywords:
Waist circumference
Probiotics
Prebiotics
Type 2 diabetes
Glucose
Hemoglobin
Insulin
HOMA1-IR
Microbiota

Supplementary materials:
Supplemental Fig 1 are available at www.jandonline.org

2212-2672/Copyright © 2023 by the Academy of Nutrition and Dietetics.
https://doi.org/10.1016/j.jand.2023.01.006

ABSTRACT

Background Microbiome therapies (probiotic, prebiotic, and synbiotics) have been proposed as adjuvants in the control of central obesity; however, their results for patients with type 2 diabetes (T2D) remain inconclusive.

Objective The aim of this systematic review and meta-analysis was to evaluate the effect of microbiome therapies on central obesity as measured by waist circumference (WC), and to evaluate the effect of microbiome therapies for glycemic parameters (fasting glucose [FPG], fasting insulin [FPI], hemoglobin A1c [HbA1c], and insulin resistance [HOMA1-IR]) in patients with T2D.

Methods SCOPUS, Pubmed, EBSCO, and LILACS databases were searched for studies that investigated the effect of microbiome therapies on WC up to June 1, 2022. Heterogeneity was determined using Cochran's Q test and quantified using the inconsistency index. The random effects model was used to calculate the pooled difference in means (DM) and 95% confidence intervals (95%CI). Egger's test and Beggs-Muzamar's test were used to assess publication bias.

Results Fifteen reports were included (443 treated and 387 controls). Overall, a significant decrease in WC was found (DM = −0.97 cm; 95% confidence interval [95%CI] = −1.74 to −0.20; $P = 0.014$); however, when stratified by type of microbiome therapy, only probiotics significantly decreased WC (DM = −0.62 cm; 95%CI = −1.00 to −0.24; $P = 0.002$). No effect was observed for prebiotics and synbiotics. With respect to glycemic parameters, HbA1c, FPG, and HOMA1-IR significantly decrease with microbiome therapies ($P \leq 0.001$). When stratified by the type of therapy, for probiotic treatments, HbA1c, FPG, and HOMA1-IR scores decrease ($P < 0.001$). For prebiotic treatments, HbA1c and FPG ($P \leq 0.001$) levels decrease, whereas FPI increased ($P = 0.012$). Synbiotic treatments were only associated with an increase in FPI ($P = 0.031$).

Conclusion Findings indicate that using probiotics alone improved WC in patients with T2D. Both probiotics and prebiotics decreased HbA1c and FPG; however, prebiotics and synbiotics resulted in an increase in FPI. The formulation of the therapy (single vs multi) had no difference on the effect.

J Acad Nutr Diet. 2023;■(■):■-■.

OBESITY IS A LOW-GRADE CHRONIC INFLAMMATORY disease, characterized by abnormal or excessive body fat accumulation that represents a significant risk to health.[1] Obesity is a major risk factor for noncommunicable diseases, such as diabetes, musculoskeletal disorders, certain cancers, cardiovascular diseases, and premature death.[2] Furthermore, obesity prevalence has increased exponentially in just over 20 years, in which the World Obesity Federation has predicted that one billion people globally, including one in five women and one in seven men, will be living with obesity by 2030.[3] Therefore, obesity is one of the greatest health challenges in the world.

For obesity, the distribution of body fats—brown and white (visceral and subcutaneous)—play an important role in the development of metabolic disorders, such as insulin resistance and type 2 diabetes (T2D). Increases in either of the white adipose tissues are shown to augment central obesity; however, visceral adipose tissue (VAT) was proven to be more effective in patients with T2D, metabolic syndrome, and atherogenic risk.[4-6] Regarding VAT, Borruel et al[7] showed that

© 2023 by the Academy of Nutrition and Dietetics.

waist circumference (WC) is not only the simplest surrogate index of VAT to obtain, but it is also the most accurate and a good indicator of insulin resistance.[7] Thus, central obesity, as measured by WC, is considered one of the risk factors for the development of chronic diseases such as T2D.[8]

Recently, it has been shown that certain pathologic conditions, such as obesity and T2D, are related to the imbalance of the intestinal microbiota, which plays an important role in the regulation of different metabolic processes, such as intestinal and immune functions.[9] As reviewed by Belkaid and Hand,[10] the microbiota can affect the immune system in many ways. Moreover, Pradipta et al[11] demonstrated that a dysbiosis, the alteration in the composition and function of the intestinal microbiota, modified the production of short-chain fatty acids (SCFAs) and lipopolysaccharides, which have a high pro-inflammatory potential.[11-13] It has been previously shown that the state of inflammation caused by dysbiosis favors the development of central obesity and insulin resistance.[14,15] Therefore, the administration of microbiome therapies may restore the balance of the intestinal microbiota and promote the reduction of inflammation and WC in obese patients with T2D such that, although they will not cure the disease, they can be used as adjuvants in its treatment.[11]

Microbiome therapies consist of probiotics, prebiotics, and synbiotics. Probiotics are live microorganisms that confer a health benefit on the host when administered in adequate amounts, whereas prebiotics are dietary substances, mainly consisting of nonstarch polysaccharides and oligosaccharides indigestible by human enzymes, that nourish selected groups of microorganisms that inhabit the intestine and favor the growth of beneficial bacteria over harmful ones. Synbiotics are a mixture of probiotics and prebiotics.[16] With respect to central obesity, recently, Porchia et al[17] demonstrated that certain probiotics (Bifidobacterium-containing probiotics) specifically reduce VAT as well as subcutaneous adipose tissue. With respect to WC, a few studies have shown the correlation between the reduction in WC and the use of microbiome therapies. For example, in a systematic review by Wang et al,[18] treatment with different probiotics resulted in a significant reduction of WC, fat mass, and fat percentage; similar results were seen for prebiotics.[19] For patients with obesity and T2D, Dehghan et al[20] supplemented patients with oligofructose-enriched inulin, which significantly reduced WC. Likewise, Kobyliak et al[21] supplemented similar patients with a multi-strain probiotic and showed a significant reduction in WC. However, Cai et al[14] established that a prebiotic treatment significantly increased WC, with some studies showing no effect for either probiotic or prebiotics.[22-24]

Thus, the use of microbiome therapies in patients with T2D remains controversial. Therefore, this meta-analysis was conducted to analyze the effect that microbiome therapies, when compared with a control treatment (placebo or conventional), have on WC as a measure of central obesity in patients with T2D. Because a few studies have shown the direct inverse correlation between WC and improved glucose function when treated with certain microbiome therapies,[25,26] glycemic parameters were also evaluated.

METHODS

A systematic review was conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses.[27] This review has not been registered, but the protocol is available at https://red.viep.buap.mx/~desarrollos/desarrollos/investigacion-pv21/usuarios/responsable-relatoria-abrir.php.

RESEARCH SNAPSHOT

Research Question: Do microbiome therapies (probiotic, prebiotic, or synbiotic) reduce central obesity as measured by waist circumference as well as glycemic parameters in patients with type 2 diabetes?

Key findings: In this systematic review, which included 830 patients with type 2 diabetes, certain types of microbiome therapies resulted in significant effects. For probiotic treatments, waist circumference, HbA1c, fasting plasma glucose, and insulin resistance decreased. For prebiotics treatments, HbA1c and fasting plasma glucose decrease, whereas fasting insulin increased. Synbiotic treatments only resulted in an increase of fasting insulin. However, when considering the formulation of the microbiome therapy (single strain/component vs multi-strain/component), the formulation had no effect on the results.

Search Strategy

Multiple databases (PubMed, SCOPUS, EBSCO [which also contained CINAHL and MedicLatina], and LILACS) were searched for studies that investigated the effect of microbiome therapies on WC in patients with T2D. The following terms and their derivatives were used: "abdominal fat," "waist circumference," "visceral," "subcutaneous," "anthropometric," "prebiotic," "probiotic," "synbiotic," "symbiotic"; and "Diabetes," "DM2," "T2D," "T2DM," "Noninsulin dependent." For the complete search, please see the provided electronic search file (Supplemental Fig 1). The search was performed without any language restrictions for reports published until June 1, 2022.

Eligibility Criteria

A defined set of eligibility criteria was constructed according to the patient population, intervention, comparison group, outcomes, and study design (PICOS) framework.[28] The PICOS question was: In patients with T2D, do microbiome therapies, when compared with a control treatment (placebo or conventional), effectively decrease central obesity, as measured by WC, when determined with randomized control trials? The eligibility criteria reflected the PICOS components and the subsequent inclusion and exclusion criteria.

Study Selection

The included studies were selected based on the following criteria: 1) randomized controlled/clinical trial; 2) used probiotics, prebiotics, or synbiotics as the treatment; 3) contained information about WC; and 4) focused on patients with T2D. Studies were excluded if they: 1) were a case study, review, meta-analysis, or systematic review; 2) were in vitro or animal studies; 3) failed to use a microbiome therapy as the primary treatment for the study; or 4) failed to measure or report WC. The study selection process is illustrated in the Figure 1.

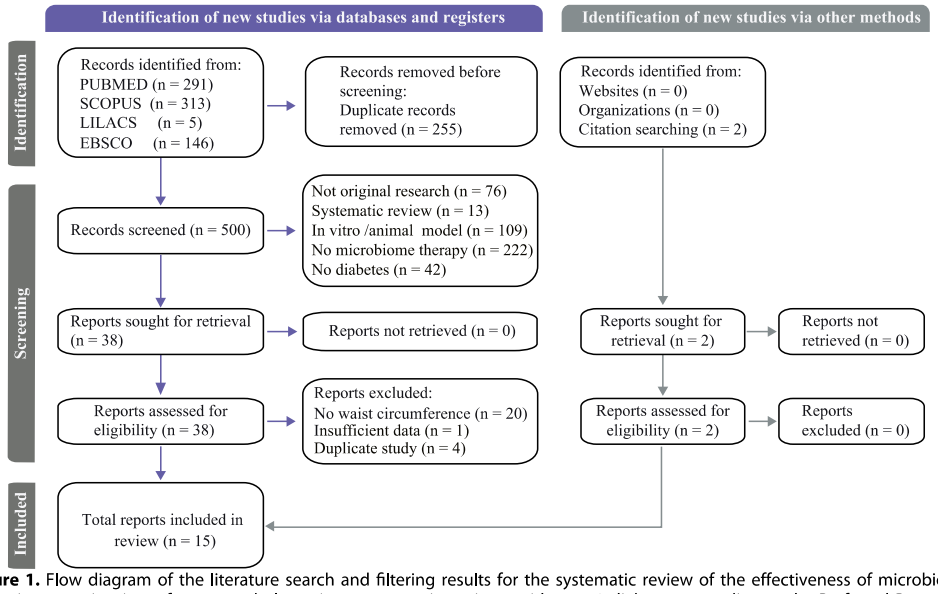

Figure 1. Flow diagram of the literature search and filtering results for the systematic review of the effectiveness of microbiome therapies on waist circumference and glycemic parameters in patients with type 2 diabetes, according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020 guidelines.[27]

Data Extraction and Risk of Bias Assessment

Two authors independently collected data from each study. The collected data were 1) first author's name; 2) year of the report; 3) geographical location; 4) sample size; 5) duration of the intervention; 6) type of therapy used (probiotic, prebiotic or synbiotic) as well as the components and posology of the therapy; 7) and pre- and post-intervention values. Before a study was to be excluded for missing information, we attempted to contact the corresponding author by e-mail at least three times.

Two authors independently reviewed all abstracts and selected reports for the following criteria. If a disagreement occurred about a report, a third author analyzed the report in question, and their decision was final. The methodological quality of the reports was evaluated using the Risk of Bias Assessment Tool version 2 (RoB 2), which was developed and recommended by the Cochrane Collaboration.[29] This tool measures five domains: Domain 1—the randomization process; Domain 2—deviations from the intended intervention; Domain 3—missing outcome data; Domain 4—measurement of the outcome; and Domain 5—the selection of the reported results. Using the RoB 2 Excel Macro Form (Beta Version 7, https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool), two authors independently assessed each report.

Variables and Outcomes

The primary outcome of this systematic review was to examine the effect of microbiome therapies on central obesity, as measured by WC (cm). The secondary outcomes were glycemic parameters: fasting plasma glucose (FPG), fasting insulin (FPI), glycosylated hemoglobin (HbA1c), and insulin resistance, as measured by Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA1-IR). When FPG was reported in mmol/L, to convert to mg/dL, a multiplication factor of 18.018 was used. When FPI was reported in pmol/L, a multiplication factor of 0.144 was used to convert to μU/mL. Finally, when HbA1c was reported in mmol/mol, the value was converted to a percentage by multiplying it by 0.0915 then adding 2.152. If the data were reported as the standard error of the mean or as a 95% Confidence Interval (95%CI), they converted back to standard deviation. If the data were reported as the median and interquartile range, these values were converted to mean and standard deviation, using 1) mean = median; 2) standard deviation = interquartile range/1.35.

Statistical Analysis

All statistical analyses were conducted by using Comprehensive Meta-Analysis software V2 (Englewood, NJ). Unless noted otherwise, $P < 0.05$ (two-tailed) was considered statistically significant. For each study, the difference in means (DM) between the control group and an intervention group and 95%CIs were calculated and used to assess the effects probiotics, prebiotics, and synbiotics have on WC. Heterogeneity was determined using the Cochran χ^2-based Q-test, and the Inconsistency Index (I^2) assessed its degree. The 95%CIs for I^2 were determined using the "meta" package for R.[30] Independent of the results of the heterogeneity tests, the pooled DM and 95%CI was calculated with the random-effects model (DerSimonian-Laird method),[31] using inverse variance weighting. Sensitivity analysis, removing one study

Table 1. Study design characteristics of the 15 included randomized controlled trials investigating the effect of microbiome therapies compared with a control group on waist circumference (WC) in patients with type 2 diabetes

First Author, year	Country	T2D[a] Criteria	Duration (weeks)	Group	N[b]	Age (years)[c]	BMI[d]	WC[e] (cm)
Cai, 2018[14]	China	WHO [f]	12	Control	50	60.2 ± 5.8	27.7 ± 3.8	92.7 ± 10.3
				Prebiotic	49	60.9 ± 5.3	27.9 ± 3.5	90.2 ± 9.6
Dehghan, 2016[20]	Iran	N/I[g]	8	Control	22	48.6 ± 9.2	29.9 ± 4.0	100.2 ± 4.8
				Prebiotic	27	48.1 ± 8.7	31.4 ± 3.5	101.1 ± 6.4
Firouzi, 2017[22]	Malaysia	WHO	12	Control	68	54.2 ± 8.3	29.3 ± 5.3	Male: 98 ± 13 Female: 95 ± 10
				Probiotic	68	52.9 ± 9.2	29.2 ± 5.6	Male: 100 ± 13 Female:100 ± 15
Ghavami, 2019[37]	Iran	N/I	12	Control	23	30–50[h]	30.9 ± 2.4	93.8 ± 11.1
				Prebiotic	23	30–50[h]	30.4 ± 2.5	97.5 ± 8.4
Horvath, 2020[26]	Austria	HbA1c[i] > 6.5%	24	Control	14	59 (54–63)[j]	34 (32–36)[j]	115.0 ± 8.0
				Synbiotic	12	61 (56–65)[j]	33 (31–34)[j]	119.0 ± 11.0
Hove, 2015[38]	Denmark	HbA1c: 6.0%–10.0%	12	Control	18	60.6 ± 5.2	27.7 ± 3.3	100.3 ± 7.7
				Probiotic	23	58.5 ± 7.7	29.2 ± 3.8	101.3 ± 8.4
Khalili, 2019[36]	Iran	N/I	8	Control	20	45.0 ± 5.4	31.9 ± 5.8	102.9 ± 10.2
				Probiotic	20	43.9 ± 8.1	29.5 ± 3.3	97.5 ± 8.9
Kobyliak, 2018[21]	Ukraine	WHO	8	Control	22	57.2 ± 2.1	35.7 ± 1.6	96.4 ± 1.5
				Probiotic	31	52.2 ± 1.7	34.7 ± 1.3	96.6 ± 1.1
Kobyliak, 2021[33]	Ukraine	ADA[k]	8	Control	27	56.9 ± 9.9	32.3 ± 6.1	95.9 ± 8.4
				Probiotic	28	53.8 ± 9.6	31.9 ± 6.0	96.8 ± 7.4
Medina-Vera, 2019[39]	Mexico	HbA1c: 7.1%	12	Control	25	30–60[h]	N/I	97.9 ± 8.0
				Prebiotic	28	30–60[h]	N/I	96.1 ± 11.0
Mobini, 2017[23]	Sweden	HbA1c: 6.7%–10.4%	12	Control	15	65.0 ± 5.0	30.7 ± 4.0	112.0 ± 10.0
				Probiotic—low dose	15	66.0 ± 6.0	30.6 ± 4.5	106.0 ± 9.0
				Probiotic—high dose	14	64.0 ± 6.0	32.3 ± 3.4	114.0 ± 12.0
Mohamadshahi, 2014[34]	Iran	HbA1c: 8.33%	8	Control	22	49.0 ± 7.1	29.2 ± 3.2	107.7 ± 14.3
				Probiotic	22	53.0 ± 5.9	28.4 ± 4.1	101.9 ± 10.1
Palacios, 2020[35]	Australia	ADA	12	Control	30	56.1 ± 12.3	36.3 ± 7.5	114.3 ± 14.7
				Probiotic	30	61.4 ± 8.9	35.5 ± 6.20	114.7 ± 12.9
Razmpoosh, 2019[40]	Iran	ADA	6	Control	30	61.3 ± 5.2	27.2 ± 4.2	104.9 ± 10.3
				Probiotic	30	58.6 ± 6.5	27.7 ± 4.2	102.5 ± 12.2

(*continued on next page*)

Table 1. Study design characteristics of the 15 included randomized controlled trials investigating the effect of microbiome therapies compared with a control group on waist circumference (WC) in patients with type 2 diabetes (*continued*)

First Author, year	Country	T2D[a] Criteria	Duration (weeks)	Group	N[b]	Age (years)[c]	BMI[d]	WC[e] (cm)
Roshanravan, 2017[24]	Iran	ADA	6.4	Control	15	51.7 ± 8.4	30.9 ± 5.4	96.6 ± 13.0
				Prebiotic—Inulin	15	51.5 ± 6.5	30.4 ± 2.8	99.9 ± 8.0
				Prebiotic—Butyrate	15	45.9 ± 8.1	29.8 ± 4.5	98.1 ± 9.5
				Prebiotic—Inulin & Butyrate	14	47.1 ± 8.0	30.3 ± 4.3	96.8 ± 10.1

[a]T2D = Type 2 diabetes.
[b]N = number of studies included in the analysis.
[c]All values are mean ± standard deviation, unless noted otherwise, and were reported to the accuracy of the study.
[d]BMI = body mass index. All values are mean ± standard deviation, unless noted otherwise, and were reported to the accuracy of the study.
[e]All values are mean ± standard deviation and were reported to the accuracy of the study.
[f]WHO = World Health Organization.
[g]N/I = not indicated.
[h]Data presented as range of inclusion criteria. All values were reported to the accuracy of the study.
[i]HbA1c = glycated hemoglobin.
[j]Data presented as mean (95%CI). All values were reported to the accuracy of the study.
[k]ADA = American Diabetes Association.

and recalculating the pooled DM and 95%CI, was conducted to verify the stability of the results. Begg's funnel plot, Begg-Mazumdar's test, and Egger's linear regression test were used to assess for publication bias.[32]

RESULTS

Study Selection

A total of 755 records were identified from the consulted databases. After removing duplicates, 500 records were obtained. After reviewing titles and abstracts, 462 records were excluded because they did not meet the inclusion criteria (Fig 1). Therefore, 38 reports were reviewed to verify that WC was evaluated, of which 20 did not report on WC. Moreover, five reports were also eliminated because their data were used in another report or the data were not usable (did not have post-intervention WC values). Two more reports were identified by examining the citations of selected articles, leaving a total of 15 reports for the final analysis (treated = 443 and controls = 387).[14,20–24,26,33–40] From the 15 reports, two consisted of more than two arms,[23,24] and one separated the results for WC into males and females,[22] which would allow for the analysis to be based on up to 19 comparisons.

Study Characteristics

The study characteristics are presented in Table 1. All studies were double-blinded, with most of them performed in Iran (six studies).[20,24,34,36,37,40] All studies suggested that their cohort consisted mainly of patients with overweight or abdominal obesity. Nine studies (11 comparisons) used probiotics,[21–23,33–36,38,40] and seven of those used a multi-strain probiotic.[21,22,33–35,40] The doses for the probiotics, which, depending on the type of bacteria, included *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Propionibacterium*, *Acetobacter*, and *Streptococcus*, ranged between 10^8 CFU/day to 20×10^{10} CFU/day. Five studies (seven comparison) used prebiotics,[14,20,24,37,39]; three of those used a multi-component prebiotic.[14,20,24] Depending on the type of prebiotic, which included sodium butyrate, inulin, galacto-oligosaccharides, fructo-oligosaccharides, and dextrin, the doses ranged between 0.1 g/day and 30 g/day. Only one study used a synbiotic treatment.[26] A list of the types of bacteria and prebiotic as well as the doses used in each study is shown in Table 2.

Risk of Bias Assessment

Overall, none of the studies were high risk for study bias, as determined by RoB 2 (Fig 2).

However, potential sources of bias were present in three domains (domains 1, 4, and 5).

With respect to randomization process (domain 1), two studies did not sufficiently describe the process.[34,39] With respect to the measurement of the outcome (domain 4), one study failed to describe how the measurement was collected.[34] With respect to selection of the reported results (domain 5), two studies failed to give a comprehensive statistical plan.[36,37] Finally, in one study, the representativeness of the exposed cohort was considered potentially biased because of the small sample size.[26]

Table 2. Description of probiotics and prebiotics used in the 15 included randomized controlled trials comparing microbiome therapies with a control group in patients with type 2 diabetes

First Author, year	Type of Microbiome Therapy	Source[a]	Dose
Cai, 2018[14]	Inulin	Heilongjiang Feihe Dairy Company Limited, (Qiqihar, China)	10—30 g/day
	Resistant dextrin		8—34 g/day
Dehghan, 2016[20]	Oligofructose-enriched inulin	"Frutafit IQ," Sensus Besloten Vennootschap, (Roosendaal, The Netherlands)	10 g/day
Firouzi, 2017[22]	*Lactobacillus acidophilus*	"HEXBIO," B-Crobes Laboratory Sendirian Berhad, (Ipoh, Malaysia).	10^{10} CFU[b]/day
	Lactobacillus casei		10^{10} CFU/day
	Lactobacillus lactis		10^{10} CFU/day
	Bifidobacterium bifidum		10^{10} CFU/day
	Bifidobacterium longum		10^{10} CFU/day
	Bifidobacterium infantis		10^{10} CFU/day
Ghavami, 2019[37]	Inulin	Sensus Besloten Vennootschap, (Roosendaal, The Netherlands)	10 g/day
Horvath, 2020[26c]	**Probiotics**	"OMNi-BiOTiC HETOX," Institut AllergoSan, (Graz, Austria)	1.5×10^{10} CFU/day (mix)
	Bifidobacterium bifidum W23		
	Bifidobacterium lactis W51		
	Bifidobacterium lactis W52		
	Lactobacillus acidophilus W37		
	Lactobacillus casei W56		
	Lactobacillus brevis W63		
	Lactobacillus salivarius W24		
	Lactococcus lactis W58		
	Lactococcus lactis W19		
	Prebiotics	"OMNi-LOGiC PLUS," Institut Allergosan, (Graz, Austria)	10 g/day
	Galacto-oligosaccharides P11		
	Fructo-oligosaccharides P6		
	Konjac glucomannan P13		
Hove, 2015[38]	*Lactobacillus helveticus*	"Cardi04 yogurt"	300 mL/day
Khalili, 2019[36]	*Lactobacillus casei* 01	Chr. Hansen Aktieselskab, (Hoersholm, Denmark)	10^8 CFU/day (1 capsule)
Kobyliak, 2018[21]	Sachet components (14 alive probiotic strains)	"Symbiter," O.D. Prolisok, (Kyiv, Ukraine)	1 sachet (10 g)/day:
	Lactobacillus + *Lactococcus*		6×10^{11} CFU
	Bifidobacterium		1×10^{11} CFU
	Propionibacterium		3×10^{11} CFU
	Acetobacter genera.		1×10^{7} CFU

(*continued on next page*)

Table 2. Description of probiotics and prebiotics used in the 15 included randomized controlled trials comparing microbiome therapies with a control group in patients with type 2 diabetes (*continued*)

First Author, year	Type of Microbiome Therapy	Source[a]	Dose
Kobilyak, 2021[33]	Pack components	"Symbiter Forte," N.D. Prolisok (Kyiv, Ukraine)	1 pack (10 g)/day:
	Lactobacillus		1.0×10^{10} CFU
	Bifidobacterium		1.0×10^{10} CFU
	Lactococcus		1.0×10^{10} CFU
	Propionibacterium		1.0×10^{9} CFU
	Acetobacter		1.0×10^{6} CFU
Medina-Vera, 2019[39]	Inulin	Not indicated	4 g/day
	Dehydrated nopal		14 g/day
	Chia seeds		4 g/day
Mobini, 2017[23] [d]	*Lactobacillus reuteri DSM 17938*	BioGaia Aktiebolag (Stockholm, Sweden)	10^{10} CFU/day
	High dose		10^{8} CFU/day
	Low dose		
Mohamadashi, 2014[34]	Probiotic yogurt	Pegah Dairy Industries Company, (Ahvaz, Iran)	300 g/day
	Lactobacillus delbrueckii subsp. *bulgaricus*	Chr. Hansen Aktieselskab, (Hoersholm, Denmark)	Not indicated
	Streptococcus thermophiles		Not indicated
	Bifidobacterium animalis subsp. lactis Bb12 (DSM 10140)		1.1×10^{9} CFU/day
	Lactobacillus acidophilus strain La5		1.1×10^{9} CFU/day
Palacios, 2020[35]	Capsule components	Not indicated	4 capsules = 20×10^{10} CFU/day
	Lactobacillus plantarum Lp-115		6×10^{9} CFU
	Lactobacillus bulgaricus Lb-64		3×10^{9} CFU
	Lactobacillus gasseri Lg-36		18×10^{9} CFU
	Bifidobacterium breve Bb-03		7.5×10^{9} CFU
	Bifidobacterium animalis sbsp. lactis Bi-07		8×10^{9} CFU
	Bifidobacterium bifidum Bb-06		7×10^{9} CFU
	Streptococcus thermophilus St-21		450×10^{6} CFU
	Saccharomyces boulardii DBVPG 6763		45×10^{6} CFU

(*continued on next page*)

Table 2. Description of probiotics and prebiotics used in the 15 included randomized controlled trials comparing microbiome therapies with a control group in patients with type 2 diabetes (*continued*)

First Author, year	Type of Microbiome Therapy	Source[a]	Dose
Razmpoosh, 2019[40]	Capsule components	"FamiLact," Zist Takhmir Pharmaceutical Company, (Tehran, Iran)	2 capsule/day:
	Lactobacillus acidophilus		4×10^9 CFU
	Lactobacillus casei		14×10^9 CFU
	Lactobacillus rhamnosus		3×10^9 CFU
	Lactobacillus bulgaricus		4×10^8 CFU
	Bifidobacterium breve		6×10^{10} CFU
	Bifidobacterium longum		14×10^9 CFU
	Streptococcus thermophiles		3×10^9 CFU
Roshanravan, 2017[24 e]	Inulin	Sensus Besloten Vennootschap, (Roosendaal, The Netherlands)	10 g/day
	Sodium butyrate	BodyBio, (Millville, New Jersey, USA)	6 capsule/day (1 capsule=600 mg)

[a]Information is, if available, "product name," company name, (city, country).
[b]CFU = colony-forming unit.
[c]The study used synbiotics (probiotics and prebiotics).
[d]The study had two treatment arms consisting of a low dose and a high dose.
[e]The study had three treatment arms consisting of a group treated with inulin, another group treated with sodium butyrate, and a group treated with both prebiotics.

Study Findings

Probiotics Decrease WC. One study had two intervention groups,[23] and a second had three intervention groups[24] that were compared with their controls. A third study divided their cohort by sex.[22] Overall, this resulted in 19 comparisons analyzed for the effect of microbiome therapies on WC.[14,20-24,26,33-40] Individually, only two comparisons showed a significant decrease in WC,[20,21] with one comparison showing an increase[14]; the rest did not show any significant effect. Using the random effects model, overall, a significant decrease in WC was observed (Fig 3A, Table 3). When one comparison was removed and the overall pooled DM was recalculated, only removal of the Dehghan et al 2016 study[20] resulted in a loss of association (DM = −0.62 cm; 95% CI = −1.29-0.05; $P = 0.071$; Fig 3B). To assess for the presence of publication bias, a funnel plot was constructed (Fig 3C). No asymmetry was observed in the funnel plot, and Begg-Mazumdar's test ($P = 0.834$) as well as Egger's linear regression test ($P = 0.172$) also suggested the absence of publication bias. When the studies were analyzed according to the type of treatment used (prebiotics, probiotics, or synbiotics), only probiotics significantly decreased WC ($P = 0.002$; Table 3). No effect was observed when prebiotics or synbiotics were used. When the formulation was considered (multi-strain/component vs single strained/component), only multi-strain probiotics and single-component prebiotics showed a significant reduction in WC ($P = 0.002$ and 0.009, respectively, Table 4).

Probiotics and Prebiotics Decrease HbA1c and FPG Levels. For HbA1c, a total of 16 comparisons were analyzed.[14,20-22,24,26,33-38] Individually, seven comparisons showed a significant decrease in HbA1c[14,20,33-37]; the rest showed no effect. In the case of FPG, a total of 17 comparisons were analyzed.[14,20-24,26,33-38,40] Individually, 12 comparisons showed a significant decrease in FPG,[14,20,23,24,33-38,40] and the rest showed no effect. Overall, both HbA1c and FPG showed a significant decrease when treated with microbiome therapies (Figs 4A and 5A, respectively; Table 3). When one comparison was removed and the overall pooled DM was recalculated, there was no change in the pooled effect for HbA1c and FPG (Figs 4B and 5B, respectively). To assess for the presence of publication bias, funnel plots were constructed (Figs 4C and 5C, respectively). No asymmetry was observed in the funnel plots, which was supported by the Begg-Mazumdar's test ($P = 0.499$ and 0.711 for HbA1C and FPG, respectively) and Egger's linear regression test ($P = 0.741$ and 0.448, respectively).

When the studies were analyzed according to the type of treatment used, prebiotics and probiotics showed a significant decrease in HbA1c ($P = 0.001$ and 0.002) and FPG levels ($P < 0.001$, Table 3). Synbiotics had no effect. When compared between them, there was no difference between prebiotic and probiotics at lowering HbA1c. For FPG, both prebiotics and probiotics were shown to be more effective than synbiotics in lowering FPG ($p_{comparison} = 0.006$ and 0.015, respectively). Taking into account the composition of the treatment, the multi-strain group of probiotics and the multi-component group of prebiotics showed a significant decrease in HbA1c ($P < 0.001$ and $P = 0.002$; Table 4). Regarding FPG, similar results were observed ($P < 0.001$). When comparing a single strain/component with a multi-strain/component probiotic or

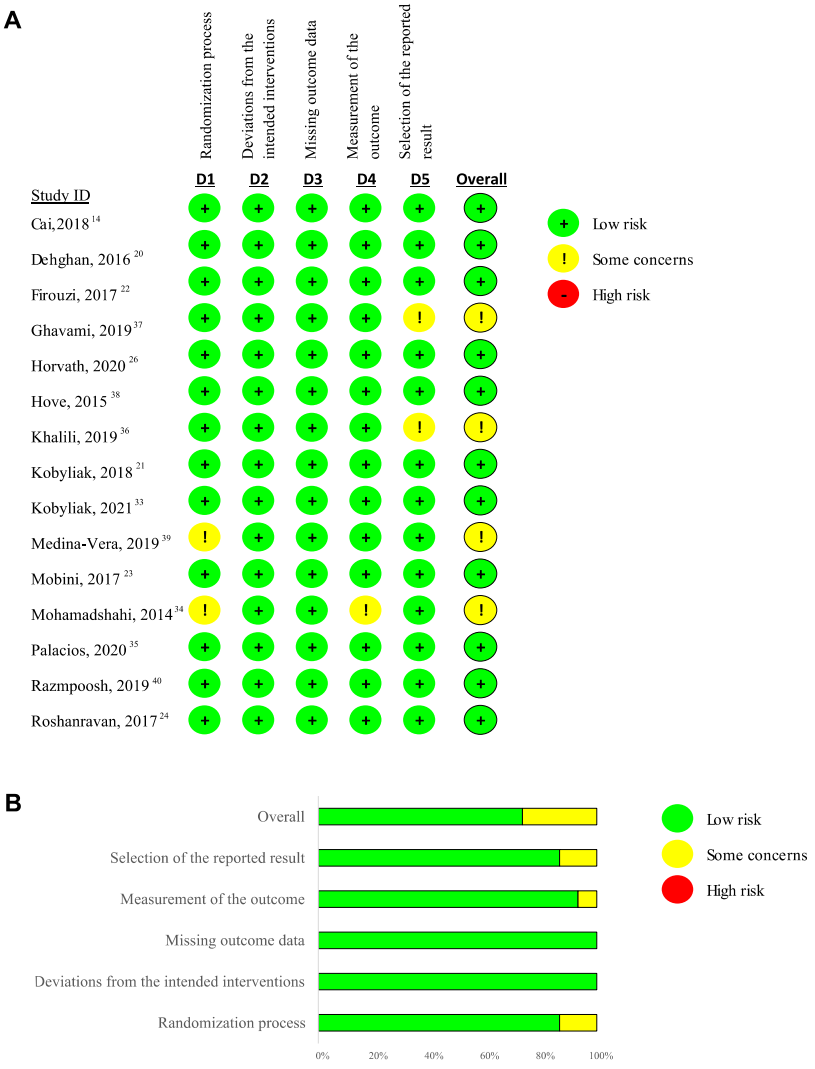

Figure 2. Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials version 2 (RoB 2) for each study included in the systematic review assessing the effects of microbiome therapies on waist circumference in patients with type 2 diabetes. Risk assessment by A) individual study and B) by domain.

prebiotic treatment, respectively, no statistical difference was found between the effect sizes for HbA1c and FPG.

Prebiotics Increase FPI. A total of 12 comparisons reported results for FPI.[14,21,22,24,26,35–38,40] The Horvath et al[26] 2020 study appears to contain an outlier, and removing the study did not alter the overall results.[26] Individually, two comparisons showed a significant increase in FPI concentrations,[26,40] and two showed a significant decrease.[22,36] The rest of the comparisons showed no effect. Overall, no significant association

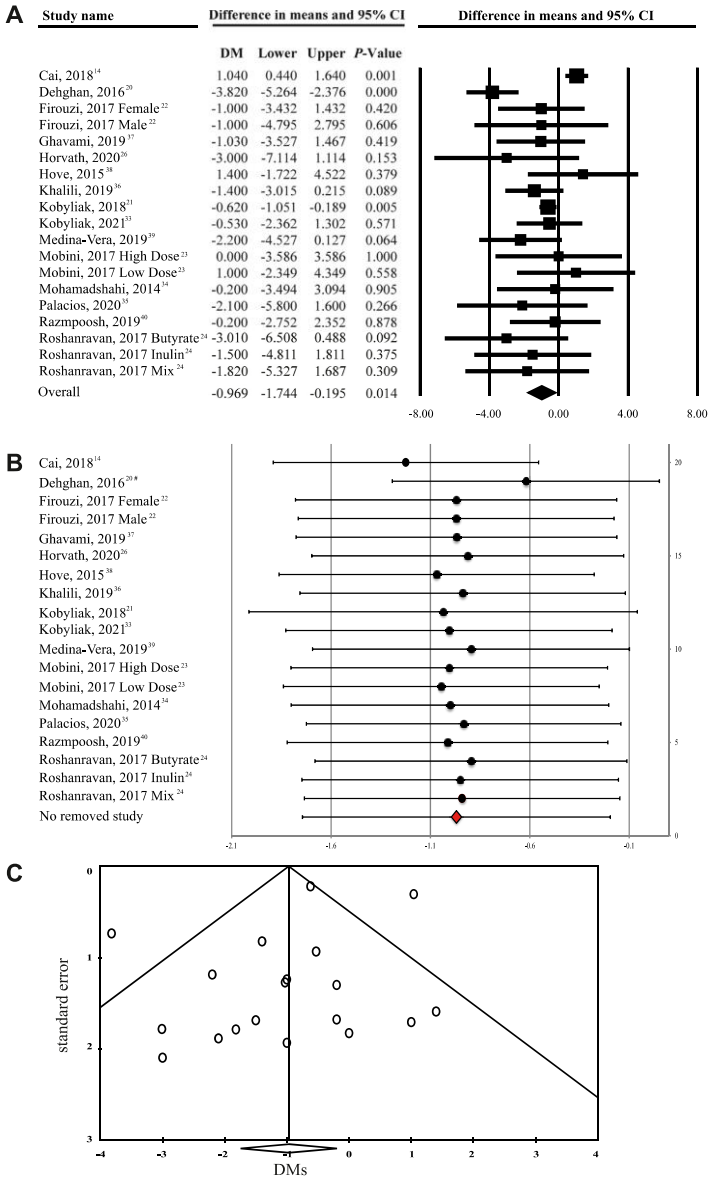

Figure 3. Microbiome therapies led to a decrease in waist circumference (WC, cm) in patients with type 2 diabetes. A) A Forest plot was constructed to calculate the association between WC and microbiome therapies, in which the difference in means (DMs, squares) and 95% confidence intervals (95%CI: lower and upper limit, lines) were calculated for each study. The pooled DM and 95% CI were calculated using the random-effects model. B) The robustness of the results was determined using a sensitivity analysis. The influence of each individual study on the pooled DM and 95%CI was calculated by removing one study and recalculating the effect size. A significant change from the original result is indicated by #. C) Funnel plots were constructed to assess publication bias. DMs for individual studies were plotted against the standard error of the DMs to estimate publication bias.

Table 3. Summary of waist circumference (WC) and glycemic parameters reported in 15 included randomized controlled trials comparing the different microbiome therapies (probiotics, prebiotics, and synbiotics) treatments with a control group in patients with type 2 diabetes[a]

		Heterogeneity		Association			Comparisons		
Category	N[b]	*P*-value[c]	I^2[d]	DM	95%CI	*P*-value	vs Probiotics	vs Prebiotics	vs Synbiotics
WC (cm)									
Overall	19[14,20-24,26,33-40]	<0.001	68 (53—82)	−0.97	−1.74 to −0.20	0.014			
Probiotic	11[21-23,33-36,38,40]	0.925	0 (0—60)	−0.62	−1.00 to −0.24	0.002	—	0.315	0.258
Prebiotic	7[14,20,24,37,39]	<0.001	87 (79—94)	−1.69	−3.74 to 0.37	0.108	0.315	—	0.576
Synbiotic	1[26]	—	—	−3.00	−7.11 to 1.11	0.153	0.258	0.576	—
HbA1c (%)[e]									
Overall	16[14,20-24,26,33-38]	<0.001	77 (63—86)	−0.33	−0.48 to −0.18	<0.001			
Probiotic	9[21-23,33-36,38]	<0.001	79 (61—89)	−0.27	−0.44 to −0.10	0.002	—	0.110	0.234
Prebiotic	6[14,20,24,37]	0.013	66 (16—86)	−0.57	−0.89 to −0.25	0.001	0.110	—	0.050
Synbiotic	1[26]	—	—	0.10	−0.49 to 0.69	0.738	0.234	0.050	—
FPG (mg/dL)[f]									
Overall	17[14,20-24,26,33-38,40]	<0.001	66 (43—79)	−11.90	−16.27 to −7.53	<0.001			
Probiotic	10[21-23,33-36,38,40]	0.024	53 (2—77)	−11.03	−16.65 to −5.40	<0.001	—	0.305	0.015
Prebiotic	6[14,20,24,37]	0.146	39 (0—76)	−14.83	−19.45 to −10.21	<0.001	0.305	—	0.006
Synbiotic	1[26]	—	—	22.00	−3.89 to 47.89	0.096	0.015	0.006	—
FPI (μU/mL)[g]									
Overall	12[14,21,22,24,26,34-37,39]	0.001	66 (35—81)	0.15	−0.40 to 0.70	0.598			
Probiotic	6[21,22,35,36,38,40]	0.001	77 (49—90)	−1.23	−3.15 to 0.68	0.207	—	0.105	0.026
Prebiotic	5[14,24,37]	0.327	14 (0—82)	0.37	0.08 to 0.66	0.012	0.105	—	0.033
Synbiotic	1[26]	—	—	38.00	3.47 to 72.54	0.031	0.026	0.033	—
HOMA1-IR[h]									
Overall	11[14,21,22,24,26,35-38,40]	<0.001	87 (76—91)	−0.55	−0.86 to −0.24	0.001			
Probiotic	6[21,22,35,36,38,40]	<0.001	79 (55—91)	−1.18	−1.84 to −0.51	0.001	—	0.004	N/A[i]
Prebiotic	5[14,24,37]	<0.001	82 (50—91)	−0.12	−0.38 to 0.14	0.371	0.004	—	N/A
Synbiotic	0	—	—	—	—	—	N/A	N/A	—

[a]Data underwent meta-analysis using a random-effects model and are presented as difference in means (DM) and 95% confidence interval (95%CI). Statistical heterogeneity was assessed and quantified by the Q *P*-value and I^2 statistics.
[b]Number of studies included in the analysis with references.
[c]*P*-value was calculated from the Cochran's χ^2-based Q-test.
[d]I^2 = inconsistency index.
[e]HbA1c = glycated hemoglobin (to convert mmol/mol to %, multiply by 0.0915 then adding 2.152).
[f]FPG = fasting plasma glucose (to convert mmol/dL to mg/L, multiply by 18.018).
[g]FPI = fasting plasma insulin (to convert pmol/L to μU/ml, multiply by 0.144).
[h]HOMA1-IR = homeostasis model assessment of insulin resistance.
[i]N/A = nonapplicable.

Table 4. Summary of waist circumference (WC) and glycemic parameters reported in ≥2 trials per subgroup from the 15 included randomized controlled trials comparing the formulation (single component/strain vs multi-component/strain) of probiotics and prebiotics treatments to a control group in patients with type 2 diabetes[a]

			Heterogeneity		Association			Comparison[e]
Category	Formulation	N[b]	*P*-value[c]	I^{2d}	DM	95%CI	*P*-value	*P*-value
WC (cm)								
Probiotics	Multi-strain	7[21,22,33-35,40]	0.988	0 (0–71)	−0.63	−1.03 to −0.23	0.002	0.674
	Single strain	4[23,36,38]	0.326	13 (0–87)	−0.32	−1.72 to 1.09	0.657	
Prebiotics	Multi-component	3[14,20,24]	<0.001	94 (89–98)	−1.47	−5.23 to 2.29	0.443	0.857
	Single component	4[24,37,39]	0.809	0 (0–85)	−1.84	−3.23 to -0.45	0.009	
HbA1c (%)[f]								
Probiotics	Multi-strain	5[21,22,33-36]	0.032	62 (1–86)	−0.33	−0.51 to −0.16	<0.001	0.426
	Single strain	4[23,36,38]	<0.001	87 (68–95)	−0.18	−0.51 to 0.15	0.279	
Prebiotics	Multi-component	3[14,20,24]	0.035	70 (0–91)	−0.49	−0.82 to −0.18	0.002	0.821
	Single component	3[24,37]	0.095	58 (0–88)	−0.60	−1.48 to 0.27	0.178	
FPG (mg/dL)[g]								
Probiotics	Multi-strain	6[21,22,33-35,40]	0.309	16 (0–79)	−8.16	−12.01 to −4.31	<0.001	0.432
	Single strain	4[23,36,38]	0.015	71 (17–90)	−15.38	−32.96 to 2.20	0.086	
Prebiotics	Multi-component	3[14,20,24]	0.945	0 (0–90)	−17.16	−20.92 to −13.39	<0.001	0.290
	Single component	3[24,37]	0.090	59 (0–88)	−10.90	−21.86 to 0.65	0.051	
FPI (μU/mL)[h]								
Probiotics	Multi-strain	4[21,22,35,40]	0.002	79 (45–92)	−1.81	−4.86 to 1.25	0.247	0.674
	Single strain	2[36,38]	0.007	86 (46–97)	−0.79	−4.39 to 2.80	0.665	
Prebiotics	Multi-component	2[14,24]	0.463	0 (X)[i]	0.38	−0.20 to 0.95	0.201	0.997
	Single component	3[24,37]	0.129	51 (0–86)	0.38	−0.06 to 0.84	0.092	
HOMA1-IR[j]								
Probiotics	Multi-strain	4[21,22,35,40]	0.001	83 (55–93)	−1.03	−1.90 to −0.16	0.021	0.434
	Single strain	2[36,38]	0.246	26 (X)[i]	−1.46	−2.13 to −0.80	<0.001	
Prebiotics	Multi-component	2[14,24]	0.083	67 (0–92)	−0.40	−0.82 to 0.02	0.059	0.081
	Single component	3[24,37]	0.008	80 (30–93)	0.04	−0.23 to 0.32	0.764	

[a]Data underwent meta-analysis using a random-effects model and are presented as difference in means (DM) and 95% confidence interval (95%CI). Statistical heterogeneity was assessed and quantified by the Q *P*-value and I^2 statistics.
[b]Number of studies included in the analysis with references.
[c]*P*-value was calculated from the Cochran's χ^2-based Q-test.
[d]I^2 = inconsistency index.
[e]Comparison was between single strain and multi-strain for probiotics and single component and multi-component for prebiotics.
[f]HbA1c = glycated hemoglobin (to convert mmol/mol to %, multiply by 0.0915 then add 2.152).
[g]FPG = fasting plasma glucose (to convert mmol/dL to mg/L, multiply by 18.018).
[h]FPI = fasting plasma insulin (to convert pmol/L to μU/mL, multiply by 0.144).
[i]For the 95%CI for I^2, the ranges was not able to be determined by the Higgins equation, due to the number of studies equaling 2. This is indicated by the "X".
[j]HOMA1-IR = homeostasis model assessment of insulin resistance.

was observed (Fig 6A and Table 3). When one comparison was removed and the overall pooled DM was recalculated, no change was seen in the pooled effect (Fig 6B). No asymmetry was observed in the funnel plot and Begg-Mazumdar's test ($P = 0.537$), and Egger's linear regression test ($P = 0.359$) also suggested the absence of publication bias (Fig 6C). When the analysis was performed according to the type of treatment used, the results showed a significant increase in FPI with prebiotics as well as for the Horvath study for synbiotics[26] (Table 3). When comparing a single strain/component with a multi-strain/component, no association was observed (Table 4).

Probiotics Decreased Insulin Resistance. A total of 11 comparisons were analyzed for insulin resistance using HOMA1-IR.[14,21,22,24,35-38,40] Individually, five comparisons showed a significant decrease,[14,21,22,36,38] and only one showed a significant increase.[24] Overall, a significant decrease was observed (Fig 7A and Table 3). When one comparison was removed and the overall pooled DM was recalculated, there was no change in the results (Fig 7B). A significant trend was observed in the funnel plot, which Begg-Mazumdar's test ($P < 0.001$) and Egger's linear regression test ($P < 0.001$) confirmed (Fig 7C). When the analysis

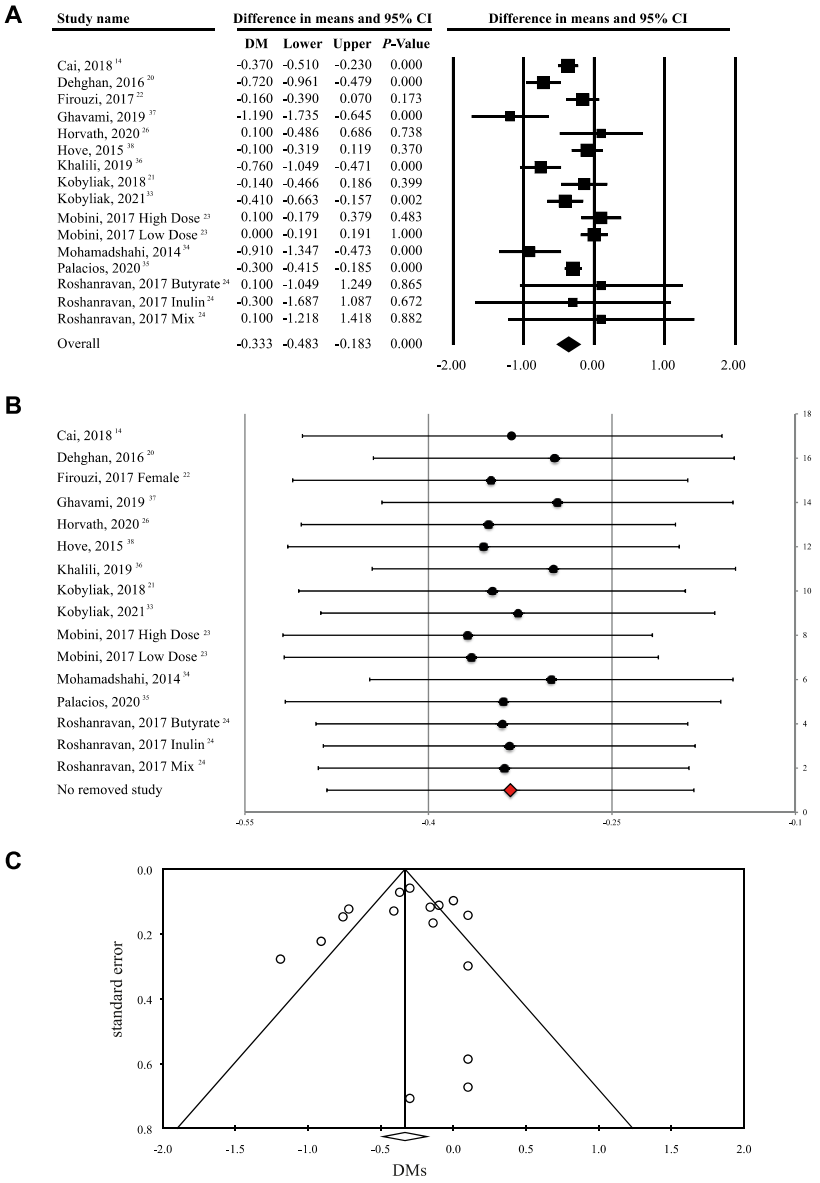

Figure 4. Microbiome therapies led to a decrease in glycated hemoglobin (HbA1c, %) in patients with type 2 diabetes. A) A Forest plot was constructed to calculate the association between HbA1c and microbiome therapies, in which the difference in means (DMs, squares) and 95% confidence intervals (95%CI: lower and upper limit, lines) were calculated for each study. The pooled DM and 95%CI were calculated using the random-effects model. B) The robustness of the results was determined using a sensitivity analysis. The influence of each individual study on the pooled DM and 95%CI was calculated by removing one study and recalculating the effect size. A significant change from the original result is indicated by #. C) Funnel plots were constructed to assess publication bias. DMs for individual studies were plotted against the standard error of the DMs to estimate publication bias.

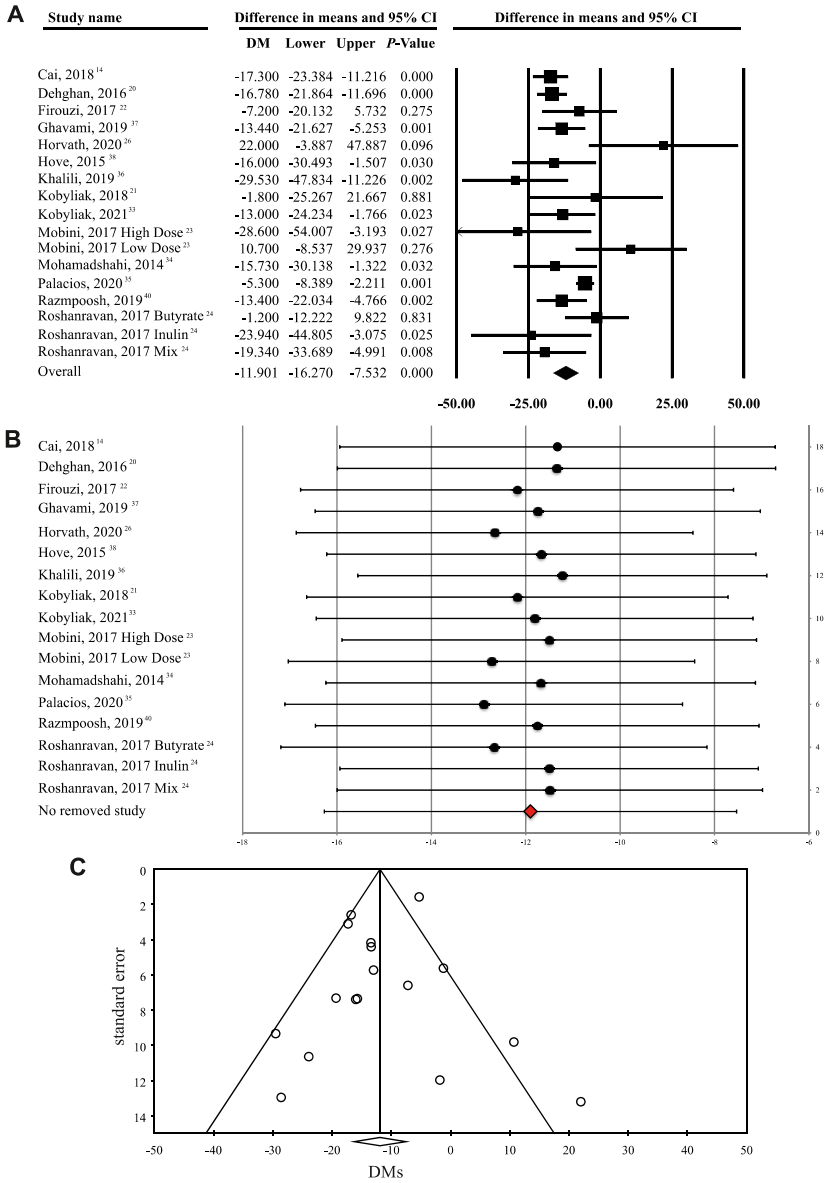

Figure 5. Microbiome therapies led to a decrease in fasting plasma glucose (FPG, mg/dL) in patients with type 2 diabetes. A) A Forest plot was constructed to calculate the association between FPG and microbiome therapies, in which the difference in means (DMs, squares) and 95% confidence intervals (95%CI: lower and upper limit, lines) were calculated for each study. The pooled DM and 95%CI were calculated using the random-effects model. B) The robustness of the results was determined using a sensitivity analysis. The influence of each individual study on the pooled DM and 95%CI was calculated by removing one study and recalculating the effect size. A significant change from the original result is indicated by #. C) Funnel plots were constructed to assess publication bias. DMs for individual studies were plotted against the standard error of the DMs to estimate publication bias.

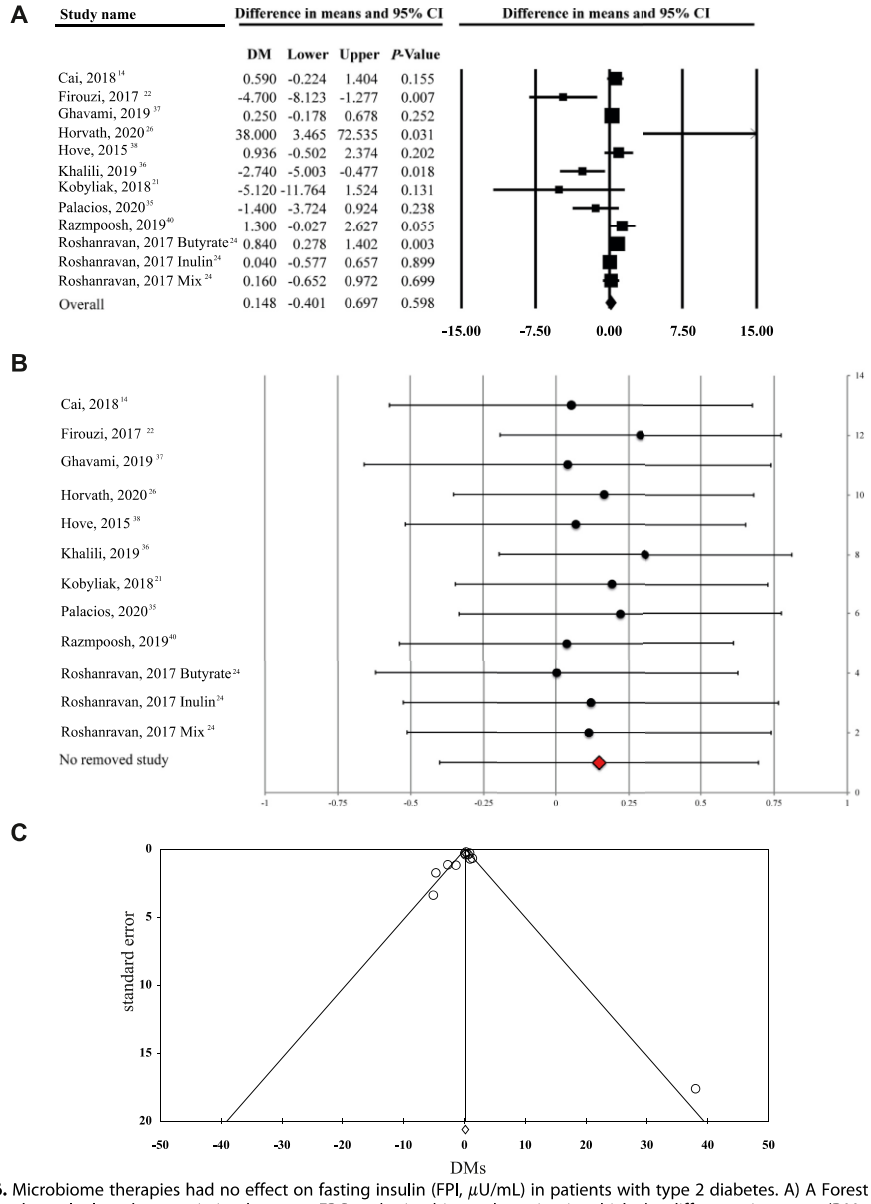

Figure 6. Microbiome therapies had no effect on fasting insulin (FPI, μU/mL) in patients with type 2 diabetes. A) A Forest plot was constructed to calculate the association between FPG and microbiome therapies, in which the difference in means (DMs, squares) and 95% confidence intervals (95%CI: lower and upper limit, lines) were calculated for each study. The pooled DM and 95%CI were calculated using the random-effects model. B) The robustness of the results was determined using a sensitivity analysis. The influence of each individual study on the pooled DM and 95%CI was calculated by removing one study and recalculating the effect size. A significant change from the original result is indicated by #. C) Funnel plots were constructed to assess publication bias. DMs for individual studies were plotted against the standard error of the DMs to estimate publication bias.

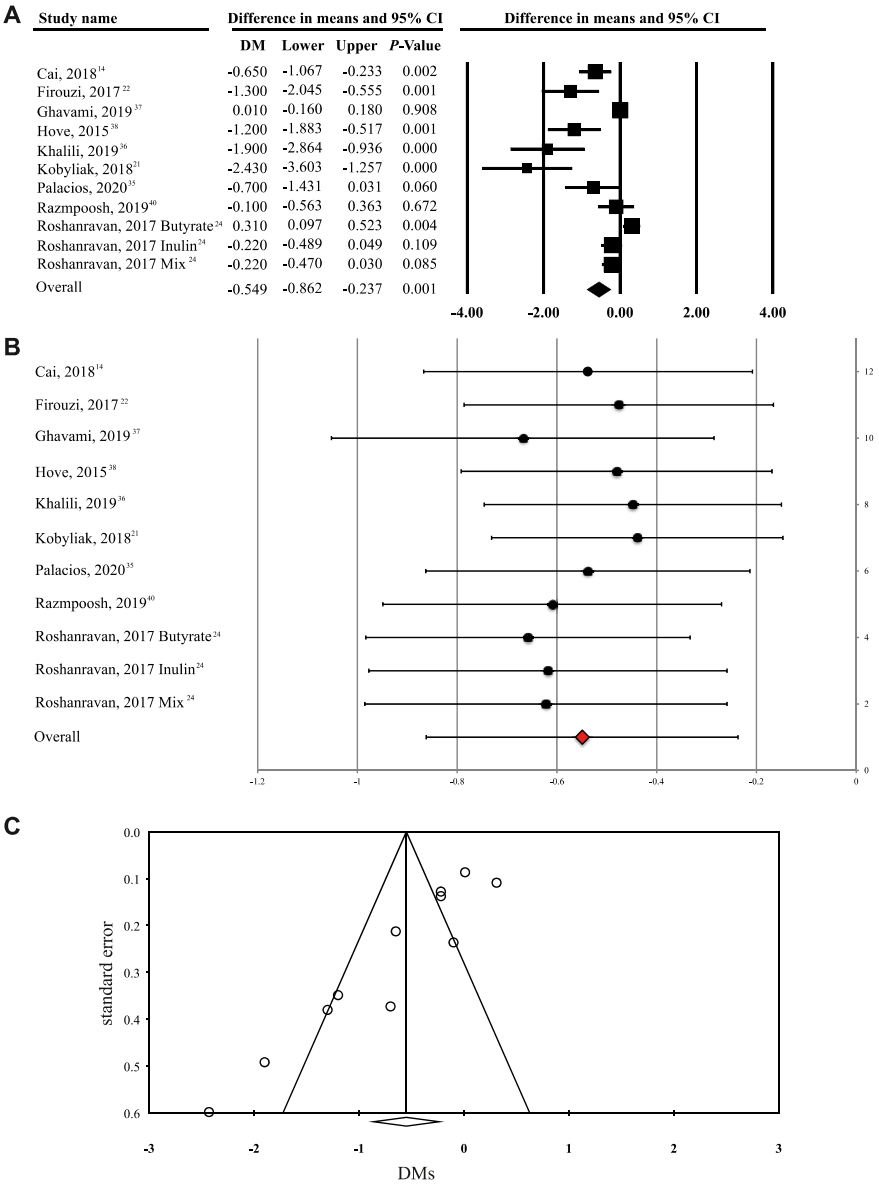

Figure 7. Microbiome therapies led to a decrease in insulin resistance, as measured with the Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA1-IR), in patients with type 2 diabetes. A) A Forest plot was constructed to calculate the association between HOMA1-IR and microbiome therapies, in which the difference in means (DMs, squares) and 95% confidence intervals (95% CI: lower and upper limit, lines) were calculated for each study. The pooled DM and 95%CI were calculated using the random-effects model. B) The robustness of the results was determined using a sensitivity analysis. The influence of each individual study on the pooled DM and 95%CI was calculated by removing one study and recalculating the effect size. A significant change from the original result is indicated by #. C) Funnel plots were constructed to assess publication bias. DMs for individual studies were plotted against the standard error of the DMs to estimate publication bias.

was performed according to the type of treatment used, only probiotics reduced HOMA1-IR ($P = 0.001$, Table 3). However, when the formulation was taken into account, probiotic single strain and multi-strain groups significantly decreased HOMA-IR ($P < 0.001$ and 0.021). The comparison between prebiotics or probiotics by the formulation of the treatment did not show significant effects (Table 4).

DISCUSSION

This is the first systematic review evaluating the effect of microbiome therapies on WC in patients with T2D.[41] The results show that the consumption of either a single-component prebiotic or a multi-strain probiotic decreased WC.

The mechanisms for microbiome therapies reducing WC are not entirely clear; however, it has been suggested that 1) modulating the expression of genes related to lipid metabolism or 2) improving energy expenditure are plausible. For lipid metabolism gene regulation, with respect to the probiotics, Kang et al[42] demonstrated in obese mice supplemented with *Lactobacillus gasseri BNR17* an increase in mRNA of genes related to the oxidation of fatty acids, such as acyl-CoA oxidase, whereas those related to the synthesis of fatty acids, such as acetyl-CoA carboxylase, were decreased. Yan et al[43] supplemented diabetic rats with two different strains of *Lactobacillus acidophilus* (*KLDS1.1003* and *KLDS1.090*) and found that both strains were able to decrease the expression of sterol regulatory element binding proteins, a transcription factor that plays an important role in the homeostasis of lipid metabolism. However, the evidence of this mechanism in humans remains limited because of the paucity of research. With respect to prebiotics, Takai et al[44] supplemented obese mice with fructo-oligosaccharides and found that fructo-oligosaccharide treatment ameliorates VAT and lowered the mRNA expression levels of lipid metabolism enzymes. Furthermore, Hiel et al[45] supplemented obese mice with inulin, which decreased mRNA expression levels of Cd36 and apolipoprotein C3, enzymes involved in lipid uptake and synthesis. Therefore, modulating gene expression plays an important role in reducing WC.

With respect to probiotics improving energy expenditure, Shirouchi et al[46] supplemented *Lactobacillus gasseri SBT2055* in rats and found an increase in energy expenditure because of increased carbohydrate oxidation. This oxidation may be attributable to the interaction of SCFAs, mainly propionate and butyrate, with receptors of the sympathetic nervous system, such as GPR41, which directly regulate their activity.[47] The authors observed significantly lower weights in rats that received the probiotic treatment and an improvement in their glucose tolerance. Regarding prebiotics, the mechanism of action is probably attributable to the increase in satietogenic hormones and incretin production, which would lead to changes in appetite sensation and a reduction in the kilocalories consumed.[48] For example, Parnell and Reimer[49] supplemented overweight and obese adults with oligofructose and found lower levels of ghrelin and enhanced peptide YY (PYY), as well as a reduction in trunk fat. Likewise, Cani et al[50] found that prebiotic fiber increased glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and PYY, when supplemented to healthy adults, which may lead to changes in appetite. Both of these mechanisms could explain the results presented here. Therefore, the potential mechanisms for reducing WC are of remarkable importance to understand the way microbiome therapies work.

In patients with T2D, elevated WC is associated with worsen glycemic control and decreased insulin sensitivity in peripheral tissues.[8] Using only studies that reported on WC, the results showed a significant decrease in FPG and HbA1c for both probiotics and prebiotics. The probable mechanism by which probiotics can improve FPG and HbA1c is by a restoration of the intestinal microbiota and an increased bacterial biodiversity, which leads to an increase in butyrate-producing bacteria, improvement of the intestinal barrier, increased *Akkermansia muciniphila* concentration, and production of SCFAs.[51] Perraudeau et al[52] supplemented different probiotic formulations in patients with T2D, and when they measured the microbiome from the subject's stool to confirm the presence of the strains administered, they also found a significant concurrent decrease in FPG and HbA1c. Therefore, effective changes in the intestinal microbiome, with potential increases in biodiversity, are important events for probiotic therapies on glycemic control, resulting in improvement in central obesity as measured by WC. In support of this, the results here are in agreement with those of other meta-analyses. Kocsis et al[53] and Tao et al[54] did find a significant decrease in HbA1c, with mean differences (MDs) of −0.33% and −0.24%, respectively. Current study results showed an MD of −0.33% for HbA1c. However, Ardeshirlarijani et al[55] found no effect on HbA1c with a probiotic supplementation. This may be because of the beneficial effect of some strains that may be overshadowed by the null effect of the other strains in lowering HbA1c. Therefore, strain-specific effects must be considered when evaluating bacterial biodiversity.

With respect to prebiotics on glycemic control in relation to WC, the mechanism is less understood. Nevertheless, with supplementation with inulin and konjac in a diabetic mouse model, a decrease in FPG after an 8-week intervention was observed. In the current study, prebiotics, mainly inulin, decreased FPG and HbA1c.[55] Moreover, in children with type 1 diabetes treated with oligofructose-enriched inulin, improvement was seen in intestinal permeability and higher concentrations of *Bifidobacterium.*[56] *Bifidobacterium* are more prone than *Lactobacillus* to consume fructose,[57] a sugar more associated with the production of VAT and increased WC than glucose.[58] Therefore, prebiotics can significantly improve glycemic control that results in decreased WC.

A study has shown that changes in WC were associated with an increase in FPI in patients with T2D.[24] This could be attributable to the use of a single component of the prebiotic treatment—inulin. Because all prebiotic treatments included inulin (Table 2), it was expected that FPI would increase, which was observed. Inulin promotes the production of SCFAs, such as propionate, acetate, and butyrate.[59] Butyrate increases the expression of GLP-1 and PYY by binding to colonocyte receptors GPR41 and GPR43. GLP-1 increases insulin production and decreases glucagon release by pancreatic β-cells. Inulin treatment promotes the growth of the beneficial *Bifidobacterium*, as shown above for glucose, over *Lactobacillus*[60]; however, in rats, *Bifidobacterium* was more associated with higher insulin levels than *Lactobacillus.*[61] Therefore, inulin could be considered a key factor to increase FPI, independent of the effect on WC. Moreover,

HOMA1-IR scores were expected to increase with a prebiotic treatment. However, that was not observed, most likely because of the improvement of FPG.

Regarding probiotics, previous meta-analyses have shown a significant decrease in FPI,[53,54] which was not observed here. One of the reasons why the results may be different is because of the type of probiotic used in the included studies. For example, *Lactobacillus gasseri* and *Lactobacillus plantarum* showed anti-obesogenic effects in people who are already obese, but showed no effect in lean people.[62] Thus, the effect by probiotics may be attributable to the type of strain. In this study, an association only between a probiotic treatment and a reduction of HOMA1-IR was observed. Patients with T2D have low levels of GLP-1 and PYY, which promote insulin release and glucose sensitivity in peripheral tissues. These physiological actions promote better glucose control, allowing the HOMA1-IR index to decrease. Overall, controlling glucose by bacterial biodiversity, as mentioned previously, independent of the improvement in FPI, would result in improved central obesity, as shown by a decrease in WC.

This study has a few limitations. First, only certain measures were evaluated: WC, HbA1c, FPG, FPI, and HOMA1-IR. Other measures, such as visceral or subcutaneous adipose tissues, which are also associated with metabolic imbalance and are direct causes of certain pathologic conditions associated with metabolic imbalance, need to be taken into account. Second, the results were not adjusted for sex, age, body mass index, body fat, or muscle distribution, even though this would have allowed for determination of the somatotype (ectomorph, mesomorph, and endomorph), and for performance of a subanalysis based on it. People from the same countries tend to be physically similar, and different from people from other countries. Moreover, males and females continue to present sexual dimorphism according to age and weight, independent of their geographic location. Third, the analyzed studies did not take into account patient exercise during the studies, which could have been a major factor in reducing central obesity. Fourth, the analyzed studies did not present with enough data to make a subanalysis of how medications to treat some diseases, such as metformin, affect the action of probiotics and prebiotics in diminishing central obesity. Fifth, the different formulations of multicomponent prebiotics and multistrain probiotics as well as the dosage and duration of the treatment were not considered. As shown preeviously, the different strains within a species of bacteria can significantly affect the result. The purity of a prebiotic, purified by either selective fermentation or selective metabolism, also can affect the ability of the treatment.[63,64] The duration of a microbiome treatment has not been fixed; however, the National Institute for Health and Care Excellence does suggest a minimum treatment of 4 weeks; however, other studies for irritable bowel syndrome show no difference in the results if the treatment was >8 weeks or <8 weeks, suggesting that a more prolonged treatment would not affect the results.[65,66] All studies included in this review lasted at least 6 weeks. With respect to the dosage, the optimal dose is dependent on the type of disease and quality of the prebiotic and probiotic.[67,68] Because of the large variations of bacterial strains for probiotics and the different levels of purity for the prebiotics, independent of whether they were single strain/component vs multi-strain/component, comparing a dosage effect should be done with caution. The included reports were too few to make an accurate analysis. Sixth, another limitation of this study is the number of included reports. For assessing the presence of an association between microbiome therapies and effects on WC as well as glycemic parameters, small study effects may be present, even though most analysis included >10 reports. However, as seen with the subanalysis by type of microbiome therapy, the effect is not consistent between types of therapy. Moreover, in the analysis by type of microbiome therapy formulation, the sample size is small, so caution should be used when interpreting the results. Nevertheless, this foundation does present evidence for future studies. Finally, even though heterogeneity was evaluated and random effects were used, the results are subject to the presence of undetected heterogeneity.

CONCLUSION

This study shows that the consumption of probiotics decreased WC in patients with T2D. Moreover, FPG, HbA1c, and insulin resistance were also decreased by treatments with probiotics as well as treatments with prebiotics. However, prebiotics appear to increase FPI. The formulation of the microbiome therapy (single-strain/component vs multi-strain/component) had no effect on the results.

References

1. Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F, et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr*. 2011;106(Suppl 3):S5-S78.
2. Akhter N, Begum K, Nahar P, et al. Risk factors for non-communicable diseases related to obesity among first- and second-generation Bangladeshi migrants living in north-east or south-east England. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45:1588-1598.
3. The World Obesity Federation. World Obesity Atlas; 2022. Accessed May 10, 2022. https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2022
4. Hamdy O, Porramatikul S, Al-Ozairi E. Metabolic obesity: The paradox between visceral and subcutaneous fat. *Curr Diabetes Rev*. 2006;2:367-373.
5. Kwon H, Kim D, Kim JS. Body fat distribution and the risk of incident metabolic syndrome: A longitudinal cohort study. *Sci Rep*. 2017;7:10955.
6. Suarez-Cuenca JA, De La Pena-Sosa G, De La Vega-Moreno K, et al. Enlarged adipocytes from subcutaneous vs. visceral adipose tissue differentially contribute to metabolic dysfunction and atherogenic risk of patients with obesity. *Sci Rep*. 2021;11:1831.
7. Borruel S, Molto JF, Alpanes M, et al. Surrogate markers of visceral adiposity in young adults: Waist circumference and body mass index are more accurate than waist hip ratio, model of adipose distribution and visceral adiposity index. *PLoS One*. 2014;9:e114112.
8. Gastaldelli A, Miyazaki Y, Pettiti M, et al. Metabolic effects of visceral fat accumulation in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:5098-5103.
9. Appanna VD; Dysbiosis, probiotics, and prebiotics in diseases and health. *Human Microbes: The Power Within*. Springer; 2018:81-122.
10. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014;157:121-141.
11. Pradipta P, Ridhima K, Basma A, et al. The promising role of microbiome therapy on biomarkers of inflammation and oxidative stress in type 2 diabetes: A systematic and narrative review. *Front Nutr*. 2022;9:906243.
12. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2017;17:219-232.
13. Tiffany CR, Baumler AJ. Dysbiosis: From fiction to function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019;317:G602-G608.
14. Cai X, Yu H, Liu L, et al. Milk powder co-supplemented with inulin and resistant dextrin improves glycemic control and insulin

resistance in elderly type 2 diabetes mellitus: A 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mol Nutr Food Res*. 2018;62:e1800865.

15. Moffa S, Mezza T, Cefalo CMA, et al. The interplay between immune system and microbiota in diabetes. *Mediat Inflamm*. 2019;2019:9367404.
16. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17:687-701.
17. Porchia LM, Vazquez-Marroquin G, Ochoa-Précoma R, Pérez-Fuentes R, Gonzalez-Mejia M. Probiotics' effect on visceral and subcutaneous adipose tissue: A systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr*. 2022;76(12):1646-1656.
18. Wang ZB, Xin SS, Ding LN, et al. The potential role of probiotics in controlling overweight/obesity and associated metabolic parameters in adults: A systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019;2019:3862971.
19. Genta S, Cabrera W, Habib N, et al. Yacon syrup: Beneficial effects on obesity and insulin resistance in humans. *Clin Nutr*. 2009;28:182-187.
20. Dehghan P, Farhangi MA, Tavakoli F, Aliasgarzadeh A, Akbari AM. Impact of prebiotic supplementation on T-cell subsets and their related cytokines, anthropometric features and blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized placebo-controlled trial. *Complement Ther Med*. 2016;24:96-102.
21. Kobyliak N, Falalyeyeva T, Mykhalchyshyn G, Kyriienko D, Komissarenko I. Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients: Randomized clinical trial. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12:617-624.
22. Firouzi S, Majid HA, Ismail A, Kamaruddin NA, Barakatun-Nisak MY. Effect of multi-strain probiotics (multi-strain microbial cell preparation) on glycemic control and other diabetes-related outcomes in people with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Eur J Nutr*. 2017;56:1535-1550.
23. Mobini R, Tremaroli V, Stahlman M, et al. Metabolic effects of Lactobacillus reuteri DSM 17938 in people with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:579-589.
24. Roshanravan N, Mahdavi R, Alizadeh E, et al. Effect of butyrate and inulin supplementation on glycemic status, lipid profile and glucagon-like peptide 1 level in patients with type 2 diabetes: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Horm Metab Res*. 2017;49:886-891.
25. Gurung M, Li Z, You H, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*. 2020;51:102590.
26. Horvath A, Leber B, Feldbacher N, et al. Effects of a multispecies synbiotic on glucose metabolism, lipid marker, gut microbiome composition, gut permeability, and quality of life in diabesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Eur J Nutr*. 2020;59:2969-2983.
27. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
28. Methley AM, Campbell S, Chew-Graham C, McNally R, Cheraghi-ohi S. PICO, PICOS and SPIDER: A comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:1-10.
29. Sterne J, Savović J, Page M, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
30. Schwarzer G, Carpenter JR, Gerta R. *Meta-analysis in R (Use R!)*. Switzerland: Springer International; 2015.
31. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7:177-188.
32. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315:629-634.
33. Kobyliak N, Abenavoli L, Falalyeyeva T, Kovalchuk O, Kyriienko D, Komisarenko I. Metabolic benefits of probiotic combination with absorbent smectite in type 2 diabetes patients a randomised controlled trial. *Rev Recent Clin Trials*. 2021;16:109-119.
34. Mohamadshahi M, Veissi M, Haidari F, Shahbazian H, Kaydani GA, Mohammadi F. Effects of probiotic yogurt consumption on inflammatory biomarkers in patients with type 2 diabetes. *Bioimpacts*. 2014;4:83-88.
35. Palacios T, Vitetta L, Coulson S, et al. Targeting the intestinal microbiota to prevent type 2 diabetes and enhance the effect of metformin on glycaemia: A randomised controlled pilot study. *Nutrients*. 2020;12.
36. Khalili L, Alipour B, Asghari Jafar-Abadi M, et al. The effects of Lactobacillus casei on glycemic response, serum sirtuin1 and fetuin-a levels in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Iran Biomed J*. 2019;23:68-77.
37. Ghavami A, Roshanravan N, Nattagh-Eshtivani E, et al. The effect of high performance inulin on appetite, energy in-take and anthropometric indices in patient with type 2 diabetes. *Prog Nutr*. 2019;21:121-126.
38. Hove KD, Brons C, Faerch K, Lund SS, Rossing P, Vaag A. Effects of 12 weeks of treatment with fermented milk on blood pressure, glucose metabolism and markers of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: A randomised double-blind placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol*. 2015;172:11-20.
39. Medina-Vera I, Sanchez-Tapia M, Noriega-Lopez L, et al. A dietary intervention with functional foods reduces metabolic endotoxaemia and attenuates biochemical abnormalities by modifying faecal microbiota in people with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2019;45:122-131.
40. Razmpoosh E, Javadi A, Ejtahed HS, Mirmiran P, Javadi M, Yousefinejad A. The effect of probiotic supplementation on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes: A randomized placebo controlled trial. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13:175-182.
41. Janssen I, Heymsfield SB, Allison DB, Kotler DP, Ross R. Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat. *Am J Clin Nutr*. 2002;75:683-688.
42. Kang JH, Yun SI, Park MH, Park JH, Jeong SY, Park HO. Anti-obesity effect of Lactobacillus gasseri BNR17 in high-sucrose diet-induced obese mice. *PLoS One*. 2013;8:e54617.
43. Yan F, Li N, Shi J, et al. Lactobacillus acidophilus alleviates type 2 diabetes by regulating hepatic glucose, lipid metabolism and gut microbiota in mice. *Food Funct*. 2019;10:5804-5815.
44. Takai A, Kikuchi K, Ichimura M, et al. Fructo-oligosaccharides ameliorate steatohepatitis, visceral adiposity, and associated chronic inflammation via increased production of short-chain fatty acids in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. *BMC Gastroenterol*. 2020;20:46.
45. Hiel S, Neyrinck AM, Rodriguez J, et al. Inulin improves postprandial hypertriglyceridemia by modulating gene expression in the small intestine. *Nutrients*. 2018;10(5):532.
46. Shirouchi B, Nagao K, Umegatani M, et al. Probiotic Lactobacillus gasseri SBT2055 improves glucose tolerance and reduces body weight gain in rats by stimulating energy expenditure. *Br J Nutr*. 2016;116:451-458.
47. Kimura I, Inoue D, Maeda T, et al. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:8030-8035.
48. Parnell JA, Reimer RA. Prebiotic fibres dose-dependently increase satiety hormones and alter Bacteroidetes and Firmicutes in lean and obese JCR:LA-cp rats. *Br J Nutr*. 2012;107:601-613.
49. Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:1751-1759.
50. Cani PD, Lecourt E, Dewulf EM, et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *Am J Clin Nutr*. 2009;90:1236-1243.
51. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500:541-546.
52. Perraudeau F, McMurdie P, Bullard J, et al. 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 Res Care*. 2020;8(1):e001319.
53. Kocsis T, Molnar B, Nemeth D, et al. Probiotics have beneficial metabolic effects in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Sci Rep*. 2020;10:11787.

54. Tao YW, Gu YL, Mao XQ, Zhang L, Pei YF. Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: A meta-analysis. *J Transl Med*. 2020;18:30.

55. Ardeshirlarijani E, Tabatabaei-Malazy O, Mohseni S, Qorbani M, Larijani B, Baradar Jalili R. Effect of probiotics supplementation on glucose and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized trials. *Daru*. 2019;27:827-837.

56. Ho J, Nicolucci AC, Virtanen H, et al. Effect of prebiotic on microbiota, intestinal permeability, and glycemic control in children with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:4427-4440.

57. Wang S, Pan J, Zhang Z, Yan XJJoFF. Investigation of dietary fructooligosaccharides from different production methods: Interpreting the impact of compositions on probiotic metabolism and growth. *J Funct Foods*. 2020;69:103955.

58. Stanhope KL, Havel PJ. Fructose consumption: recent results and their potential implications. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1190:15-24.

59. van der Beek CM, Canfora EE, Kip AM, et al. The prebiotic inulin improves substrate metabolism and promotes short-chain fatty acid production in overweight to obese men. *Metabolism*. 2018;87:25-35.

60. Hiel S, Gianfrancesco MA, Rodriguez J, et al. Link between gut microbiota and health outcomes in inulin-treated obese patients: Lessons from the Food4Gut multicenter randomized placebo-controlled trial. *Clin Nutr*. 2020;39:3618-3628.

61. Sharma P, Bhardwaj P, Singh R. Administration of Lactobacillus casei and Bifidobacterium bifidum ameliorated hyperglycemia, dyslipidemia, and oxidative stress in diabetic rats. *Int J Prev Med*. 2016;7:102.

62. Million M, Angelakis E, Paul M, Armougom F, Leibovici L, Raoult D. Comparative meta-analysis of the effect of Lactobacillus species on weight gain in humans and animals. *Microb Pathog*. 2012;53:100-108.

63. Hong KB, Kim JH, Kwon HK, Han SH, Park Y, Suh HJ. Evaluation of prebiotic effects of high-purity galactooligosaccharides in vitro and in vivo. *Food Technol Biotechnol*. 2016;54:156-163.

64. Maraz A, Kovacs Z, Benjamins E, Pazmandi M. Recent developments in microbial production of high-purity galacto-oligosaccharides. *World J Microbiol Biotechnol*. 2022;38:95.

65. Nice N. Irritable bowel syndrome in adults: Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. London, UK: Royal College of Nursing; 2008.

66. Zhang Y, Li L, Guo C, et al. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: A meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2016;16:1-11.

67. Manning TS, Gibson GR. Microbial-gut interactions in health and disease: Prebiotics. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18:287-298.

68. Shanahan F. Probiotics: A perspective on problems and pitfalls. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 2003;237:34-36.

AUTHOR INFORMATION

G. Vazquez-Marroquin is a Master's degree student, Maestría en Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Tlaxcala, Tlaxcala, Mexico. R. Ochoa-Précoma is a medical school student, Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México. L. M. Porchia is a Researcher, Laboratorio de Fisiopatología en Enfermedades Crónicas, Centro de investigación Biomédica de Oriente, Puebla, México. R. Pérez-Fuentes is a research professor, Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México; and a researcher, Laboratorio de Fisiopatología en Enfermedades Crónicas, Centro de investigación Biomédica de Oriente, Puebla, México. L. Nicolás-Toledo is a research professor, Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta, Universidad Autónoma de Tlaxcala, Tlaxcala, Mexico. J. Rodríguez-Antolín is an assistant professor, Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta, Universidad Autonoma de Tlaxcala, Tlaxcala, Mexico. M. E. Gonzalez-Mejia is a research professor, Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México.

Address correspondence to: M. Elba Gonzalez-Mejia MD, PhD, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. 13 Sur 2901 Colonia Volcanes, C.P. 72420, Puebla, Puebla, México. E-mail: elba.gonzalez@correo.buap.mx

STATEMENT OF POTENTIAL CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest was reported by the authors.

FUNDING/SUPPORT

This work was supported by grants from the Programa para el Desarrollo Profesional Docente (CA-160 FACMED) and the Vicerrectoría de Investigacion, Benemerita Universidad Autonoma de Puebla, Mexico (GOMM-SAL21-G). The funders had no role in the study's design, data collection or analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

GVM and MEGM conceived the project. GVM and ROP performed literature review. GVM, ROP and LMP assessing the publications, and data acquisition. GVM, LMP, and ROP analyzed and interpreted data. GVM, LMP, and ROP drafted the article. MEGM, RPF, LNT y JRA critically revised the manuscript. MEGM, RPF, LNT y JRA mentored the project. All authors have approved the final version of the manuscript.

Category	Information
Searches:	
A	("abdominal fat" or "abdominal adipose" or visceral or subcutaneous or VAT or SAT or "waist circumference") and (Prebiotic OR Prebiotics OR "fructo-oligosaccharide" OR fructooligosaccharide OR "galacto-oligosaccharide" OR galactooligosaccharide OR FOS OR GOS OR Oligofructose or fructan* or inulin or probiotics or probiotic or lactobacillus or Bifidobacterium or bacteroidetes or firmicutes or akkermansia) and (Diabetes or diabetics or diabet* OR "NIDDM" OR "Noninsulin Dependent" OR "DM2" or "T2D" OR "Insulin Dependent" OR "IDDM" OR "DM1" OR "T1D")
B	(anthropometric) and (Prebiotic OR Prebiotics OR "fructo-oligosaccharide" OR fructooligosaccharide OR "galacto-oligosaccharide" OR galactooligosaccharide OR FOS OR GOS OR Oligofructose or fructan* or inulin or probiotics or probiotic or lactobacillus or Bifidobacterium or bacteroidetes or firmicutes or akkermansia) and (Diabetes or diabetics or diabet* OR "NIDDM" OR "Noninsulin Dependent" OR "DM2" or "T2D" OR "Insulin Dependent" OR "IDDM" OR "DM1" OR "T1D")
C[a]	("abdominal fat" or "abdominal adipose" or visceral or subcutaneous or VAT or SAT or "waist circumference" or anthropometric) and (Prebiotic OR Prebiotics OR "fructo-oligosaccharide" OR fructooligosaccharide OR "galacto-oligosaccharide" OR galactooligosaccharide OR FOS OR GOS OR Oligofructose or fructan* or inulin or probotics or probiotic or lactobacillus or Bifidobacterium or bacteroidetes or firmicutes or akkermansia) and (Diabetes or diabetics or diabet* OR "Noninsulin Dependent" OR NIDDM OR DM2 or T2D OR "Insulin Dependent" OR IDDM OR DM1 OR T1D)
Databases:	
Pubmed	The search was performed using their basic search option.
searches:	The database was initially searched with Search A on March 8, 2021. An update was run on April 20, 2021 with Search B. Updates were run on November 16, 2021 and June 1, 2022 with Search C.
EBSCO[b]	The search was performed using their advance search option, in which "TI: Titles" OR "AB: Abstracts" OR "KW: Keywords" were search simultaneously.
searches:	The database was initially searched with Search A on March 8, 2021. An update was run on April 20, 2021 with Search B. Updates were run on November 16, 2021 and June 1, 2022 with Search C.
SCOPUS	The search was performed using their advance search option, in which Titles and Abstracts (TITLE-ABS) were searched.
searches:	The database was initially searched with Search A on March 8, 2021. An update was run on April 20, 2021 with Search B. Updates were run on November 16, 2021 and June 1, 2022 with Search C.
LILACS[c]	The search was performed using their basic search option.
searches:	The database was initially searched with Search C on November 16, 2021. An update was run on June 1, 2022 with Search C.

[a] The search was designed to be a composite of the A and B searches.
[b] With the EBSCO database, the "Academic Search Ultimate," "Applied Science & Technology Source," "CINAHL," "Dentistry & Oral Sciences Source," "Education Research Complete," "Food Science Source," "Fuente Academica Plus," "MedicLatina," "MEDLINE Ultimate," "Nutrition Reference Center" databases were selected.
[c] LILACS=Latin American and Caribbean Health Sciences Literature

Supplemental Figure 1. Search strategies and search dates for a systematic review to assess the effect of microbiome therapies on waist circumference in patients with type 2 diabetes, not using any language or publication date restrictions.