



FUNDACIÓN H. A.  
**BARCELÓ**  
FACULTAD DE MEDICINA



# TRABAJO FINAL DE INVESTIGACIÓN CARRERA: LICENCIATURA EN NUTRICIÓN A DISTANCIA

DIRECTOR/A DE LA CARRERA:

Dra. Norma Guezikaraian

NOMBRE Y APELLIDO DEL AUTOR / LOS AUTORES:

Melisa Guadalupe Sinegub

TÍTULO DEL TRABAJO:

El rol de la microbiota en adultos que presentan síndrome metabólico y la intervención dietética como herramienta terapéutica para su prevención y/o tratamiento.

SEDE:

Buenos Aires

DIRECTOR/A DE TIF:

Lic. Adriana Buks

ASESOR/ES:

Lic. Laura Perez

AÑO DE REALIZACIÓN:

2021

Sede Buenos Aires  
Av. Las Heras 1907  
Tel./Fax: (011) 4800 0200  
📞 (011) 1565193479

Sede La Rioja  
Benjamín Matienzo 3177  
Tel./Fax: (0380) 4422090 / 4438698  
📞 (0380) 154811437

Sede Santo Tomé  
Centeno 710  
Tel./Fax: (03756) 421622  
📞 (03756) 15401364

## Guadalupe Sinegub

2021-10	Sinegub Guadalupe
---------	-------------------

## ÍNDICE:

1. Resumen	-----	4
2. Introducción	-----	7
3. Marco Teórico	-----	9
4. Justificación	-----	33
5. Objetivos	-----	35
6. Metodología	-----	36
7. Desarrollo	-----	37
8. Discusión y conclusión	-----	59
9. Bibliografía	-----	62

## 1. Resumen

**Introducción:** El síndrome metabólico (SM) se define por una agrupación de trastornos metabólicos que incluyen adiposidad central con acumulación de grasa visceral, dislipidemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia y niveles de presión arterial no óptimos. El SM está asociado con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2. Se estima que alrededor del 20- 25 por ciento de la población adulta mundial tiene síndrome metabólico.

Nuestro intestino es el hogar de ininidad de bacterias, éstas tienen impacto estrecho con la salud, enfermedad, desarrollo y comportamiento.

La dieta es uno de los principales factores que determinan la composición de la microbiota intestinal. En esta revisión se evaluara la importancia del microbioma intestinal en el síndrome metabólico y el potencial terapéutico y/o preventivo de su manipulación a través de la dieta.

**Objetivo:** Analizar el perfil de la microbiota en adultos que presentan síndrome metabólico así como su modulación a través de la intervención de la dieta para su tratamiento y/o prevención.

**Metodología:** Se consideraron elegibles las investigaciones publicadas en el periodo comprendido entre los años 2015 y 2020. De las 67 investigaciones identificadas por los términos de búsqueda, 24 fueron elegidas para conformar el presente trabajo.

**Resultados:** Dos grandes denominadores comunes se vislumbran en la gran mayoría de las investigaciones que analizan las diferentes comorbilidades del síndrome metabólico: en primer lugar que todas se asocian con un aumento de la relación Firmicutes / Bacteroidetes y una capacidad reducida para degradar carbohidratos a ácidos grasos de cadena corta, que se relacionan con el grado de disfunción metabólica del organismo huésped ; y en segundo lugar una pérdida de diversidad y riqueza de su microbiota frente a la comparación con la de individuos sanos. La inclusión de diferentes clases de componentes dietéticos funcionales, como fibras dietéticas, prebióticos, ácidos grasos poliinsaturados y polifenoles tienen impactos positivos en la salud humana y pueden ser útiles como tratamientos alternativos para los trastornos de desregulación metabólica, ya que pueden modificar la factores de riesgo asociados a estas patologías. Su ingesta regular en cantidades suficientes ha demostrado ayudar a restaurar la flora intestinal normal, lo que da como resultado una regulación positiva de la señalización de la insulina, las vías metabólicas y las respuestas inmunitarias, y la reducción de la inflamación crónica de bajo grado.

**Discusión y conclusiones:** La microbiota intestinal se presenta como una gran aliada y un nuevo objetivo terapéutico potencial para el tratamiento y prevención del síndrome metabólico, aunque que se necesitan más investigaciones para profundizar la comprensión de su manipulación y su papel en la prevención y el tratamiento del SM. La limitada evidencia científica disponible proveniente de estudios en humanos sugiere que ensayos clínicos más profundos en poblaciones humanas son esenciales.

**Palabras clave:** microbiota, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hipertensión, dislipemia.

## **Abstract**

**Introduction:** Metabolic syndrome (MS) is defined by a grouping of metabolic disorders that includes central adiposity with accumulation of visceral fat, dyslipidemia, insulin resistance, hyperglycemia, and suboptimal blood pressure levels. MS is associated with an increased risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes. It is estimated that around 20-25 percent of the world's adult population has metabolic syndrome.

Our gut is home to countless bacteria, these have a great impact on health, disease, development, and behavior. Diet is one of the main factors that determine the composition of the intestinal microbiota. This review will evaluate the importance of the intestinal microbiome in metabolic syndrome and the therapeutic and / or preventive potential of its manipulation through diet.

**Objective:** To analyze the profile of the microbiota in adults with metabolic syndrome as well as its modulation through the intervention of diet for its treatment and / or prevention.

**Methodology:** The studies published in the period between 2015 and 2020 were considered eligible. Of the 67 investigations identified by the search terms, 24 were chosen to form the present study.

**Results:** Two major common denominators are seen in the vast majority of research that analyzes the different comorbidities of metabolic syndrome: firstly, they are all associated with an increase in the Firmicutes / Bacteroidetes ratio and a reduced ability to break down carbohydrates to fatty acids. short chain, which are related to the degree of metabolic dysfunction of the host organism; and secondly, a loss of diversity and richness of their microbiota compared to that of healthy individuals. The inclusion of different classes of functional dietary components, such as dietary fibers, prebiotics, polyunsaturated fatty acids, and polyphenols have positive impacts on human health and may be useful as alternative treatments for metabolic dysregulation disorders, as they can modify risk factors associated with these pathologies. Its regular intake in sufficient quantities has been shown to help restore normal intestinal flora, resulting in positive regulation of insulin signaling, metabolic pathways and immune responses, and reduction of chronic low-grade inflammation.

**Discussion and conclusions:** The intestinal microbiota is presented as a great ally and a potential new therapeutic target for the treatment and prevention of metabolic syndrome, although more research is needed to deepen the understanding of its manipulation and its role in prevention and treatment of the SM. The limited scientific evidence available from human studies suggests that more in-depth clinical trials in human populations are essential.

**Key words:** microbiota, metabolic syndrome, insulin resistance, hypertension, dyslipidemia.

## **Resumo**

**Introdução:** A síndrome metabólica (SM) é definida por um agrupamento de distúrbios metabólicos que incluem adiposidade central com acúmulo de gordura visceral, dislipidemia, resistência à insulina, hiperglicemia e níveis de pressão arterial abaixo do ideal. A SM está associada a um risco aumentado de doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2. Estima-se que cerca de 20-25 por cento da população adulta mundial tenha síndrome metabólica.

Nosso intestino é o lar de inúmeras bactérias, que têm um impacto limitado sobre a saúde, as doenças, o desenvolvimento e o comportamento. A dieta é um dos principais fatores que determinam a composição da microbiota intestinal. Esta revisão avaliará a importância do microbioma intestinal na síndrome metabólica e o potencial terapêutico e / ou preventivo de sua manipulação por meio da dieta.

**Objetivo:** Analisar o perfil da microbiota em adultos com síndrome metabólica bem como sua modulação por meio da intervenção da dieta para seu tratamento e / ou prevenção.

**Metodologia:** Foram considerados elegíveis os estudos publicados no período de 2015 a 2020. Das 67 investigações identificadas pelos termos de busca, 24 foram escolhidas para compor o presente estudo.

**Resultados:** Dois denominadores comuns principais são vistos na grande maioria das pesquisas que analisam as diferentes comorbidades da síndrome metabólica: em primeiro lugar, eles estão todos associados a um aumento na razão Firmicutes / Bacteroidetes e uma capacidade reduzida de decompor carboidratos em ácidos graxos de cadeia curta, que está relacionada ao grau de disfunção metabólica do organismo hospedeiro; e em segundo lugar, uma perda de diversidade e riqueza de sua microbiota em comparação com a de indivíduos saudáveis. A inclusão de diferentes classes de componentes dietéticos funcionais, como fibras alimentares, prebióticos, ácidos graxos poliinsaturados e polifenóis têm impactos positivos na saúde humana e podem ser úteis como tratamentos alternativos para distúrbios de desregulação metabólica, pois podem modificar os fatores de risco associados a estas patologias. Foi demonstrado que sua ingestão regular em quantidades suficientes ajuda a restaurar a flora intestinal normal, resultando na regulação positiva da sinalização da insulina, vias metabólicas e respostas imunológicas, e redução da inflamação crônica de baixo grau.

**Discussão e conclusões:** A microbiota intestinal apresenta-se como um grande aliado e potencial novo alvo terapêutico para o tratamento e prevenção da síndrome metabólica, embora sejam necessárias mais pesquisas para aprofundar a compreensão da sua manipulação e do seu papel na prevenção e tratamento. SM. A evidência científica limitada disponível de estudos em humanos sugere que ensaios clínicos mais aprofundados em populações humanas são essenciais.

**Palavras-chave:** microbiota, síndrome metabólica, resistência à insulina, hipertensão, dislipidemia

## **2. Introducción**

Nuestro intestino es el hogar de infinidad de bacterias; éstas tienen impacto estrecho con la salud, enfermedad, desarrollo y comportamiento. Tanto en el infante como en el adulto, la dieta es un determinante en la composición microbiana.<sup>1</sup>

La microbiota intestinal ha sido un tema de inmenso interés en los últimos años, esta alberga una gran cantidad de microorganismos, aproximadamente igual a la cantidad de células humanas; y la teoría indicaría que cuanto mayor sea su diversidad mejor es el estado de salud que le correspondería al huésped.

La dieta es uno de los principales factores que determinan la composición de la microbiota intestinal. Numerosos estudios han descrito el efecto sobre la composición de la microbiota intestinal de los hábitos dietéticos tan diferentes como las dietas vegetarianas frente a las omnívoras, así como en personas de áreas geográficas distantes, como África y Europa. Hoy en día, se reconoce el vínculo entre la dieta, la microbiota intestinal y ciertas enfermedades, incluido el síndrome metabólico.

Estudios recientes sugieren que la microbiota intestinal tiene un efecto profundo en el metabolismo humano, contribuyendo potencialmente a varias características del síndrome metabólico.

El síndrome metabólico (SM) se define por una agrupación de trastornos metabólicos que incluyen adiposidad central con acumulación de grasa visceral, dislipidemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia y niveles de presión arterial no óptimos. El SM está asociado con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2. Se estima que alrededor del 20-25 por ciento de la población adulta mundial tiene síndrome metabólico.<sup>2</sup>

En esta revisión, se han analizado los datos existentes que relacionan el microbioma intestinal con el síndrome metabólico. La modificación de la microbiota intestinal a través de prebióticos, probióticos u otras intervenciones dietéticas ha proporcionado evidencia para respaldar un posible efecto beneficioso de las intervenciones dirigidas a la modulación de

Guadalupe Sinegub

la microbiota intestinal para tratar componentes o complicaciones del síndrome metabólico.

El objetivo de esta revisión es evaluar la importancia del microbioma intestinal en el síndrome metabólico y el potencial terapéutico y/o preventivo de su manipulación a través de la dieta.

### **3. Marco Teórico**

**Microbiota:** es la presencia colectiva de microorganismos en una comunidad o un hábitat, en este caso, el intestino humano. Actualmente, cuando se habla de microbiota, sólo hacemos mención de la presencia de bacterias, arqueas y el grupo eukaria, que incluye protozoarios y hongos en el intestino humano. Existe un número mayor a 1,000 especies bacterianas, principalmente anaerobias, cuyo peso es aproximado de 2 kilogramos. Es diferente en cada individuo.<sup>1</sup>

**Microbioma:** es el número total de genes de todos los genomas microbianos, esto es, cien veces más genes que el humano, por lo que a este microbioma se le ha denominado nuestro segundo microbioma. Hablando en cifras específicas, serían más de 3 millones de genes y más de 10 veces las propias células de nuestro cuerpo las que componen el microbioma humano.  
1.

#### **Distribución de la microbiota en el tubo digestivo humano**

Los humanos como especie tenemos una gran diversidad de microbiota, de manera normal existen microorganismos en conjuntiva, oídos, nariz, piel, uretra y vagina. Sin embargo, es en el tracto digestivo donde existe la mayor diversidad de microorganismos.<sup>3</sup>

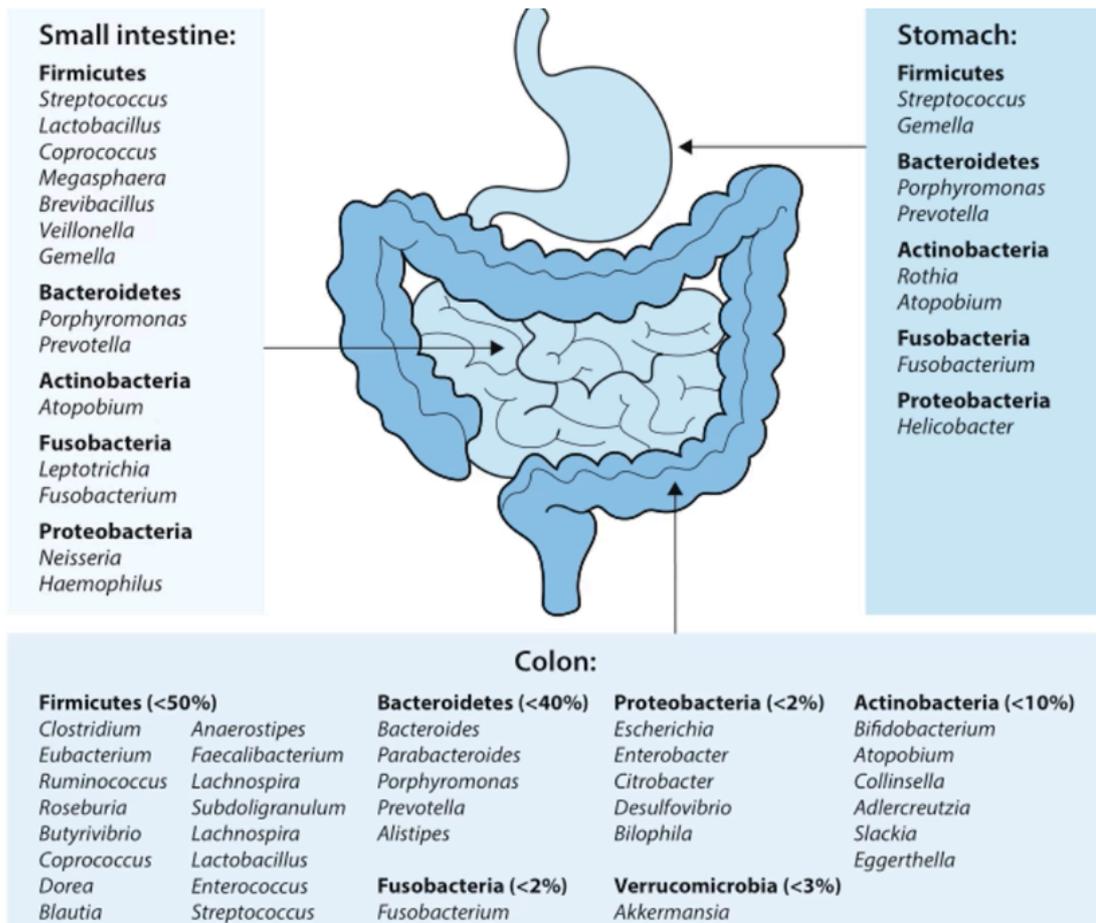
Muchos desafíos se asocian con el estudio de la ecología microbiana del tracto gastrointestinal porque está compuesto de microhábitats química y físicamente diversos que se extienden desde el esófago hasta el recto, proporcionando un área de superficie de 150-200 m<sup>2</sup> para la colonización u ocupación transitoria por microbios.<sup>4</sup>

Los números de bacterias más bajos se encuentran en el extremo superior del tracto gastrointestinal, el estómago y el intestino delgado, en los que el pH es bajo y el tiempo de tránsito es corto. La mayor biodiversidad (riqueza y uniformidad) de bacterias se encuentra en el colon, en el que la tasa de renovación celular es baja, el potencial redox es bajo y el tiempo de tránsito es largo.<sup>4</sup>

La gran mayoría de los estudios coinciden en que el microbioma de los individuos sanos es único y particular de cada organismo; sin embargo, existen generalidades que se mantienen constantes.

En boca y orofaringe tenemos poblaciones de *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Veillonella spp*, *Treponema spp*, *Porphyromonas* y *Prevotella spp*, *Neiseria spp*, *Candida spp*, entre otros. En el estómago predominan *Streptococcus*, *Lactobacillos*, *Staphylococcus* y *Peptoestreptococcus*, en una proporción total  $10^2$  y  $10^3$ . Mientras que en el intestino delgado la población en número y variedad de microorganismos se incrementa de  $10^4$  a  $10^7$ , con predominio de *Lactobacillos*, *Bacteroides*, *Clostridios*, *Micobacterium* *Enterococos* y *Enterobacterias*. En el intestino grueso, se incrementa aún más esta población, alcanzando cifras logarítmicas de  $10^{10}$  y  $10^{13}$ , con presencia de *Bacteroides*, *Fusobacterias*, *Clostridios*, *Peptoestreptococos*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Lactobacilos*, *Enterococos*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium* y *Actinobacter*.

3.



(Fig 1)<sup>5</sup> Diversidad de la microbiota a lo largo del tracto digestivo.

Muchos factores contribuyen a la diversidad de los microbiomas y la mayoría de los estudios han demostrado la individualidad de los microbiomas entre los sujetos. Los hallazgos previos apoyan que las comunidades microbianas son más similares en sujetos que están relacionados genéticamente, de una edad similar o con dietas comunes (incluidas las influencias de la etnia y la geografía). Las enfermedades también tendrán un impacto en la diversidad de microbiomas, incluidas las enfermedades autoinmunes y neoplásicas, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la diabetes, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares, las alergias y el cáncer. Los tratamientos para enfermedades también pueden afectar la microbiota intestinal de un paciente, y las consecuencias del uso de antibióticos se han investigado intensamente. Se ha demostrado también que el genotipo del hospedador influye en el desarrollo crecimiento de la microbiota intestinal.<sup>4</sup>

La microbiota intestinal tiene varios roles en la salud humana, actuando como barrera mucosa frente a patógenos, contribuyendo a mejorar el fortalecimiento de las microvellosidades, aportando nutrientes como la degradación de polisacáridos no digeribles y la síntesis de vitaminas, manteniendo la homeostasis metabólica y modulando la respuesta inmune sistémica.<sup>6</sup>

### **Como se adquiere la microbiota**

Existen diversos factores, incluida la genética, la salud y dieta de la madre, el modo de parto, el tipo de alimentación con leche materna o con fórmula; que pueden influir en establecimiento de la microbiota intestinal. Al final de aproximadamente los primeros 3 años de vida, la microbiota intestinal se convierte en la de un adulto, como un sistema dinámico estable. Una vez establecida, el 60-70% de la composición de la misma permanece estable durante toda la vida, pero el 30-40% puede verse alterado por cambios en la dieta y algunos otros factores como la actividad física, estilo de vida, infecciones bacterianas y tratamiento antibiótico o quirúrgico.<sup>7</sup>

#### **• Prenatal**

La colonización de la microbiota intestinal comienza durante el período prenatal. Estudios recientes han demostrado la presencia de bacterias en el

líquido amniótico, placenta, sangre del cordón umbilical y meconio. La dieta de una madre antes y durante el embarazo influye en el desarrollo de la microbiota intestinal del niño. Por ejemplo, se ha demostrado en humanos que la dieta de una madre poco saludable durante el embarazo así como una mala nutrición en la primera infancia puede conducir al establecimiento de una microbiota defectuosa en el intestino delgado. Esto da como resultado una mayor disfunción del sistema inmunológico y una desregulación de genes implicados en el metabolismo de los lípidos y la glucosa.<sup>7</sup>

La microbiota intestinal materna podría trasladarse al feto a través del torrente sanguíneo, hipótesis respaldada por la detección de *Enterococcus faecium* marcado en el líquido amniótico y el meconio de ratones inoculados por vía oral. Un estudio reciente también ha informado de la presencia de bajos niveles de biomasa bacteriana en la placenta humana y ha identificado una microbiota no patogénica similar a la de la cavidad oral (que incluye miembros de Firmicutes, Tenericutes, Proteobacteria, Bacteroides y Fusobacteria), y los autores plantean la hipótesis de que el torrente sanguíneo podría ser la ruta para administrar las bacterias orales maternas al feto.<sup>8</sup>

- **Nacimiento**

La primera exposición importante del recién nacido a los microbios ocurre durante el proceso de parto y depende en gran medida del modo de nacer. La piel, el intestino y las cavidades oral y nasofaríngea de los bebés nacidos por vía vaginal están inicialmente enriquecidas en *Lactobacillus* spp. (Fig. 2), que se asemeja a la microbiota vaginal materna. Por el contrario, la piel, la boca y el intestino de los niños nacidos por cesárea carecen de este inóculo y, en cambio, están colonizados por microbios cutáneos y ambientales comunes como *Staphylococcus*, *Streptococcus* o *Propionibacteria* (Fig. 2). Esta microbiota inicial evoluciona con el tiempo, adaptándose a las características fisicoquímicas y biológicas de cada sitio del cuerpo, y está conformada por la disponibilidad de diferentes nutrientes. Aunque estas diferencias disminuyen gradualmente entre los bebés nacidos por vía vaginal y los bebés nacidos por cesárea, una señal bacteriana permanece asociada con los bebés nacidos por cesárea hasta los 12-24 meses de edad. Esto

sugiere que la colonización temprana proporciona una ventaja competitiva a las comunidades bacterianas asociadas con cada modo de nacer.<sup>8</sup>

- **Tipo de lactancia**

La leche materna es el alimento óptimo para los bebés, ya que cumple con todos sus requisitos nutricionales y fisiológicos. La leche materna no es estéril, ya que contiene hasta 600 especies diferentes de bacterias, incluidas las benéficas *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum* y *Bifidobacterium dentium*. Además de contener lactosa, el componente de carbohidratos de la leche materna también contiene oligosacáridos, que comprenden el tercer componente sólido más grande. Los oligosacáridos de la leche materna son polímeros no digeribles formados por una pequeña cantidad de diferentes monosacáridos que sirven como prebióticos estimulando selectivamente el crecimiento de miembros del género *Bifidobacterium*. Algunos de los efectos beneficiosos de la lactancia materna sobre la alimentación con fórmula se atribuyen a los efectos de los oligosacáridos en las bacterias beneficiosas, ya que se observa una mayor proporción de *Bifidobacterias* en los lactantes amamantados en comparación con los alimentados con fórmula. Las *bifidobacterias* se han relacionado con el fortalecimiento de la protección de la mucosa intestinal a través de actividades contra patógenos. Se ha demostrado que las *bifidobacterias* aumentan la producción de inmunoglobulina A, que se correlaciona con la modulación del sistema inmunológico intestinal.<sup>9</sup>

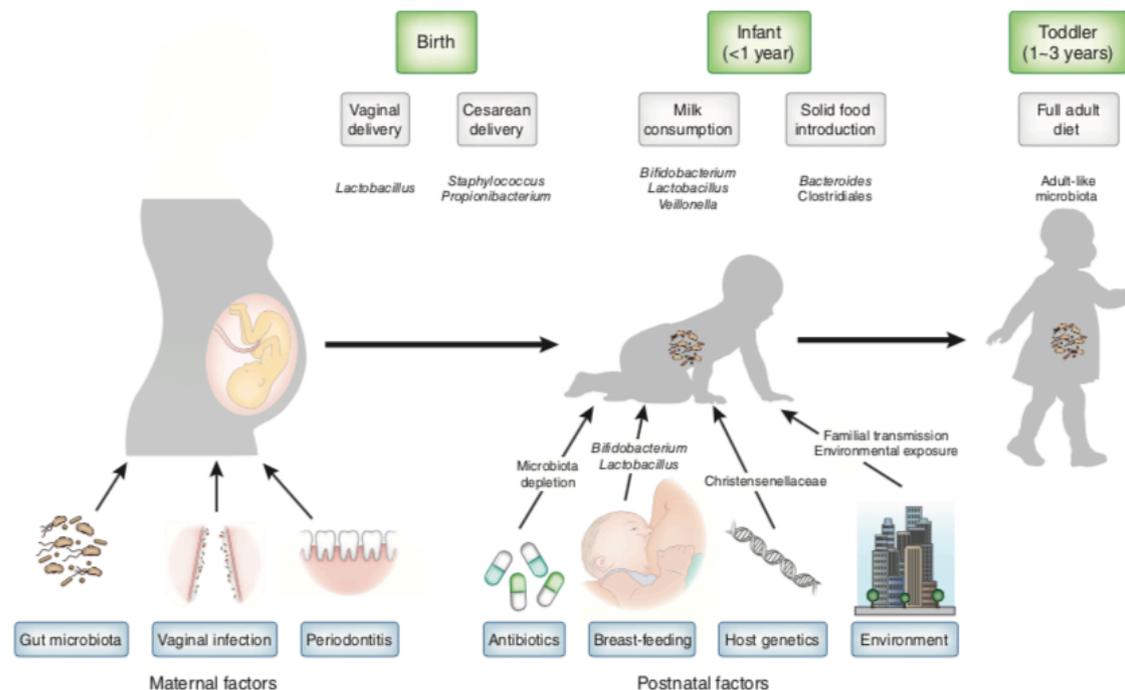
La microbiota intestinal de los niños alimentados con fórmula difiere de la de los lactantes amamantados. La microbiota de los bebés alimentados con fórmula contiene más *Bacteroides*, *Enterobacteriaceae*, incluida *Klebsiella*, *Atopobium* y *Clostridia* y niveles más bajos de *Bifidobacterium*.<sup>7</sup>

- **Alimentación complementaria**

Después de una contracción inicial en la diversidad bacteriana, el aumento gradual en la diversidad de los sustratos dietéticos que consume el bebé en crecimiento da como resultado un cambio en la composición microbiana y un enriquecimiento de las funciones bacterianas relacionadas con la utilización

de carbohidratos y la biosíntesis de aminoácidos y vitaminas. A los 3 años, la microbiota del bebé ha convergido esencialmente para parecerse a la de los adultos de su población.<sup>8</sup>

Su composición depende en gran medida del tipo de alimentación complementaria. Por ejemplo, cuantos más polisacáridos contiene una dieta, más bacterias en el intestino pueden fermentarlos, es decir que va a haber Prevotella. Bergström y col. realizaron una investigación en 2014 en Dinamarca en 125 bebés sanos de hasta tres años de edad, donde demostraron que cambios significativos en la microbiota intestinal ocurrieron después del destete. El número de Bifidobacterium, Lactobacillus y Enterobacteriaceae disminuyó, mientras que se observó un aumento de los miembros del filo Bacteroidetes.<sup>7</sup>



**(Fig 2)** Factores que configuran el microbioma neonatal. Las infecciones vaginales maternas o la periodontitis pueden provocar que las bacterias invadan el entorno uterino. La microbiota intestinal y oral podría transportarse a través del torrente sanguíneo de la madre al feto. El modo de parto da forma al inóculo bacteriano inicial del recién nacido. Los factores posnatales como el uso de antibióticos, la dieta (como la lactancia materna frente a la fórmula y la introducción de alimentos sólidos), la genética del lactante y la exposición ambiental configuran aún más el microbioma durante la vida temprana. A medida que la dieta se diversifica con la edad, el microbioma cambia gradualmente hacia una configuración similar a la de un adulto, que generalmente se alcanza a la edad de 3 años. Se indican las bacterias asociadas con los diferentes procesos.<sup>7</sup>

## **Eubiosis y disbiosis**

**Eubiosis**: se refiere a una condición de equilibrio cualitativo y cuantitativo entre las diferentes especies de microorganismos que componen la microbiota y que aseguran una correcta producción de metabolitos y sustancias necesarias para el correcto funcionamiento de nuestro organismo.<sup>1</sup>

**Disbiosis**: Alteración y pérdida del equilibrio de la microbiota intestinal. Se caracteriza por la pérdida de la diversidad de la microbiota, una caída significativa de la producción de ácidos grasos de cadena corta, aumento de patobiontes, caída de firmicutes y bacteroidetes y aumento proteobacterias y actinobacterias .<sup>1</sup>

Las evidencias sugieren que cambios en la composición de la microbiota o su inestabilidad (disbiosis) influyen en la fisiología gastrointestinal produciendo anomalías de la sensibilidad visceral y motilidad gastrointestinal.<sup>2</sup> Como consecuencia se genera:

- Aumento de permeabilidad intestinal.
- Cascadas proinflamatorias.
- Activación de linfocitos proinflamatorios.
- Inflamación crónica sistémica (ICBG).
- Autoinmunidad.

### **¿Qué genera disbiosis?**

- Alimentos ultraprocesados.
- Grasas saturadas en exceso. Disminución de W3 de cadena larga y aumento de W6.
- Exceso de proteínas animales y baja cantidad de proteínas vegetales.
- Medicamentos.
- Estrés
- Mala calidad de sueño.

(7-9-10)

## **Microbiota y dieta**

La dieta se ha convertido en uno de los factores más relevantes para influir en el microbioma intestinal. Los cambios significativos en la microbiota

intestinal se han asociado con alteraciones dietéticas, principalmente el consumo de fibra dietética de frutas, verduras y otras plantas. Una dieta variada y compleja se asocia con un microbioma más diversificado. A su vez, a nivel mundial, se observa que la composición del microbioma es diferente entre diferentes poblaciones y culturas.<sup>9</sup>

Todavía no se puede definir con exactitud qué es la microbiota «sana», su composición varía mucho según el estilo de vida, la dieta y muchos otros factores. Los científicos están tratando de identificar las principales características de la microbiota intestinal de personas sanas con el fin de establecer una concepción de la flora intestinal normal. Sin embargo, no hay conclusiones precisas hasta la fecha, y la microbiota parece ser similar en las personas viviendo en la misma zona y en contacto entre sí.<sup>(8-9)</sup>

Tres enterotipos con predominio de Bacteroides, Prevotella o Ruminococcus fueron descritos:

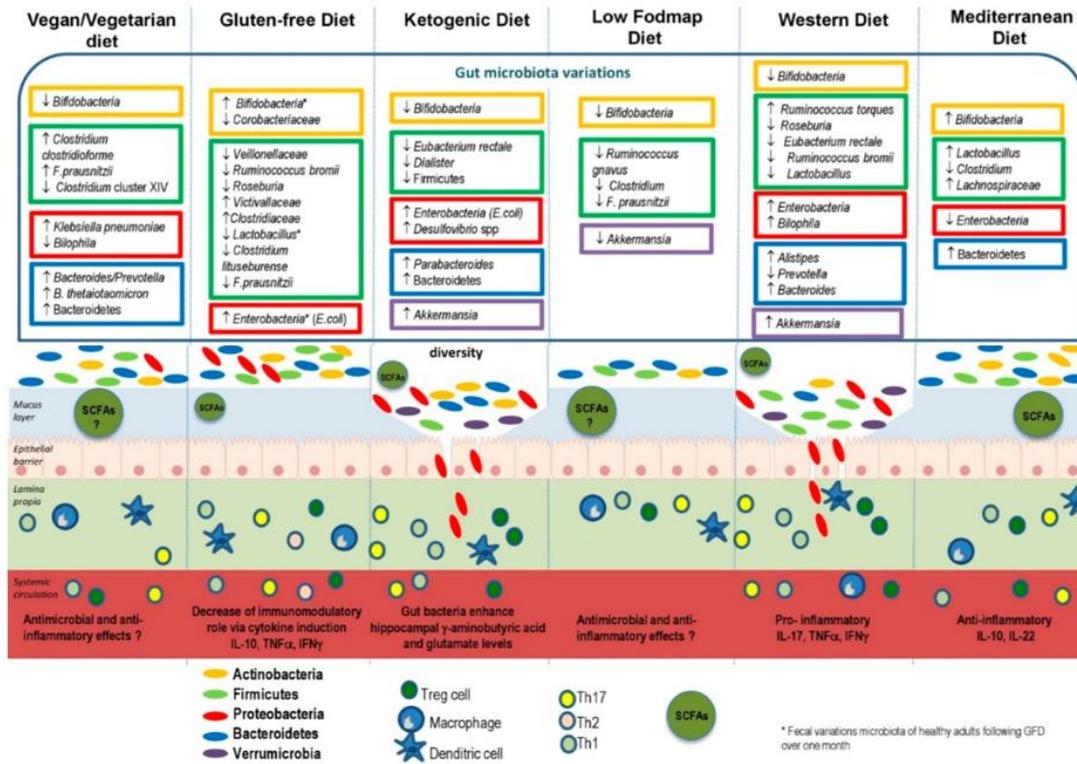
- El enterotipo de Bacteroides es común en personas que tienen la llamada «dieta occidental» rica en grasas y proteínas.
- El enterotipo de Prevotella es común en personas que consumen mucha fibra.

Las bacterias que degradan las proteínas y las grasas se presentan con mayor abundancia en el intestino de las personas que comen más grasas y proteínas, por ejemplo tal patrón se observó en la población de Estados Unidos. A su vez, la microbiota de Malawi (África Oriental) contiene más microorganismos que degradan polisacáridos. Dieta alta en grasas se asocia con altos niveles de Bacteroidetes y Actinobacteria en el intestino, las mismas bacterias se encuentran en proporción inversa al consumo de fibra vegetal.

- Firmicutes y Proteobacterias tienen una opuesta asociación con estos macronutrientes; se asocian al consumo de granos, son capaces de degradar varios tipos de polisacáridos y azúcares simples.

Aunque, la relevancia de los enterotipos está en disputa, el 30-40% de la microbiota intestinal de un adulto puede modificarse durante la vida, y la dieta es una de los factores más poderosos que podemos usar.<sup>7.</sup>

# MICROBIOTA Y DIETA



Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. doi:10.3390/nu11102393

(Fig 3) Efectos de diferentes tipos de dieta sobre la microbiota intestinal, la capa mucosa y las células inmunes. Las variaciones de las especies de bacterias se indican en marcos rectangulares. Las flechas que apuntan hacia arriba o hacia abajo, respectivamente, indican un aumento o una disminución de la abundancia de bacterias. Cada color de los marcos rectangulares representa un filo: amarillo para Actinobacteria, verde para Firmicutes, rojo para Proteobacteria, azul para Bacteroidetes y morado para Verrumicrobia. En la ilustración del epitelio intestinal, las formas ovaladas representan la microbiota. Cada color representa un filo. Abreviaturas: FODMAP: oligosacáridos, di, monosacáridos y polioles fermentables; DLG: dieta sin gluten; AGCC: ácidos grasos de cadena corta.<sup>10</sup>

Es importante destacar que dentro de cada patrón alimentario hay mucha variación; siendo de mayor importancia el consumo de fibra fermentable, polifenoles, alimentos fermentados y un estilo de vida orientado a la salud: descanso adecuado, manejo del stress, dieta alta en fibra, ejercicio físico y disminuir el consumo drogas; dentro de cada caso particular.

## Microbiota y carbohidratos

Los carbohidratos se pueden clasificar en sustratos digeribles e indigeribles.

Los carbohidratos digeribles como la glucosa, la fructosa y la galactosa se degradan enzimáticamente en el intestino delgado y se liberan rápidamente como glucosa en el torrente sanguíneo. Por el contrario, los carbohidratos no digeribles, también llamados "fibra dietética", son resistentes a la digestión en el intestino delgado y llegan al intestino grueso. Las fibras dietéticas incluyen polisacáridos sin almidón, lignina, almidones resistentes y oligosacáridos no digeribles.<sup>11</sup>

Los polisacáridos sin almidón incluyen celulosa y hemicelulosa (glucanos, gomas y pectina). El almidón resistente se encuentra comúnmente en granos o semillas enteros o parcialmente molidos. Finalmente, los oligosacáridos no digeribles consisten en rafinosa, estaquiosa, oligofructosa e inulina. Las fibras dietéticas pueden clasificarse según su fermentabilidad (fermentable o no fermentable) en el colon o según su solubilidad (soluble o insoluble) en agua. Las fibras dietéticas fermentables como inulina, pectina, beta-glucano, fructooligosacáridos (FOS) y galactooligosacáridos (GOS) se consideran solubles en agua por naturaleza, mientras que las fibras dietéticas no fermentables como celulosa, hemicelulosa, lignina y almidón resistente se consideran insolubles. Las fibras fermentables son fácilmente fermentadas por bacterias en el colon, mientras que las fibras no fermentables no lo son.<sup>12</sup>

Las fibras dietéticas fermentables se someten a una fermentación sacarolítica, esencialmente bajo la acción de las bacterias intestinales, que a su vez producen monosacáridos, ácidos grasos de cadena corta (AGCC); es decir, butirato (15%), acetato (60%) y propionato (25%) y gases (es decir, metano y dióxido de carbono). Por un lado, el hígado capta el acetato y el propionato a través de la vena porta, donde se utilizan como sustratos para el metabolismo de los lípidos, la glucosa y el colesterol. Por otro lado, el butirato juega un papel crucial en el mantenimiento de la función de barrera tisular y en la regulación de la expresión génica y la inmunorregulación.<sup>13</sup>

Los AGCC también participan en la homeostasis colónica, estimulando la proliferación y diferenciación de las células epiteliales, la absorción de sales y agua, el mantenimiento de la integridad de la mucosa y la disminución de la inflamación. Además, los AGCC pueden ejercer otros efectos beneficiosos, actuando como inhibidores de la histona desacetilasa, desempeñando un papel crucial en la regulación epigenética y actuando como agentes

anticancerígenos ; y aumentar el tiempo de tránsito y la saciedad mediante la activación de hormonas como el péptido 1 similar al glucagón, el péptido YY y la leptina a través de sus receptores endógenos receptores de ácidos grasos libres 2 (FFAR2) y 3 (FFAR3).<sup>14</sup>

Los tipos y cantidades de AGCC están determinados principalmente por la composición de la microbiota intestinal y por la cantidad de carbohidratos que se consumen. En consecuencia, los cambios en el tipo y la cantidad de carbohidratos no digeribles en la dieta humana influyen en las poblaciones bacterianas detectadas en las heces.<sup>15</sup>

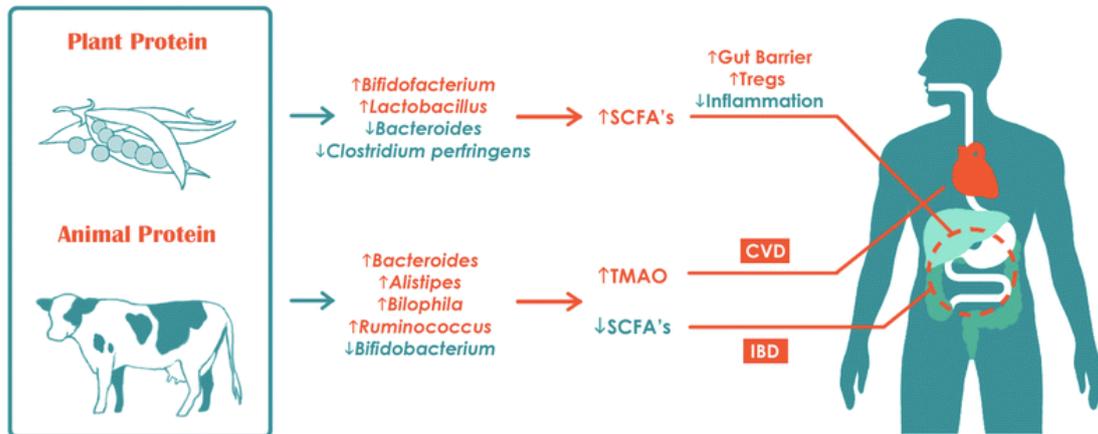
### **Microbiota y proteínas**

La fermentación de aminoácidos se produce en el colon distal por los principales filos microbianos, incluidos Firmicutes, Bacteroidetes y Proteobacteria. La fermentación proteolítica produce menos AGCC que la fermentación sacarolítica, pero también ácidos grasos de cadena ramificada BCFA (p. Ej., Isobutirato, 2-metilbutirato, isovalerato) y sustratos potencialmente tóxicos como el amoníaco, cuyas aminas incluyen nitrosaminas y N-óxido de trimetilamina.<sup>16</sup>

Los efectos de las proteínas sobre la composición de la microbiota intestinal varían según el tipo de proteína. El consumo de proteínas de origen animal, particularmente de carnes rojas y productos lácteos, puede conducir a un aumento en la abundancia de bacterias anaerobias tolerantes a la bilis como Bacteroides, Alistipes y Bilophila. Estas alteraciones de la microbiota intestinal inducen un aumento de N-óxido de trimetilamina (TMAO), un compuesto conocido por su potencial proaterogénico, que desempeña un papel en las enfermedades cardiovasculares.<sup>17</sup>

Otro estudio mostró que un alto consumo de proteínas de origen animal podría aumentar el riesgo de enfermedades inflamatorias del intestino (EII) a través de una producción acumulada de sulfuro de hidrógeno (H<sub>2</sub>S) por bacterias reductoras de sulfato (SRB; p. Ej., Desulfovibrio spp.) de azufre inorgánico de la dieta y aminoácidos sulfatados (es decir, metionina, cisteína, cisteína y taurina). Además, la fermentación de proteínas de origen animal disminuye la abundancia de Bifidobacterium y la producción de AGCC, lo que podría aumentar el riesgo de EII. Por otro lado, un estudio demostró que el

consumo de proteínas vegetales como las proteínas del guisante aumentaba *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* comensales en el intestino y disminuía *Bacteroides fragilis* y *Clostridium perfringens* patógenos. A su vez, la fermentación de proteínas de origen vegetal podría estar asociada con un aumento de la abundancia de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, estimulando la producción de AGCC.<sup>18</sup>



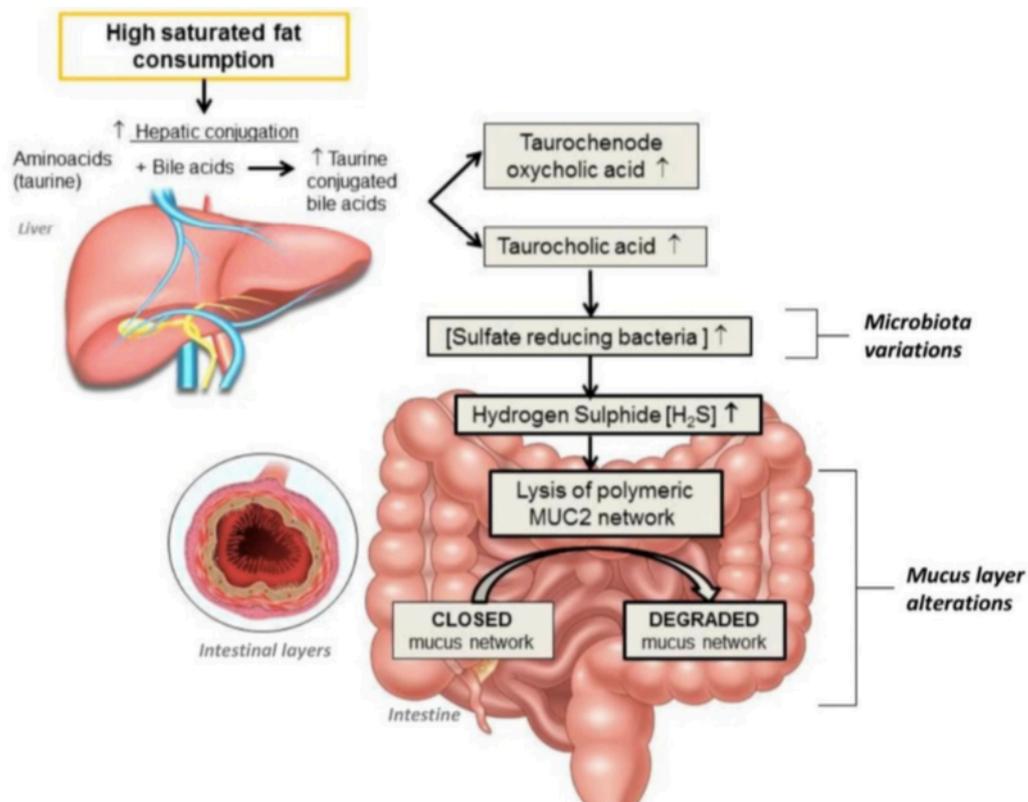
(Fig 4) Impacto de la proteína dietética en la microbiota intestinal y los resultados de salud. Ácidos grasos de cadena corta de SCFA, N-óxido de trimetilamina TMAO, células reguladoras T Tregs, enfermedad cardiovascular CVD; Enfermedad inflamatoria intestinal IBD.<sup>18</sup>

### **Microbiota y grasas**

La cantidad y calidad de las grasas de la dieta influyen en la composición de la microbiota intestinal. Los ácidos grasos de la dieta se pueden dividir en ácidos grasos saturados (AGS), monoinsaturados (MUFA) y poliinsaturados (PUFA) según la presencia de dobles enlaces entre las moléculas de carbono. Los productos de animales de mamíferos son la principal fuente de AGS. Varios estudios en animales describieron una disminución de Bacteroidetes y un aumento de Firmicutes y Proteobacteria en ratones alimentados con una dieta alta en grasas (HFD), específicamente SFA. Otro estudio también mostró una disminución de *Bacillus bifidus* en ratones alimentados con un HFD. Por lo tanto, una ingesta elevada de grasas dietéticas y, en particular, SFA podría provocar disbiosis intestinal.<sup>19</sup>

Además, la disbiosis inducida por HFD podría conducir a alteraciones de la

barrera intestinal. De hecho, las bacterias reductoras de sulfato (SRB) son más abundantes en los huéspedes que consumen dietas altas en grasas como la grasa de la leche. La alta concentración de sulfuro producida por SRB en particular, como *Bilophila wadsworthia*, puede reducir los enlaces disulfuro en el moco, lisando la red de proteínas poliméricas MUC2 (formación de gel de moco oligomérico) secretada por las células caliciformes y que tiene un papel clave en la estabilidad de la capa de moco y mucosas. Líneas recientes de evidencia han indicado que el consumo de una dieta alta en AGS puede estimular la producción de SRB, causando una capa de moco defectuosa y aumentando la inflamación intestinal.<sup>10</sup>

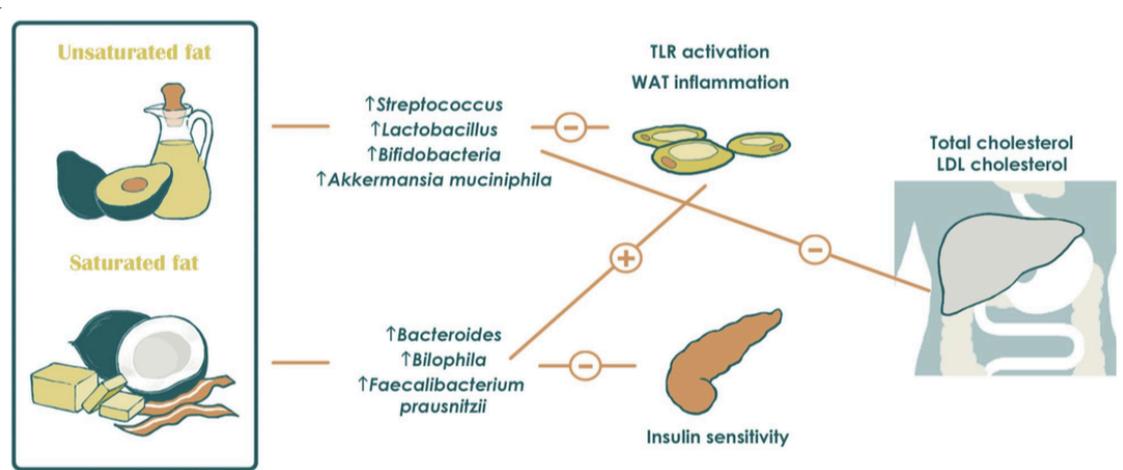


(Fig 5) Efectos de la HFD en la microbiota intestinal.<sup>10</sup>

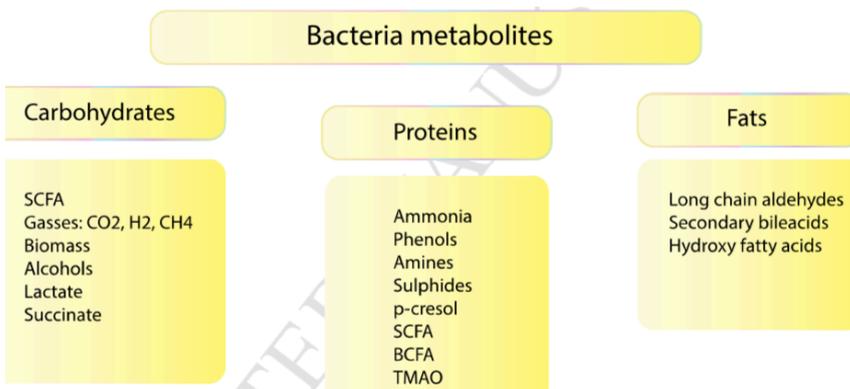
Estudios en ratas han demostrado que la ingesta de una dieta alta en grasas da como resultado una cantidad considerablemente menor de *Lactobacillus intestinalis* y desproporcionadamente más especies productoras de propionato y acetato, incluidas Clostridiales, Bacteroides y Enterobacteriales. Además, la abundancia de *Lactobacillus intestinalis* se correlaciona

negativamente con la masa grasa y el peso corporal de las ratas.<sup>20</sup>

Otros estudios con ratones también han comparado los efectos diferenciales de varios lípidos en la microflora intestinal. Una comparación de los lípidos derivados de la manteca de cerdo y los derivados del aceite de pescado reveló que *Bacteroides* y *Bilophila* aumentaron en ratones alimentados con manteca, mientras que Actinobacterias (*Bifidobacterium* y *Adlercreutzia*), bacterias del ácido láctico (*Lactobacillus* y *Streptococcus*) y *Verrucomicrobia* (*Akkermansia muciniphila*) aumentaron en ratones alimentados con aceite de pescado. Además, los ratones alimentados con manteca de cerdo tenían una mayor activación sistémica de TLR, inflamación del tejido adiposo blanco y alteración de la sensibilidad a la insulina en comparación con los ratones que consumían aceite de pescado. Estos resultados indicarían que la microbiota intestinal puede promover la inflamación metabólica a través de la señalización de TLR con el consumo de una dieta rica en lípidos saturados.<sup>21</sup>



(Fig 6) Impacto de las grasas alimentarias en la microbiota intestinal y el metabolismo del huésped.<sup>18</sup>



(Fig 7) Productos de fermentación de carbohidratos, proteínas y grasas.<sup>7</sup>

## **Probióticos y prebióticos**

***Probiótico***: El término probiótico (del griego “pro”, en favor y “biosis”, vida) se define como microorganismos vivos, no patógenos, que al ser ingeridos ejercen una influencia positiva en la salud y la fisiología del huésped.<sup>1</sup>

Las características generales para que una cepa bacteriana pueda ser considerada como probiótico incluyen, en primer lugar, que la cepa debe alcanzar su sitio de acción, por lo general el intestino, y sobrevivir durante su ingestión (el ácido del estómago y pH intestinal, la presencia de sales biliares). Debe quedar demostrado su efecto beneficioso para el anfitrión y su ingestión no debe presentar ningún riesgo; además debe mantener sus características y permanecer estable durante el proceso de fabricación y conservación.

Según las directrices actuales, los probióticos deben estar caracterizados en tres niveles: género, especie y cepa, es fundamental destacar la idea de que sus propiedades dependen de los tres y no pueden atribuirse a otras cepas, aunque compartan el mismo género y especie.<sup>22</sup>

La mayoría de los probióticos de los que se disponen hoy pertenecen a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Sin embargo, otras bacterias y algunas levaduras pueden tener propiedades probióticas, y un consenso reciente de la International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics propone que algunas cepas de especies comensales de la microbiota intestinal humana, como por ejemplo el *Faecalibacterium prausnitzii* y la *Akkermansia muciniphila*, puedan considerarse probióticos si se demuestra su seguridad y eficacia en determinadas indicaciones de salud.<sup>1</sup>

### **Mecanismos de acción**

La modulación de la microbiota intestinal es uno de los posibles efectos beneficiosos de los probióticos. Los mecanismos por los cuales los probióticos son capaces de combatir y desplazar a patógenos incluyen la reducción del pH luminal, la competencia por nutrientes, la secreción de compuestos antimicrobianos (bacterocinas), la prevención de la adhesión patógenos al epitelio, y la inducción de la producción de compuestos antimicrobianos (defensinas y otros) por parte del anfitrión. Por estos mecanismo los

probióticos no sólo son capaces de antagonizar a los patógenos, sino también de prevenir el sobrecrecimiento bacteriano.<sup>23</sup>

Los alimentos fermentados que contienen bacterias del ácido láctico, como los productos lácteos cultivados y el yogur, representan una fuente de microorganismos ingeribles que pueden regular beneficiosamente la salud intestinal e incluso tratar o prevenir la enfermedad inflamatoria intestinal. Se cree que logran esto a través de sus efectos sobre el microbio intestinal existente, además de la posible inducción de citocinas antiinflamatorias como IL-10. Con base en estas propiedades, los alimentos enriquecidos con estos microorganismos moduladores se denominan probióticos.<sup>24</sup>

La eficacia de los probióticos ha sido estudiada en la enfermedad inflamatoria intestinal (Enf. Crohn y colitis ulcerosa), el síndrome de intestino irritable, el estreñimiento, la diarrea, el cáncer de colon, la enfermedad cardiovascular, la enterocolitis necrotizante, enfermedades alérgicas, la obesidad y trastornos metabólicos y éstos han sido objeto de revisiones sistemáticas.<sup>25</sup>

**Prebiótico**: La definición de prebiótico fue propuesta por Gibson y Roberfroid en 1995 que aplicaron este término a los ingredientes no digeribles de la comida que promueven selectivamente el crecimiento y la actividad de un número limitado de especies bacterianas beneficiosas para la salud.

Los criterios que deben reunir son:

a) Resistencia a la acidez gástrica, la hidrólisis enzimática y la absorción gastrointestinal; b) fermentación por la microflora intestinal; c) estimulación selectiva del crecimiento y d) actividad de bacterias intestinales que contribuyen a la salud y bienestar del huésped.<sup>1</sup>

Los prebióticos más estudiados corresponden a la familia de la inulina, los fructo-oligosacáridos (FOS), los galactoligosacáridos, la lactulosa, xilo-oligosacáridos y los isomaltoligosacáridos. De manera natural, se encuentran en vegetales como puerros, plátanos, cebolla, espárrago, ajo, cebada, mani, tomate, achicoria, alcachofa, dalia, ajos, y potencialmente en el agave. Gracias a sus características fisicoquímicas son solubles, altamente higroscópicos, tienen un sabor ligeramente dulce, y tienen capacidad humectante por lo que pueden ser encontrados como sustituto de grasa o edulcorantes en una gran variedad de alimentos como los productos de

panificación, helados, geles, yogurt, productos lácteos, galletas, bebidas rehidratantes y fórmulas para nutrición enteral.<sup>26</sup>

Los prebióticos comúnmente conocidos son: oligofructosa, inulina, galactooligosacáridos, lactulosa, oligosacáridos de la leche materna.

La lactulosa es un disacárido sintético utilizado como fármaco para el tratamiento del estreñimiento y la encefalopatía hepática. La oligofructosa prebiótica se encuentra naturalmente en muchos alimentos, como el trigo, las cebollas, los plátanos, la miel, el ajo y los puerros. La oligofructosa también puede aislarse de la raíz de achicoria o sintetizarse enzimáticamente a partir de sacarosa. La fermentación de oligofructosa en el colon produce una gran cantidad de efectos fisiológicos, que incluyen:

- Aumento del número de bifidobacterias en el colon.
- Aumento de la absorción de calcio.
- Aumento del peso fecal.
- Acortar el tiempo de tránsito gastrointestinal y una posible disminución de los niveles de lípidos en sangre.

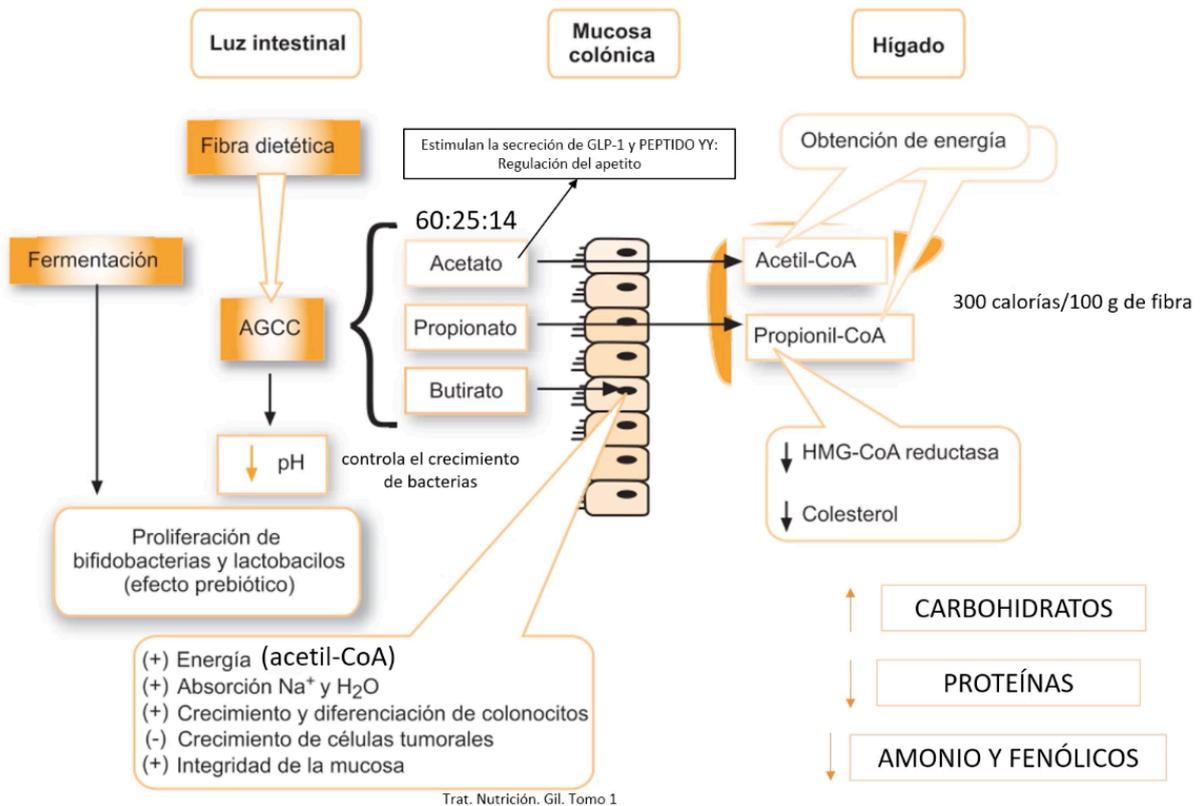
Se ha asumido que el aumento de bifidobacterias colónicas beneficia la salud humana al producir compuestos para inhibir patógenos potenciales, al reducir los niveles de amoníaco en sangre y al producir vitaminas y enzimas digestivas.<sup>26</sup>

#### *Fibra, carbohidratos no digeribles*

En contraste con los carbohidratos digeribles, los carbohidratos no digeribles como la fibra y el almidón resistente no se degradan enzimáticamente en el intestino delgado. Más bien, viajan al intestino grueso donde se someten a fermentación por microorganismos residentes. En consecuencia, la fibra dietética es una buena fuente de “carbohidratos accesibles a la microbiota” (MAC), que pueden ser utilizados por los microbios para proporcionar energía al huésped y una fuente de carbono. En el proceso, pueden modificar el entorno intestinal. Esta propiedad de las fibras justifica su designación adicional como prebióticos.

Con respecto a sus efectos sobre géneros bacterianos específicos, muchos estudios sugieren que una dieta rica en carbohidratos no digeribles aumenta

de manera más consistente la bifidobacteria intestinal y las bacterias del ácido láctico. Por ejemplo, las dietas con carbohidratos no digeribles que son ricas en cereales integrales y salvado de trigo están relacionadas con un aumento de bifidobacterias y lactobacilos intestinales . Otros carbohidratos no digeribles, como el almidón resistente y la cebada integral, también parecen aumentar la abundancia de Ruminococcus, E. rectale y Roseburia. <sup>18</sup>



(Fig 8) Fermentación y metabolismo de fibra dietética.

**Simbiótico:** Los simbióticos son combinaciones apropiadas de prebióticos y probióticos. Un producto simbiótico ejerce un efecto prebiótico y probiótico.<sup>26</sup>

**Postbiótico:** Los postbióticos incluyen cualquier sustancia liberada a través de la actividad metabólica del microorganismo, que ejerce un efecto beneficioso sobre el huésped, directamente o producido a través de la actividad metabólica del microorganismo, que ejerce un efecto beneficioso o indirectamente.<sup>26</sup>

### **Síndrome metabólico**

El término "síndrome metabólico" fue acuñado por primera vez en la década de 1970 por Herman Haller, quien estaba estudiando los diversos riesgos asociados con la aterosclerosis. Sin embargo, la asociación del dismetabolismo con factores de riesgo cardiovascular se documentó ya en la década de 1920; el vínculo entre estos factores de riesgo cardiovascular y la adiposidad androide (el fenotipo acompañante, caracterizado por la distribución de la grasa en el tronco y la parte superior del cuerpo) se describió poco después. Luego, en 1988, Gerald Reaven ofreció un nuevo nombre para el síndrome metabólico, "síndrome X", que ahora enfatizaba la resistencia a la insulina entre la constelación de factores de riesgo.<sup>27</sup>

A pesar de la observación de estos hallazgos clínicos durante más de 80 años, el desarrollo de una definición estándar para síndrome metabólico ha demostrado ser un desafío. Varias organizaciones, como la Organización Mundial de la Salud, la Asociación Estadounidense de Endocrinología Clínica y la Federación Internacional de diabetes han presentado sus propias definiciones de síndrome metabólico que, aunque se superponen, no son idénticas. Todas estas definiciones incluyen obesidad central, dislipidemia, resistencia a la insulina e hipertensión, pero la definición y los límites de estos factores de riesgo individuales varían. Además, están comenzando a surgir factores de riesgo adicionales a medida que se realizan más estudios y se generan más datos. Por ejemplo, el intestino se ha ignorado por completo en la definición de síndrome metabólico, pero los datos de la última década, a medida que el campo del microbioma ha pasado a primer plano, han demostrado que los mecanismos que conducen a los factores de riesgo del mismo podrían originarse en el intestino.<sup>27</sup>

Como se expuso anteriormente, la fisiopatología del síndrome ha sido cuestionada en su definición. Se ha descrito a la insulinoresistencia como el pilar para el desarrollo de las alteraciones que conforman el mismo, como son el aumento de la presión arterial, elevación de la glucemia de ayunas, aumento de triglicéridos, disminución del colesterol HDL, así como una condición de obesidad abdominal.

La obesidad abdominal, que implica el aumento y acúmulo de grasa a nivel visceral (depósito de tejido graso principalmente en hígado, músculo y

páncreas), tendría la mayor implicancia en el desarrollo del síndrome. Esta grasa visceral implica la formación en el tejido graso de sustancias químicas llamadas adipocinas, que favorecen estados proinflamatorios y protrombóticos, que a su vez van a conducir o contribuir al desarrollo de insulino resistencia, hiperinsulinemia, alteración en la fibrinólisis y disfunción endotelial. Una adipocina en particular, la adiponectina, a diferencia del resto, se encuentra disminuida en esta situación, siendo dicha condición asociada a un incremento del nivel de triglicéridos, disminución de HDL, elevación de apolipoproteína B y presencia de partículas pequeñas y densas de LDL, contribuyendo al estado aterotrombótico que representa el perfil inflamatorio de la adiposidad visceral.<sup>28</sup>

El síndrome metabólico no se trata de una simple definición, sino de un conjunto de anomalías relacionadas que, por una combinación de factores genéticos y factores de riesgo como alteración de estilo de vida (la sobrealimentación y la inactividad o disminución de actividad física), favorecen el desarrollo de las alteraciones fisiológicas asociadas con el mismo.

### **Criterios Diagnósticos**

Los criterios diagnósticos del síndrome metabólico han sido sujeto de muchas definiciones, como las de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III), la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), la International Diabetes Federation (IDF), entre otras.

Se puede observar (Fig. 9) que las guías de la OMS y la European Group of Insulin Resistance (EGIR) son las únicas que toman en cuenta a la resistencia a la insulina. Las guías de la OMS, AACE, la Oficina Internacional de Información de Lípidos de Latinoamérica (ILIBLA) y EGIR consideran intolerancia a la glucosa o glucosa anormal en ayunas (GAA) o simplemente hiperglucemia, cuando la glucemia en ayunas excede 110 mg/dL; en cambio, para la IDF, ATP III, la American Heart Association/ National of Heart, Lung, Blood Institute (AHA/NHLBI) y EGIR el límite es de 100 mg/dL. La OMS y AACE agregan que la glucemia postprandial no debe exceder 140 mg/dL. Se

considera hipertrigliceridemia cuando excede a 150-mg/dL en todas las guías excepto en EGIR que propone 178 mg/dL.<sup>29</sup>

Se considera colesterol HDL bajo cuando es menor de 50 mg/dL en las mujeres y menor de 40 mg/dL en los varones en la mayoría de guías, excepto la OMS que señala 35 mg/dL para varones y 39 mg/dL para las mujeres y EGIR 39 mg/dL para ambos sexos.

La HTA es definida por la OMS y EGIR cuando la presión arterial es  $\geq$  140/90, en cambio en las otras guías se considera  $\geq$ 135/80.

Todas las guías introdujeron un nuevo criterio de evaluación a la obesidad central, que tampoco es uniforme. La OMS e ILIBLA consideran el índice cintura/ cadera,  $>0,90$  para varones y  $>0,85$  para mujeres; en la NCEP- ATP III, el límite de la circunferencia abdominal (CA) es 102 cm en varones y 88 cm en mujeres; en EGIR  $>94$  cm para varones y  $>80$  para mujeres; para IDF varía de acuerdo al grupo racial.

Asimismo, se advierte que los criterios para diagnosticar el síndrome metabólico varían en cada una de las guías. La OMS y EGIR aceptan que una persona tiene SM cuando tiene dos componentes más RI; la IDF obesidad central más dos componentes; AACE se apoya en el criterio clínico; ATP III, ILIBLA y AHA/NHLBI cuando las personas tienen tres o más componentes. Este punto es fundamental, porque la prevalencia puede variar de acuerdo a que componentes tomados en cuenta; en unos casos podría ser RI, obesidad central e hipertrigliceridemia, en otros HTA, colesterol HDL bajo y GAA elevada, entre otras combinaciones que debilitan el poder predictivo de RCV de las guías del SM.<sup>28</sup>

Comparación de las guías de diagnóstico del síndrome metabólico más utilizadas:

Propuesta/Guía	REAVEN <sup>(2)</sup>	OMS <sup>(3)</sup>	IDF <sup>(4)</sup>	ATP III <sup>(5)</sup>	AACE <sup>(6)</sup>	ILIBLA <sup>(7)</sup>	AHA/NHLBI <sup>(8)</sup>	EGIR <sup>(9)</sup>
RI	X	X						X
GAA, mg/dL	X	>110	>100	>100	>110	>110	>100	>110
GPP, > 140 mg/dl		X			X			
Hiperinsulinismo	X							x
Triglicéridos >150 mg/dL	X	X	X	X	X	X	X	≥178 mg/dL
HDL, ♀ 50 ♂ < 40 mg/dL	X	♀ < 39 ♂ < 35	X	X	X	X	X	≤ 39 mg/dL
HTA, ≥130/85	X	≥ 140/90	X	X	X	X	X	≥140/90
CA cms		CC ♂ 0.90 ♀ 0.85	CA*	♂ 102 ♀ 88		C/C ♂ 0,90 ♀ 0,85	♂ 102 ♀ 88	♂ 94 ♀ 80
Microalbuminuria		X						
Factores de riesgo y diagnóstico de SM		2 mas RI	Obesidad central + 2	3 o más	Criterio Clínico	3 o mas	3 o mas	2 mas RI

(Fig 9) OMS: Organización Mundial de la Salud; IDF: International Diabetes Federation; NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; ILIBLA: Oficina Internacional de Información de Lípidos de Latinoamérica; AHA/NHLBI: American Heart Association/ National of Heart, Lung, Blood Institute; EGIR: European Group of Insulin Resistance.

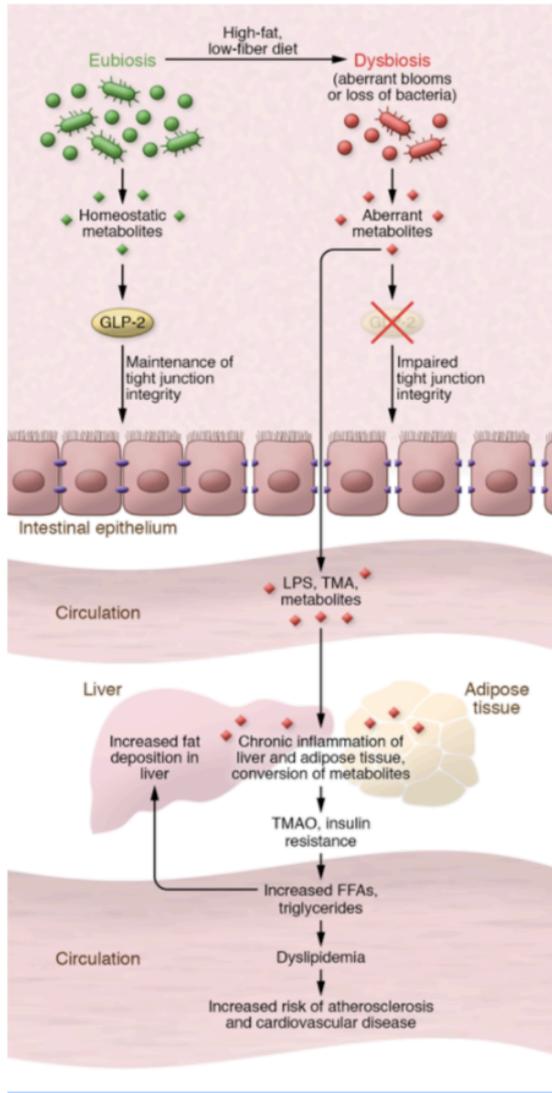
RI: resistencia a la insulina; GAA: glucosa anormal en ayunas; GPP: glucosa postprandial; C/C: relación cintura/cadera; CA circunferencia abdominal; CA\* circunferencia abdominal de acuerdo al grupo racial. La X señala los criterios propuestos.

Actualmente se podría hablar de “enfermedad metabólica”, entendida como enfermedad crónica de origen multifactorial, de impacto multisistémico, que puede incluir: obesidad, hipertensión, hígado graso, diabetes tipo 2; caracterizándose por presentar insulino resistencia y exceso de grasa corporal como ejes fisiopatológicos principales que atraviesan todas estas patologías con inflamación crónica de bajo grado.

### **Síndrome metabólico y microbiota**

La evidencia de una teoría del síndrome metabólico (SM) centrada en el intestino surgió en 2007 con una serie de estudios en roedores y humanos que muestran que el consumo crónico de una dieta alta en grasas conduce a defectos de la barrera intestinal que facilitan el paso del contenido luminal intestinal ( antígeno alimentario, subproductos bacterianos, bacterias mismas) y lipopolisacárido bacteriano (LPS) en particular, en la circulación sistémica. La consiguiente inflamación de bajo grado y su perpetuación se denominó

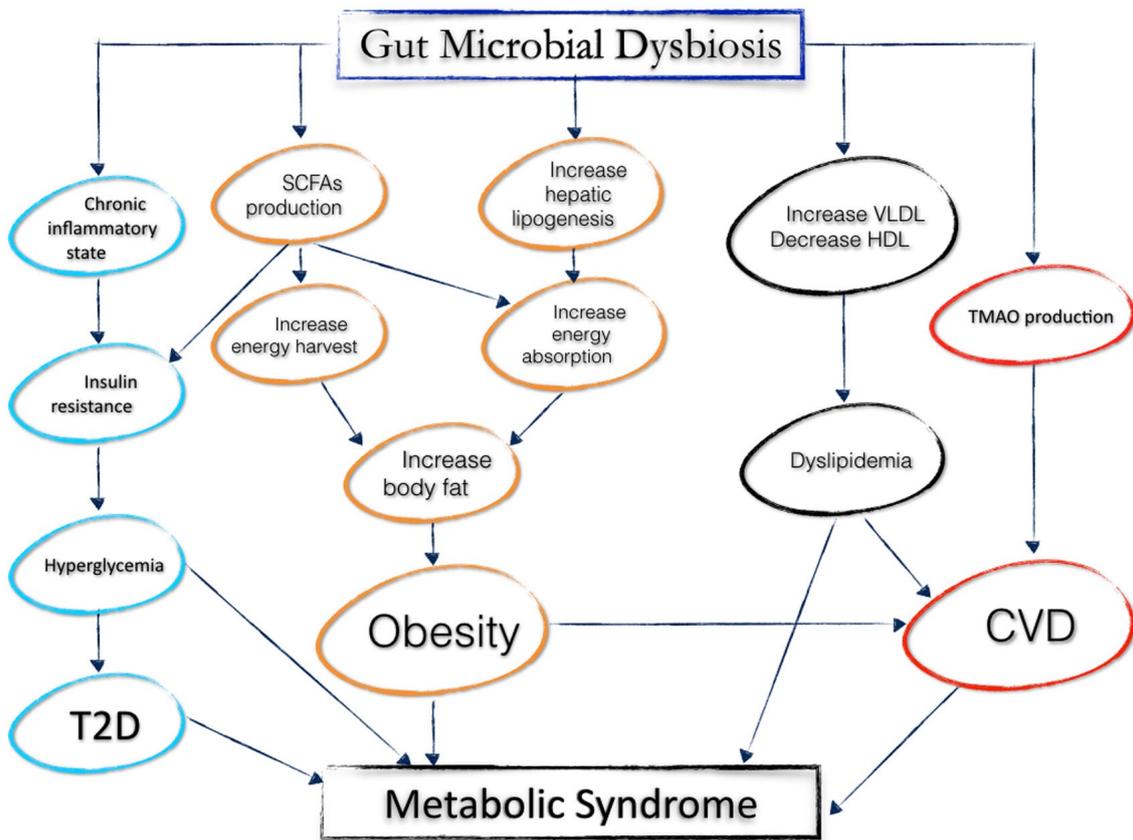
endotoxemia metabólica por su efecto inhibitor sobre la función glucémica normal.<sup>30</sup>



(Fig 10) Un modelo de la interacción del microbioma intestinal con la barrera epitelial intestinal y su contribución a las enfermedades metabólicas.

Desde arriba: la dieta alta en grasas y baja en fibra induce disbiosis intestinal, lo que resulta en concentraciones aberrantes de metabolitos que alteran la integridad de la unión estrecha mediada por GLP-2. Esta pérdida de integridad hace que el epitelio intestinal sea más permisivo con el lipopolisacárido microbiano (LPS), la trimetilamina (TMA) y otros metabolitos que ingresan a la circulación y contribuyen a la inflamación crónica del hígado y el tejido adiposo que se asocia con el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, la resistencia a la insulina y otras condiciones asociadas con el síndrome metabólico.<sup>30</sup>

Con la occidentalización generalizada de los patrones de dieta y estilos de vida, la aparición del síndrome metabólico se ha convertido en un fenómeno mundial en todas las edades. La patogenia del SM está relacionada con una variedad de factores, como la resistencia a la insulina, la inflamación crónica, la disfunción autónoma y el estrés oxidativo. En los últimos años, se ha encontrado que el trastorno de la microbiota intestinal también es un factor de riesgo para su desarrollo.<sup>31</sup>



(Fig 11) Descripción general de las interacciones entre la microbiota y el huésped, que pueden provocar cambios metabólicos y enfermedades. Enfermedad cardiovascular CVD, lipoproteína de alta densidad HDL, trimetilamina-N-óxido de TMAO, diabetes tipo 2 de diabetes tipo 2, lipoproteína de muy baja densidad VLDL. <sup>32</sup>

#### **4. Justificación**

En la actualidad siete de las diez principales causas de muerte son enfermedades no transmisibles según las estadísticas sanitarias mundiales 2019 de la OMS; lo que constituye un aumento con respecto al 2000, año en el que las enfermedades no transmisibles eran cuatro de las diez principales causas de muerte.

Se estima que alrededor del 20-25 por ciento de la población adulta mundial tiene síndrome metabólico (SM), y las personas con la afección tienen el doble de probabilidades de morir y el triple de probabilidades de sufrir un ataque cardíaco o accidente cerebrovascular en comparación con las personas sin el síndrome. La prevalencia de SM ha aumentado sustancialmente en las últimas dos décadas, particularmente en países donde ha habido un aumento en la ingesta de calorías y niveles decrecientes de actividad física. Los componentes del SM, como la obesidad, la dislipidemia, la intolerancia a la glucosa y la hipertensión, están asociados con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2.

La prevalencia de exceso de peso en adultos de nuestro país fue de 67,9 %, según datos de la última encuesta nacional de nutrición y salud (Ennys 2), publicada en Septiembre 2019. La epidemia de sobrepeso y obesidad es la forma más frecuente de malnutrición y se confirma que continúa aumentando sostenidamente en Argentina. A su vez, la cuarta encuesta nacional de factores de riesgo publicada en octubre 2019 arrojó datos como:

- 46,6 por ciento de la población es hipertensa.
- El 30,7% de los individuos registró colesterol elevado (mayor o igual a 200 mg/dl) en la fase de mediciones bioquímicas.
- La actividad física baja aumentó de 54,7% a 64,9% en los adultos desde la última encuesta en 2005.

Cada uno de los componentes mencionados anteriormente, así como la suma de los mismos; se relaciona con el desarrollo del síndrome metabólico y como consecuencia con el aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular, causa número 1 de mortalidad a nivel mundial.

Las cifras son alarmantes y resulta indispensables poner atención en los recursos disponibles e investigaciones que brinden nuevas herramientas para

la prevención y educación tanto alimentaria como de cambio de hábitos para combatir esta epidemia de enfermedades no transmisibles.

La microbiota está fuertemente involucrada tanto en la regulación de las vías metabólicas fisiológicas como en los mecanismos patológicos por los cuales ocurren todas las enfermedades metabólicas. Actualmente, las estrategias terapéuticas para modular la composición de la microbiota son pocas y de relativa efectividad. Hay estudios en curso para construir estrategias terapéuticas futuras en el contexto de una medicina de precisión microbiológica basada en una modificación genética directa del microbioma. De esta forma, será posible modular la microbiota y obtener una composición de microbiota personalizada para prevenir o tratar las enfermedades metabólicas y el aumento del riesgo cardiovascular asociado.<sup>2</sup>

Es por eso que esta revisión actualizada acerca del tipo de microbiota en presencia de síndrome metabólico así como su tratamiento y prevención a través de la modulación de la microbiota intestinal aportaría un nuevo escenario de intervención con gran potencial; que resultaría de gran utilidad en presencia de SM, ya que se presenta como una herramienta útil para evaluar y anticiparse al riesgo cardiovascular y diabetes mediante un abordaje práctico, que ayude al profesional de la salud en el seguimiento y control del paciente.

## **5. Objetivos**

### Objetivo General

- Analizar el perfil de la microbiota en adultos que presentan síndrome metabólico así como su modulación a través de la intervención de la dieta para su tratamiento y/o prevención.

### Objetivos Específicos

- Examinar los trabajos disponibles en adultos sobre la relación entre microbiota y la presencia de síndrome metabólico o alguna de sus características.
- Evaluar los estudios disponibles sobre la intervención dietética como herramienta terapéutica para la modulación de la microbiota en presencia de síndrome metabólico o alguna de sus características.

## **6. Metodología.**

Se consideraron elegibles las investigaciones publicadas en el periodo comprendido entre los años 2015 y 2020. De las 67 investigaciones identificadas por los términos de búsqueda, 24 fueron elegidas para conformar el presente trabajo. Los motores de búsqueda de información fueron: PubMed (National Library of Medicine, Estados Unidos), LILACS (Literatura Latinoamericana de Información en Ciencias de la Salud) y SCIELO (Scientific Electronic Library Online).

Se utilizaron los descriptores: microbiota, microbioma, síndrome metabólico, hipertensión, resistencia a la insulina, dislipemia, diabetes tipo 2, modulación de microbiota y dieta como sus respectivas traducciones al idioma inglés.

Se excluyeron las investigaciones realizadas en animales, embarazadas, niños y/o adolescente así como las que incluían intervenciones terapéuticas alternativas a la dieta para la modulación de la microbiota, como el trasplante fecal y/o el tratamiento con probióticos artificiales, que no sean inherentes a los alimentos.

De las investigaciones identificadas por los términos de búsqueda, las que fueron elegidas para conformar el presente trabajo se analizaron: diferentes intervenciones dietéticas, el patrón de microbiota en presencia de alguna característica del síndrome metabólico, las modificaciones en el microbioma inducidas por la intervención dietética y los beneficios de la modulación de la microbiota en la manipulación de valores bioquímicos claves en presencia de SM.

## 7. Desarrollo

### - Objetivo 1:

*Examinar los trabajos disponibles en adultos sobre la relación entre microbiota y la presencia de síndrome metabólico o alguna de sus características.*

La evidencia clínica y experimental actual muestra que la microbiota intestinal es uno de los factores patógenos más importantes en el síndrome metabólico. El SM en sí es un fenotipo causado por la interacción de factores intrínsecos del huésped, como la genética y el microbioma intestinal, y factores extrínsecos como la dieta y el estilo de vida. El SM en la gran mayoría de los casos se acompaña de un desequilibrio de la microbiota intestinal, que induce una respuesta inflamatoria de bajo grado en el cuerpo al destruir la barrera intestinal, produciendo resistencia a la insulina a través de metabolitos que afectan el metabolismo del huésped y la liberación de hormonas, formando un círculo vicioso que promueve el progreso continuo de la enfermedad. Por lo tanto, la microbiota intestinal puede ser un objetivo potencial para su tratamiento.<sup>24</sup>

Los estudios presentados en esta revisión demuestran que las interacciones de ciertos miembros de la comunidad de la microbiota intestinal pueden procesar señales externas de una manera que contribuye a la inflamación crónica de bajo grado, obesidad, hiperglucemia, hipertensión y/o dislipidemia.

AUTOR/es, PAIS, AÑO.	TIPO DE ESTUDIO	N	PRINCIPALES HALAZGOS	Ref
K. Lippert, L. Kedenko, L. Antonielli, I. Kedenko, C. Gemeier, M. Leitner, A. Kautzky-Willer, B. Paulweber	Estudio piloto . Explora relaciones huésped-microbiota en hombres y mujeres con SM.	20 personas (nueve hombres y once mujeres) de entre 58 y 71 años con diferentes tipos de trastornos del	- Se encontró una mayor prevalencia de Erysipelotrichaceae y Lachnospiraceae asociada con trastornos metabólicos, y los géneros Holdemania y Blautia se correlacionaron con indicadores clínicos de alteración del metabolismo de lípidos y glucosa.	33

<p>and E. Hackl. Marzo, 2017. Austria.</p>		<p>metabolismo de la glucosa.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Los datos sugieren que la asociación de Lachnospiraceae con trastorno metabólico puede ser más fuerte en mujeres que en hombres.</li> <li>- Los Bacteroidetes y los grupos en ellos, por el contrario, mostraron relaciones inversas con los parámetros de la enfermedad metabólica y se encontraron relativamente enriquecidos en los participantes no diagnosticados con síndrome metabólico u obesidad. Además, la prevalencia de miembros específicos de Clostridia y Rikenellaceae también apuntaba hacia un estado metabólico más saludable.</li> </ul>	
<p>Gabriela Precup and Dan-Cristian Vodnar Junio, 2019. Reino Unido</p>	<p>Revisión.</p>	<p>85 publicaciones.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudios han relacionado los niveles altos de Prevotella con la obesidad y se asociaron significativamente con el IMC, la resistencia a la insulina en personas no diabéticas, la hipertensión y la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD).</li> <li>- Sujetos con una mayor circunferencia de la cintura y una alta proporción de Prevotella / Bacteroides podrían perder grasa corporal más fácilmente con dietas ricas en fibra y granos integrales que los sujetos con una baja proporción de Prevotella / Bacteroides.</li> <li>- Una disbiosis rica en Prevotella finalmente se asoció con una patología del hígado.</li> <li>- Se demostró que las especies de Prevotella están asociadas positivamente con la producción de propionato, que tiene un papel importante en la prevención del aumento de peso al reducir el colesterol sérico y la lipogénesis hepática.</li> <li>- Estudios han relacionado el aumento de la abundancia de Prevotella y cepas específicas con trastornos inflamatorios, lo que sugiere que al menos algunas cepas exhiben propiedades patobióticas.</li> </ul>	<p>34</p>
<p>Emmanuel Amabebe,</p>	<p>Revisión.</p>	<p>50 publicaciones.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La predisposición al aumento de grasa corporal u obesidad estaría</li> </ul>	<p>35</p>

<p>Faith O. Robert , Tarimoboere Agbalalah, Ebiowei S. F. Orubu</p> <p>Febrero, 2020. Reino Unido</p>			<p>determinada por la relación Firmicutes: Bacteroidetes (F: B). La microbiota obesa exhibe una relación F: B significativamente elevada en comparación con la microbiota intestinal magra con preponderancia de Bacteroidetes (hasta un 50% más) incluso cuando el consumo de alimentos / energía entre los grupos es similar.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Las personas obesas han mostrado hasta un 90% menos de Bacteroidetes y más Firmicutes que las personas delgadas.</li> <li>- La composición de Bacteroidetes en la microbiota obesa aumenta, mientras que Firmicutes se reduce con la correspondiente pérdida de peso al disminuir el consumo de dietas altas en grasas / carbohidratos.</li> <li>- Se sugiere una función obesogénica asociada con un aumento de Firmicutes y una función anti-obesogénica de Bacteroidetes.</li> </ul>	
<p>Annick V. Hartstra, Kristien E.C. Bouter, Fredrik Bačkhed, and Max Nieuwdorp</p> <p>Julio, 2015. EEUU.</p>	<p>Revisión.</p>	<p>80 publicaciones</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La obesidad se asocia con cambios en la composición de la microbiota intestinal y el microbioma obeso parece ser más eficiente en la recolección de energía de la dieta.</li> <li>- El trasplante de microbiota fecal (TMF) de donante masculino magro en hombres con síndrome metabólico resultó en una mejora significativa en la sensibilidad a la insulina junto con una mayor diversidad microbiana intestinal, incluido un aumento marcado en las cepas bacterianas productoras de butirato.</li> <li>- Se encontró disminución de las bacterias productoras de butirato: Roseburia y Faecalibacterium prauznitzii, en la microbiota intestinal de pacientes con DM2 en comparación con sujetos sanos.</li> <li>- Se demostraron que aumentos en las concentraciones fecales de Lactobacillus gasseri y Streptococcus mutans (ambos habitantes del intestino proximal), así como de Escherichia coli, son un</li> </ul>	<p>36</p>

			factor predictivo del desarrollo de resistencia a la insulina en mujeres caucásicas obesas posmenopáusicas en Suecia.	
Alexander Koliada <sup>1</sup> , Ganna Syzenko, Vladislav Moseiko, Liudmyla Budovska, Kostiantyn Puchkov, Vyacheslav Perederiy, Yuriy Gavalko, Andriy Dorofeyev, Maryana Romanenko, Sergiy Tkach, Lyudmila Sineok, Oleh Lushchak and Alexander Vaiserman,  2017, Ucrania.	Estudio metagenómico exploratorio.	61 individuos adultos de nacionalidad Ukrania.	<p>- El contenido de Firmicutes se incrementó gradualmente mientras que el contenido de Bacteroidetes disminuyó con el aumento del índice de masa corporal (IMC).</p> <p>- La relación F / B también aumentó con el aumento del IMC.</p> <p>- Se encontró que los niveles más altos de glucosa en sangre se asociaron negativamente con la proporción relativa de Bacteroides en el intestino de las personas mayores.</p>	37
Chika Kasai, Kazushi Sugimoto, Isao Moritani, Junichiro Tanaka, Yumi Oya, Hidekazu Inoue, Masahiko Tameda, Katsuya Shiraki, Masaaki Ito, Yoshiyuki Takei and Kojiro Takase .  2015, Japon.	Estudio exploratorio.	23 sujetos no obesos (índice de masa corporal [IMC] <20 kg / m <sup>2</sup> ) y 33 sujetos obesos (IMC ≥25 kg / m <sup>2</sup> ).	<p>- Análisis mostró un número significativamente reducido de Bacteroidetes y una relación Firmicutes / Bacteroidetes más alta en sujetos obesos en comparación con sujetos no obesos.</p> <p>- Los sujetos obesos y no obesos tuvieron diferentes composiciones de microbiota intestinal y que ciertas especies bacterianas se asociaron significativamente con cada grupo (obesos: <i>Blautiarogenotrophica</i>, <i>Coprococcus catus</i>, <i>Eubacterium ventriosum</i>, <i>Ruminococcus bromii</i>, <i>Ruminococcus obeum</i>; no obesos: <i>Bacteroides faecichinchillae</i>, <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>, <i>Blautia wexlerae</i>, <i>Clostridium bolteae</i>, <i>Flavonifractor plautii</i>).</p>	38

<p>Chyntia Olivia Maurine Jasirwa, Akhmadu Muradi, Irsan Hasan, Marcellus Simadibrataa nd Ikhwan Rinald.</p> <p>Agosto 2020.</p> <p>Indonesia.</p>	<p>Estudio Transversal</p>	<p>37 pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad de hígado graso no alcohólico fue más común en pacientes con síndrome metabólico.</li> <li>- Firmicutes, Bacteroidetes y Proteobacteria fueron los filos predominantes.</li> <li>- La diversidad de la microbiota gastrointestinal se redujo significativamente en pacientes con hígado graso no alcohólico, niveles altos de triglicéridos y obesidad central.</li> <li>- La relación Firmicutes / Bacteroidetes se correlacionó con esteatosis y obesidad.</li> </ul>	<p>39</p>
<p>Tao Yang Monica M. Santisteban, Vermali Rodriguez, Eric Li, Niousha Ahmari6, Jessica Marulanda Carvajal, Mojgan Zadeh, Minghao Gong Yanfei Qi, Jasenka Zubcevic, Bikash Sahay, Carl J. Pepine, Mohan K. Raizada, and Mansour Mohamadza deh</p> <p>Junio 2015,</p> <p>EEUU</p>	<p>Pequeño estudio de cohort.</p>	<p>Pequeña cohorte.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminución en la riqueza microbiana y marcados incrementos en la relación F / B en los participantes con HTA, lo que implica la existencia de disbiosis intestinal en la HTA.</li> <li>- Disbiosis se asoció con una disminución de las bacterias productoras de acetato y butirato y un aumento de la población bacteriana productora de lactato.</li> <li>- Se confirmó la disbiosis de la microbiota intestinal en una pequeña cohorte de pacientes con HTA humana.</li> </ul>	<p>40</p>
<p>Sandrine Louis, Rewati-Mukund Tappu, Antje Damms-Machado,</p>	<p>Estudio longitudinal: Durante dos años, se evaluaron los parámetros</p>	<p>16 pacientes adultos, que siguieron un programa de pérdida de peso de 52 semanas que</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La relación Firmicutes / Bacteroidetes fue mayor en los sujetos obesos con síndrome metabólico que en los "obesos sanos".</li> <li>- Los participantes, que lograron</li> </ul>	<p>41</p>

<p>Daniel H. Huson, Stephan C. Bischoff,  Febrero 2016,  Alemania.</p>	<p>antropométricos y metabólicos y se analizó funcional y taxonómicamente la microbiota de las muestras de heces .</p>	<p>incluía una dieta baja en calorías, ejercicio y terapia conductual, de acuerdo con su curso de pérdida de peso.</p>	<p>perder peso de manera constante durante los dos años, tenían al inicio una microbiota enriquecida en Alis-tipes, Pseudoflavonifractor y enzimas del vía de fosforilación oxidativa en comparación con los pacientes que tuvieron menos éxito en la reducción de peso.</p>	
<p>Jing Li, Fangqing Zhao, Yidan Wang, Junru Chen, Jie Tao, Gang Tian, Shouling Wu, Wenbin Liu, Qinghua Cui, Bin Geng, Weili Zhang, Ryan Weldon, Kelda Auguste, Lei Yang, Xiaoyan Liu, Li Chen, Xinchun Yang, Baoli Zhu and Jun Cai.  Febrero 2017, China.</p>	<p>Estudio de cohorte.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 41 sujetos de control sanos.</li> <li>- 56 sujetos con pre-hipertensión.</li> <li>- 99 individuos con hipertensión primaria.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En comparación con los controles sanos, se encontró una riqueza y diversidad microbiana drásticamente disminuida.</li> <li>- Enterotipo intestinal dominado por Prevotella, una composición metagenómica distinta con bacterias reducidas asociadas con el estado saludable y el crecimiento excesivo de bacterias como Prevotella y Klebsiella, y función microbiana relacionada con la enfermedad en ambos pre -poblaciones hipertensas e hipertensas.</li> <li>- La característica del microbioma en el grupo de prehipertensión fue bastante similar a la del grupo de hipertensión.</li> <li>- Mediante el trasplante fecal de donantes humanos hipertensos a ratones libres de gérmenes, se observó que la presión arterial elevada era transferible a través de la microbiota y se demostró la influencia directa de la microbiota intestinal en la presión arterial del huésped.</li> </ul>	<p>42</p>
<p>Manoj Gurung, Zhipeng Li, Hannah You, Richard Rodrigues, Donald B Jump, Andrey Morgun, Natalia</p>	<p>Revisión.</p>	<p>42 estudios en humanos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Los géneros de Bifidobacterium, Bacteroides, Faecalibacterium, Akkermansia y Roseburia se asociaron negativamente con la DM2, mientras que los géneros de Ruminococcus, Fusobacterium y Blautia se asociaron positivamente con la DM2.</li> <li>- Bifidobacterium parece ser el género con el apoyo más consistente</li> </ul>	<p>43</p>

<p>Shulzhenko</p> <p>Noviembre 2029, EE.UU.</p>			<p>de la literatura que contiene microbios potencialmente protectores contra la diabetes tipo 2</p>	
<p>Louise Brunkwall, Marju Orho-Melander . Abril 2017, Suecia.</p>	<p>Revisión.</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudios demuestran que individuos con diabetes tipo 2 que no fueron tratados con metformina tenían menos bacterias de géneros conocidos por producir butirato en comparación con los participantes de control sin diabetes.</li> <li>- El aumento en las especies de Lactobacillus entre los individuos con diabetes tipo 2 sería el resultado del tratamiento con metformina .</li> <li>- Los individuos tratados con metformina tenían una mayor abundancia de especies de Escherichia en el intestino, lo que se sugiere que contribuye potencialmente a los efectos gastrointestinales adversos de la metformina.</li> <li>- A. muciniphila está disminuida en individuos con prediabetes (tolerancia alterada a la glucosa y / o glucosa en ayunas alterada) y diabetes tipo 2 recién diagnosticada, y se sugiere que la baja abundancia de esta bacteria podría ser un biomarcador de intolerancia a la glucosa .</li> <li>- Se observó una disminución de A. muciniphila antes de la aparición de la diabetes tipo 2 en gemelos , mientras que la alta abundancia se asoció con un estado metabólico más saludable en humanos con sobrepeso / obesidad, así como con mayores mejoras en la homeostasis de la glucosa. y composición corporal después de la restricción energética.</li> </ul>	<p>44</p>

La identificación de las funciones críticas de los principales componentes de la microbiota intestinal en los trastornos metabólicos tiene importantes implicaciones traslacionales con respecto a la prevención y el tratamiento de

las enfermedades metabólicas mediante la prevención o reversión de la disbiosis y el control de los factores agravantes de la dieta y el estilo de vida, especialmente en grupos de población sensibles.<sup>33</sup>

Los estudios presentados plantean una perspectiva correlativa del papel de las comunidades microbianas intestinales en diversas etiologías de enfermedades del deterioro metabólico.

Repasando los artículos seleccionados en la revisión podemos destacar que el género *Prevotella* pueden presentar diferentes propiedades debido a una alta diversidad genética dentro y entre especies. Estas discrepancias en diferentes estudios pueden deberse a la compleja interrelación de las enfermedades, y se necesitan investigaciones adicionales de los mecanismos inmunitarios en las enfermedades metabólicas en humanos.<sup>34</sup>

Los datos obtenidos en el estudio de la población Ucraniana indican que las personas obesas en la población adulta tienen un nivel significativamente más alto de Firmicutes y un nivel más bajo de Bacteroidetes en comparación con los adultos delgados y de peso normal. Estos hallazgos de la población de Ucrania son consistentes con los hallazgos de otras poblaciones.<sup>37</sup>

Los resultados del estudio en la población japonesa muestran que la microbiota intestinal difiere entre individuos obesos y no obesos. Sin embargo, si las alteraciones en la composición microbiana intestinal son la causa o la secuela de la obesidad sigue siendo una cuestión abierta para la investigación. Sería necesario realizar más estudios para dilucidar el papel exacto de la microbiota intestinal en el desarrollo de enfermedades relacionadas con el estilo de vida, como la obesidad y la diabetes.<sup>38</sup>

Otro estudio que incluye población indonesia, aunque presenta limitaciones por el pequeño tamaño de muestra; se plantea como el primer estudio en Indonesia que analiza minuciosamente la microbiota en pacientes con hígado graso no alcohólico y trata de determinar la correlación de cada microbiota con la fibrosis y la esteatosis; arribando a una fuerte correlación positiva entre la relación Firmicutes / Bacteroidetes y la esteatosis en el grupo de obesos.<sup>39</sup>

Entre los estudios seleccionados para la revisión, también se incluyeron ensayos clínicos, dentro de los cuales las observaciones realizadas hasta el momento respaldan la propuesta general de una disbiosis microbiana vinculada a la HTA.<sup>40</sup> Al mismo tiempo, existen hallazgos que plantean la

posibilidad de que la inflamación de bajo grado y el aumento de bacterias gramnegativas, especialmente *Prevotella* y *Klebsiella*, son probablemente responsables de la patología de la hipertensión arterial.<sup>42</sup>

Con respecto a las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, que en general terminan confluyendo en el desarrollo de diabetes tipo 2 (DM2); la gran mayoría de los estudios revelaron que los géneros de *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia* y *Roseburia* se asociaron negativamente con la DM2, mientras que los géneros de *Ruminococcus*, *Fusobacterium* y *Blautia* se asociaron positivamente con la DM2; siendo *Bifidobacterium* el género con el apoyo más consistente de la literatura que contiene microbios potencialmente protectores contra la diabetes tipo 2.<sup>43</sup> El potencial metabólico del tracto gastrointestinal y su microbiota se reconoce cada vez más como objetivos prometedores para mejorar el control glucémico y tratar la diabetes tipo 2. Es importante destacar que los datos recientes han demostrado que los efectos hipoglucemiantes de la metformina estarían mediados por cambios en la composición y función de la microbiota intestinal.<sup>44</sup>

Dos grandes denominadores comunes se vislumbran en la gran mayoría de las investigaciones que analizan las diferentes comorbilidades del síndrome metabólico: en primer lugar que todas se asocian con un aumento de la relación Firmicutes / Bacteroidetes y una capacidad reducida para degradar carbohidratos a ácidos grasos de cadena corta, que se relacionan con el grado de disfunción metabólica del organismo huésped y en segundo lugar una pérdida de diversidad y riqueza de su microbiota frente a la comparación con la de individuos sanos.

Aunque la caracterización de una microbiota "sana" se encuentra en sus etapas iniciales, la evidencia creciente sugiere que los cambios en la proporción de las comunidades microbianas Firmicutes (F) y Bacteroidetes (B), conocida como la proporción F / B, pueden potencialmente usarse como un biomarcador para condiciones patológicas.<sup>40</sup> De todas formas, otro gran planteo en común a todas las investigaciones analizadas es que se necesitan más estudios que tengan en cuenta los factores cofundadores, incluida la geografía, la edad, el sexo, el estado hormonal, la genética del huésped y la

dieta, que pueden afectar potencialmente la composición de la microbiota intestinal para evaluar la alteración del cociente F / B en obesidad y SM.

También, resulta importante destacar que para avanzar hacia una comprensión más completa, este conocimiento debe complementarse con un análisis funcional de la microbiota intestinal en estados de salud y enfermedad metabólica considerando múltiples grupos de población. En los estudios presentados, se han vislumbrado algunas relaciones intestino-microbiota específicas, que en algunos casos se observaron predominantemente con participantes masculinos o femeninos de los estudio. Estos hallazgos deben evaluarse mediante el estudio de cohortes más grandes y con mayor equilibrio de género, y también mediante la inclusión de grupos equilibrados de controles metabólicamente sanos.

**Objetivo 2:**

*Analizar los estudios disponibles sobre la utilización de la dieta como herramienta terapéutica para la modulación de la microbiota en presencia de síndrome metabólico o alguna de sus características.*

Los hábitos alimentarios determinan lo que pueden consumir nuestras bacterias, es la forma en que estamos «alimentando» a nuestras microbiota. La actividad metabólica de las bacterias se define principalmente por su genoma y epigenoma. Las bacterias sacarolíticas son capaces de metabolizar los carbohidratos; este grupo de bacterias incluye algunas miembros de Bacteroides, Bifidobacterium, Lactobacillus, Eubacterium, Propionibacterium, Escherichia, Enterococcus, Peptostreptococcus, Fusobacteria y otros. Las bacterias proteolíticas derivan energía de la fermentación de proteínas y están representados por Streptococcus, Staphylococcus, Proteus, Escherichia y algunas especies de Clostridium, Fusobacteria, Bacillus, Propionibacterium y más. Algunos de ellos son estrictamente proteolíticos, mientras que otros tienen una leve actividad sacarolítica o son participan activamente en la fermentación de carbohidratos.

6

Dado que nuestros hábitos alimentarios son el resultado de una mezcla específica de cantidades de micro y macronutrientes, suministrados de forma

continua e indefinida a nuestro ecosistema intestinal, se consideran de gran utilidad para evaluar su impacto en la microbiota intestinal asociada con la barrera de la mucosa del huésped y la función inmunitaria.<sup>8</sup>

La evidencia demuestra que los factores dietéticos han sido los más implicados en causar defectos metabólicos y también se aceptan como el principal impulsor de la composición de nuestra microbiota intestinal. La sensibilidad del microbioma intestinal no solo a la cantidad de alimento, sino a la composición de la dieta, actuando como biosensores dietéticos para el huésped, hace que sea casi imposible divorciar el papel del microbioma intestinal de las consideraciones sobre cómo las elecciones de alimentos afectan el metabolismo del huésped.

Los estudios de intervenciones dietéticas de esta revisión denotan que la composición de la microbiota intestinal puede alterarse, potencialmente hacia un perfil beneficioso para la salud humana. De hecho, como demuestra la evidencia disponible, la microbiota intestinal, en condiciones de disfunción metabólica, se puede restaurar, al menos parcialmente, mediante el consumo de dietas saludables; es decir que la nutrición puede tener un éxito terapéutico en la corrección de la microbiota intestinal; moderando las respuestas inmunitarias, y la reduciendo la inflamación crónica de bajo grado.

AUTOR/es, PAIS, AÑO.	DESCRIPCIÓN	N	PRINCIPALES HALAZGOS	Ref.
Candela, Elena Biagi, Matteo Soverini, Clarissa Consolandi, Sara Quercia, Marco Severgnini, Clelia Peano, Silvia Turróni, Simone Rampelli, Paolo Pozzilli <sup>3</sup> , Mario Pianesi, Francesco Fallucc Patrizia Brigidi ,  Mayo 2016  Italia.	Dieta macrobiótica Ma-Pi 2 (rica en fibra y sin grasas y proteínas de origen animal y azúcares añadidos) versus dieta de control (energía del 40% -60% de carbohidratos, 10% -20% de proteínas, 30% de grasas y ≥20 g / 1000 kcal de fibra).	56 pacientes con DM2 con sobrepeso u obesidad (28 en cada dieta)	- Ambas dietas modularon la disbiosis del microbioma intestinal aumentando la diversidad de la microbiota intestinal y restaurando una comunidad equilibrada de productores de AGCC que promueven la salud (Faecalibacterium, Roseburia, Lachnospira, Bacteroides y Akkermansia).  -Dieta Ma-Pi 2: evitó el aumento de bacterias proinflamatorias, como Collinsella y Streptococcus.  -Reducción de la glucemia	45

			en ayunas y de la glucemia posprandial en ambos grupos de dietas (mayor en la dieta Ma-Pi 2).	
<p>Carmen Haro, Miguel Montes-Borrego, Oriol A. Rangel Zúñiga, Juan F. Alcalá-Díaz, Francisco Gómez Delgado, Pablo Pérez-Martínez, Javier Delgado-Lista, Gracia M. Quintana-Navarro, Francisco J. Tinahones, Blanca B. Landa, José López-Miranda, Antonio Camargo, and Francisco Pérez-Jiménez,</p> <p>Octubre 2015, España.</p>	<p>Dieta mediterránea versus dieta baja en grasas y alta en carbohidratos complejos.</p>	<p>20 pacientes hombres obesos.</p>	<p>- Ambas dietas ejercen un efecto protector sobre el desarrollo de la diabetes tipo 2 al cambiar la microbiota intestinal.</p> <p>-Dieta baja en grasas y alta en carbohidratos complejos: aumentó el género Prevotella y F. prausnitzii y disminuyó el género Roseburia.</p> <p>- Dieta mediterránea: disminuyó la Prevotella y aumento de P. distasonis y Roseburia y géneros de Oscillospira.</p>	46
<p>Carmen Haroa,b, Sonia García-Carpintero,a,b, Oriol A. Rangel-Zúñiga, Juan F. Alcalá-Díaz, Blanca B. Landac, José C. Clemente,d,e, Pablo Pérez-Martínez, José López-Miranda, Francisco Pérez-Jiménez, Antonio Camargo , Septiembre 2017 España</p>	<p>Dieta mediterránea versus dieta baja en grasas y alta en carbohidratos. ( 2 años)</p>	<p>106 sujetos: -33 obesos con SM -32 obesos sin SM -41 no obesos</p>	<p>- Disbiosis marcada en obesos con SM en comparación con obesos sin SM y no obesos.</p> <p>-La disbiosis se revirtió con el consumo de ambas dietas y no se observaron cambios significativos en la microbiota en obesos sin SM y no obesos.</p> <p>-Ambas dietas disminuyeron los niveles de triacilglicéridos en el grupo de obesos con SM después de 2 años.</p>	47
<p>Carmen Haro, Sonia García-Carpintero, Juan F. Alcalá-Díaz, Francisco Gómez-Delgado, Javier Delgado-Lista, Pablo</p>	<p>Dieta mediterránea versus dieta baja en grasas y alta en carbohidratos.</p>	<p>239 pacientes: - 138 pacientes con SM -101 sujetos sin SM</p>	<p>- La dieta mediterránea restauró parcialmente la población de P. distasonis, B. thetaiotaomicron, F. prausnitzii, B. adolescentis y B. longum en pacientes con Síndrome Metabólico.</p>	48

<p>Perez-Martinez, Oriol A. Rangel Zúñiga, Gracia M. Quintana-Navarro, Blanca B. Landa, José C. Clemente, José López-Miranda, Antonio Camargo, Francisco Pérez-Jimenez Agosto, 2015 España.</p>				
<p>Claudia Vetrani, Johanna Maukonen Lutgarda Bozzetto, Giuseppe Della Pepa, Marilena Vitale, Giuseppina Costabile, Gabriele Riccardi, Angela Albarosa Rivellese Maria Saarela, Giovanni Annuzzi  Enero 2020], Italia.</p>	<p>Dieta isoenergética de 8 semanas:  (a) baja en ácidos grasos de cadena larga omega 3 poliinsaturados (LCn3) y polifenoles (PP)  (b) LCn3 alto;  (c) PP alto  (d) LCn3 y PP altos.</p>	<p>78 personas con una circunferencia de cintura alta y al menos un componente adicional del síndrome metabólico</p>	<p>- PP aumentó significativamente la diversidad microbiana y <i>Clostridium leptum</i> Ruminococcaceae (CLEPT), mientras que redujo <i>Eubacterium rectale</i> and <i>Blautia coccoides</i> group <i>Lachnospiraceae</i> (EREC).  - LCn3 aumentó significativamente el número de bifidobacterias.  - Los cambios en los números de CLEPT se correlacionaron con los cambios en la secreción temprana de insulina.  - Los cambios en los números de <i>Atopobium</i> se correlacionaron con los triglicéridos posprandiales en plasma y VLDL grandes y el colesterol en VLDL grandes.</p>	<p>49</p>
<p>Kjølbæk L, Benítez-Páez A, Gómez Del Pulgar EM, Brahe LK, Liebisch G, Matysik S, Rampelli S, Vermeiren J, Brigidi P, Larsen LH, Astrup A, Sanz Y, Enero 2020,</p>	<p>Ensayo cruzado aleatorio de 12 semanas dividido en dos periodos de tratamiento con oligosacáridos de arabinosilano y ácidos grasos poliinsaturados de 4 semanas</p>	<p>27 personas con sobrepeso y signos de SM .</p>	<p>- La modulación microbiana intestinal por los oligosacáridos arabinosilanos se correlacionó positivamente con la concentración sanguínea de insulina, los marcadores del metabolismo de los lípidos (triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de muy baja densidad, colesterol total y</p>	<p>50</p>

<p>European Society for Clinical Nutrition and Metabolism.</p>	<p>cada uno con un período de lavado también de 4 semanas.</p>		<p>apolipoproteína B) y la función hepática (alanina aminotransferasa) .</p> <p>- No se observaron efectos de los Acidos grasos de cadena corta en la microbiota intestinal.</p>	
<p>Victoria Meslier, Manolo laiola, henrik Munch roager, Francesca De Filippis, hugo roume, Benoit Quinquis, rosalba giacco,ilario Mennella, rosalia Ferracane,nicolas Pons, edoardo Pasolli, angela rivellese, lars Ove Dragsted, Paola Vitaglione, stanislav Dusko ehrlich, Danilo ercolin,</p> <p>Julio 2020,</p> <p>Italia.</p>	<p>Ensayo controlado aleatorio paralelo de 8 semanas.</p>	<p>82 sujetos con sobrepeso y obesidad con una ingesta habitualmente baja de frutas y verduras y un estilo de vida sedentario .</p>	<p>- Cambiar sujetos a una dieta mediterránea mientras se mantiene su ingesta energética redujo su colesterol en sangre y provocó múltiples cambios en su microbioma y metabolismo de glucosa.</p> <p>- La intervención dietética adaptada a la dieta mediterránea podría ser útil para mejorar la sensibilidad a la insulina en individuos que albergan niveles más altos de varias especies de Bacteroides y niveles más bajos de Prevotella sp. y P. copri..</p>	<p>51</p>
<p>Henrik Munch roager, Josef K Vogt, Mette Kristensen, lea Benedicte S Hansen, Sabine ibrügger, rasmus B Mærkedahl, Martin iain Bahl, Mads Vendelbo lind, rikke I nielsen, Hanne Frøkiær, rikke Juul gøbel, rikard landberg, alastair B ross, Susanne Brix, Jesper Holck, anne S Meyer, Morten H Sparholt, anders F christensen, Vera carvalho, Bolette Hartmann, Jens</p>	<p>Ensayo cruzado aleatorizado y controlado .</p>	<p>60 adultos daneses en riesgo de desarrollar síndrome metabólico.</p>	<p>- La ingesta de una dieta rica en cereales integrales se asoció con una reducción de la ingesta energética y el peso corporal y marcadores circulantes de inflamación en adultos con riesgo de desarrollar síndrome metabólico.</p> <p>- En comparación con la dieta de cereales refinados, los cereales integrales La dieta rica no modificó significativamente la composición del microbioma fecal y el potencial metabólico concentraciones plasmáticas en ayunas de ácidos grasos de cadena corta, metabólica de la orina o medidas de integridad intestinal.</p>	<p>52</p>

<p>Juul Holst, Jüri Johannes rumessen, allan linneberg, thomas Sicheritz- Pontén, Marlene D Dalgaard, andreas Blennow, Henrik lauritz Frandsen, Silas Villas- Bôas, Karsten Kristiansen, Henrik Vestergaard, torben Hansen, claus t ekstrøm, christian ritz, Henrik Bjørn nielsen, Oluf Borbye Pedersen, ramneek gupta, lotte lauritzen, tine rask licht.</p> <p>Noviembre 2017,  Dinamarca.</p>				
<p>Martha Guevara- Cruz, MD; Adriana G. Flores-Lopez; Miriam Aguilar- Lopez, Mónica Sánchez-Tapia, Isabel Medina- Vera, Daniel Díaz; Armando R. Tovar; Nimbe Torres.</p> <p>Agosto 2019,  Mexico.</p>	<p>Estudio se dividió en 3 etapas: (1) un estudio transversal. 2) una muestra de sujetos con SM. (3) Estudio de un solo centro, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego .</p>	<p>- Prevalencia de SM en 1065 sujetos de la Ciudad de México, México. (53%).</p> <p>-selección de sujetos que tenían entre 20 y 60 años, con un IMC &gt; 25 y &lt;40 kg / m<sup>2</sup>, y que cumplían con 3 criterios positivos para SM.</p>	<p>- Después de 15 días con una dieta baja en grasas saturadas, hubo una reducción del 24% en los triglicéridos séricos; y después de una intervención en el estilo de vida de 75 días, el SM se redujo en un 44,8%, con una reducción del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, partículas pequeñas de lipoproteínas de baja densidad, intolerancia a la glucosa, lipopolisacárido y aminoácidos de cadena ramificada</p> <p>- Después de la intervención, hubo una disminución en la disbiosis de la microbiota intestinal asociada con una reducción en la relación Prevotella / Bacteroides y un aumento en la</p>	<p>53</p>

			abundancia de Akkermansia muciniphila y Faecalibacterium prausnitzii.	
Bellikci-Koyu E, Sarer-Yurekli BP, Akyon Y, Aydin-Kose F, Karagozlu C, Ozgen AG, Brinkmann A, Nitsche A, Ergunay K, Yilmaz E, Buyuktuncer Z.  Septiembre 2019, Turquía.	Ensayo clínico controlado, aleatorizado y de grupos paralelos	40 sujetos con SM, de entre 18 y 65 años, de la clínica ambulatoria del Departamento de Endocrinología y Metabolismo de la Universidad Ege, Izmir, Turquía.	- La insulina en ayunas y la presión arterial sistólica y diastólica mostraron una disminución significativa por la intervención de kéfir.  - El análisis de la microbiota intestinal mostró que el consumo regular de kéfir resultó en un aumento significativo solo en la abundancia relativa de Actinobacteria.  - No se obtuvo ningún cambio significativo en la abundancia relativa de Bacteroidetes, Proteobacteria o Verrucomicrobia por el consumo de kéfir.	54
Stine Hald, Anne Grethe Schioldan, Mary E. Moore, Anders Dige, Helle Nygaard Lærke, Jørgen Agnholt, Knud Erik Bach Knudsen, Kjeld Hermansen, Maria L. Marco, Søren Gregersen, Jens F. Dahlerup.  Julio 2016, Dinamarca.	Estudio cruzado aleatorio con dos intervenciones de 4 semanas de una dieta enriquecida con arabinoxilano y almidón resistente y una dieta de estilo occidental baja en fibra.	22 sujetos de entre 39 y 75 años con SM.	- La ingesta de arabinoxilano y almidón resistente modificó el microbioma y las composiciones de ácidos grasos de cadena corta, con potenciales efectos beneficiosos sobre la salud del colon y el síndrome metabólico.	55
Nittaya Marungruang, Juscelino Tovar · Inger Björck, Frida Fåk Hållenius.  Noviembre 2017;	Ensayo clínico aleatorizado de grupos paralelos.	47 personas con riesgo cardiometabólico, entre 51 y 72 años y con un IMC de 25 a 33 kg / m2.	- La intervención de 8 semanas con una dieta Multifuncional (incluyo fibras dietéticas de centeno, cebada, avena y bayas) no alteró significativamente la composición de la microbiota intestinal a niveles taxonómicos de género o filo.	56

Suecia.			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mejoró marcadores de riesgo cardiometabólico como colesterol total, presión arterial y glucemia en sujetos adultos con sobrepeso.</li> <li>- Se identificó una mayor abundancia de Prevotella copri en el grupo MFD en comparación con el grupo de control.</li> <li>- Treponema se correlacionó positivamente con la presión arterial.</li> <li>-Faecalibacterium mostró una asociación negativa con la presión arterial.</li> <li>- Bilophila pareció asociarse con un perfil de lípidos en sangre negativo.</li> </ul>	
---------	--	--	--	--

La disbiosis intestinal es uno de los factores que contribuyen a la patogénesis del síndrome metabólico, y la restauración de la flora normal puede proporcionar un enfoque protector potencial en su presencia. Se sabe que los componentes bioactivos de la dieta desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la salud y el bienestar, ya que tienen el potencial de modificar los factores de riesgo de una gran cantidad de trastornos graves. Como lo ponen en evidencia los estudios presentados en esta revisión, la inclusión de diferentes clases de componentes dietéticos funcionales, como fibras dietéticas, prebióticos, ácidos grasos poliinsaturados y polifenoles tienen impactos positivos en la salud humana y pueden ser útiles como tratamientos alternativos para los trastornos de desregulación metabólica, ya que pueden modificar los factores de riesgo asociados a estas patologías. Su ingesta regular en cantidades suficientes ha demostrado ayudar a restaurar la flora intestinal normal, lo que da como resultado una regulación positiva de la señalización de la insulina, las vías metabólicas y las respuestas inmunitarias, y la reducción de la inflamación crónica de bajo grado.

En el caso del estudio que presenta la dieta Dieta macrobiótica Ma-Pi 2 (rica en fibra y sin grasas y proteínas de origen animal y azúcares añadidos),

quedo demostrado que la misma fue eficaz para contrarrestar el aumento de posibles grupos proinflamatorios, como *Collinsella* y *Streptococcus*, mostrando el potencial de revertir la disbiosis proinflamatoria en la DM2 y posiblemente explicando la mayor eficacia para mejorar el control metabólico.<sup>43</sup>

El consumo prolongado de dietas mediterráneas y bajas en grasas y altas en carbohidratos complejos podría ejercer un efecto protector sobre el desarrollo de DM2 por diferentes cambios específicos en la microbiota intestinal, aumentando la abundancia del género *Roseburia* y *F. prausnitzii*, respectivamente.<sup>44</sup>

Los resultados de los estudios analizados sugieren que la ingesta crónica de patrones dietéticos saludables restaura parcialmente la disbiosis del microbioma intestinal en pacientes obesos con enfermedad coronaria, dependiendo del grado de disfunción metabólica.<sup>45</sup> La dieta mediterránea podría ser una herramienta útil para restaurar potencialmente beneficiosos miembros de la microbiota intestinal, aunque la estabilidad de estos cambios en el tiempo todavía queda por evaluar.<sup>46</sup>

Las dietas naturalmente ricas en polifenoles o ácidos grasos de cadena larga omega 3 influyeron en la composición de la microbiota intestinal en individuos con alto riesgo cardiometabólico. Estas modificaciones se asociaron con cambios en el metabolismo de glucosa y lípidos.<sup>47</sup>

La ecología microbiana intestinal tiene un impacto importante en extracción de energía, control de peso y estado inflamatorio. Especialmente los productos finales de la fermentación (AGCC), pero también los componentes de la pared celular, influyen en el metabolismo del huésped al regular las funciones neuronales, hormonales e inmunológicas.

Kjølbaek y col. (2020) investigaron los oligosacáridos de arabinosilano y los ácidos grasos poliinsaturados por sus efectos sobre la microbiota intestinal y los marcadores metabólicos. El análisis resultante de la intervención del oligosacárido arabinosilano reveló un aumento en la abundancia de especies de Bacteroidetes y Firmicutes, incluidas las especies de *Bifidobacteria* (*Bifidobacteria faecale*, *B. stercoris*, *B. dolescentis*), *Eubacterium rectale*, *Eubacterium hallii*, *Faecalibacterium prausnitzii* y *Blautia wexlerae*, mientras que la abundancia relativa de *Clostridium methylpentosum*, *Anaerotruncus*

colihominis y *Erysipelothrix rhusiopathiae* disminuyó. Además, la modulación microbiana intestinal por los oligosacáridos arabinosilanos se correlacionó positivamente con la concentración sanguínea de insulina, los marcadores del metabolismo lipídico (triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de muy baja densidad, colesterol total y apolipoproteína B) y la función hepática (alanina aminotransferasa).<sup>50</sup>

En el estudio que respecta a la adhesión del grupo obeso a una dieta mediterránea (MD), quedo en evidencia que se generaron cambios en el microbioma intestinal que reflejaban adherencia a la dieta y aumento de la riqueza genética en los participantes que redujeron la inflamación sistémica durante la intervención. La intervención de la MD condujo a un aumento de los niveles de *Faecalibacterium prausnitzii* que degrada la fibra y de genes para la degradación microbiana de carbohidratos relacionados con el metabolismo del butirato. A su vez, los cambios en la dieta condujeron a un aumento de las urolitinas urinarias, la degradación de los ácidos biliares fecales y la sensibilidad a la insulina.<sup>51</sup>

Los resultados de este estudio muestran claramente que un cambio en la dieta sin ningún cambio concomitante en la ingesta energética individual, la ingesta de macronutrientes y la actividad física pueden reducir el colesterol en sangre, ya después de 4 semanas, en una población con riesgo cardiometabólico por un estilo de vida poco saludable. Los cambios dietéticos beneficiosos están en línea con una mayor adherencia a la DM e incluyen una reducción de la ingesta de carne y productos de cereales refinados y una mayor ingesta de frutas, verduras, productos de cereales integrales, legumbres y pescado, junto con un consumo diario de frutos secos.

Otro de los estudios presentados dejo en evidencia que en relación con la dieta de granos refinados, la dieta de granos integrales no resultó en cambios significativos en la diversidad de especies bacterianas fecales o en la riqueza de la comunidad microbiana aunque si redujo significativamente la ingesta energética. y peso corporal en adultos con sobrepeso, asi como tambien tuvo efectos beneficiosos sobre los marcadores sanguíneos de inflamación subclínica en adultos con riesgo de desarrollar síndrome metabólico; por lo tanto debería fomentarse una mayor ingesta de

granos integrales en aquellos con riesgo de enfermedades relacionadas con la inflamación para prevenir su desarrollo.

En el estudio llevado a cabo en la Ciudad de México, la prevalencia de SM fue del 53% y cuanto mayor fue el índice de masa corporal, mayor fue la disbiosis de la microbiota intestinal. El estudio pragmático reveló que después de 15 días con una dieta baja en grasas saturadas, hubo una reducción del 24% en los triglicéridos séricos; y después de una intervención en el estilo de vida de 75 días, el SM se redujo en un 44,8%, con una reducción del colesterol, intolerancia a la glucosa, lipopolisacáridos y aminoácidos de cadena ramificada. Al mismo tiempo, el estudio aleatorizado de control-placebo demostró que después de la intervención en el estilo de vida, hubo una disminución en la disbiosis de la microbiota intestinal asociada con una reducción en la relación *Prevotella* / *Bacteroides* y un aumento en la abundancia de *Akkermansia muciniphila* y *Faecalibacterium prausnitzii*.<sup>53</sup>

Con respecto al ensayo clínico en el que se evaluó el consumo regular de kéfir durante 12 semanas de individuos con síndrome metabólico; se pudo observar que el consumo de kéfir podría proporcionar algunas mejoras potenciales, especialmente en el estado glucémico, los indicadores relacionados con la inflamación y la presión arterial; sin embargo, ninguna de estas mejoras podría permanecer significativa en comparación con los cambios provocados por el consumo de leche sin fermentar. Con respecto a la composición de la microbiota, la abundancia relativa de filo de Actinobacteria aumentó en el grupo de kéfir en comparación con la línea de base, aunque también se informó un cambio similar en la leche sin fermentar.

<sup>54</sup> Se necesitan más estudios, especialmente ensayos controlados aleatorios, para aclarar la eficacia del kéfir en la microbiota intestinal y su vínculo con el estado metabólico.

En relación a la intervención dietética cruzada de 4 semanas de personas con SM, se encontró que una dieta rica en arabinosilano y almidón resistente modificó el microbioma intestinal y aumentó la concentración de AGCC fecales en general y los de butirato y acetato en particular en comparación con una dieta baja en fibra.

La dieta de intervención se formuló con una alta concentración de fibra dietética a base de alimentos de cereales enriquecidos con arabinosilano

(AS) y almidón resistente (RS), mientras que la dieta occidental de comparación se basó en granos refinados y una concentración mínima de fibra dietética. AX se obtuvo a partir de centeno integral y salvado de trigo tratado con enzimas, y RS se proporcionó a partir de almidón de papa crudo y almidón de maíz con alto contenido de amilosa. El cambio predominante en la microbiota fecal con la introducción de hidratos de carbono integrales fue el enriquecimiento de miembros de *Bifidobacterium*, género considerado beneficioso para la salud humana, ya que la producción de acetato por *Bifidobacterium* confiere protección contra patógenos gastrointestinales y puede ser consumido por bacterias productoras de butirato en el intestino.<sup>55</sup>

Los resultados de este estudio apoyan la hipótesis de que una ingesta alta de RS y AX es capaz de cambiar la microbiota intestinal y la producción de AGCC en sujetos con síndrome metabólico en contraste con una dieta occidental baja en fibra; además de dejar en evidencia cambios disbióticos observados durante el consumo de una dieta occidental; lo que enfatiza la necesidad de dietas equilibradas, que incluyan fibra dietética de diversas fuentes. Sin embargo, se necesitan estudios de intervención controlados aleatorios a largo plazo para investigar los efectos de la fibra dietética en la microbiota y la producción de AGCC en un entorno más continuo; así como más intentos para comparar los impactos de diferentes fuentes de fibras sobre los factores de riesgo metabólico y la función de la mucosa intestinal.

Con respecto al último estudio de la grilla, que analizó la intervención de una dieta multifuncional (MFD) en individuos con riesgos cardiometabólicos, esta combinó varios alimentos funcionales con capacidad potencial para modular diferentes biomarcadores relacionados con el tono inflamatorio y el riesgo cardiometabólico, que incluyeron:

(a) alimentos ricos en antioxidantes naturales que, además de la acción antiinflamatoria de sus antioxidantes, contienen fenólicos que pueden mejorar la presión arterial y los lípidos en sangre.

(b) ácidos grasos omega-3, especialmente los de cadena larga presentes en el pescado azul, que tienen propiedades antiinflamatorias y reductoras de triglicéridos. Además, la calidad general de la grasa también fue un concepto incluido en el diseño de la dieta; la fuente de ácidos grasos omega-3 fue el pescado azul y el aceite de colza.

c) ingredientes con actividad prebiótica, es decir, polisacáridos sin almidón y almidón resistente en granos de cebada intactos, harina de centeno integral y fibra aislada, es decir, betaglucanos.

(d) Se incluyeron alimentos / comidas de bajo impacto glucémico por su asociación con un riesgo reducido de problemas cardiometabólicos y su capacidad percibida para mejorar el tono inflamatorio en individuos sanos.

e) ingredientes normalizadores del colesterol en sangre: diferentes productos de soja, una margarina enriquecida en ésteres de estanol y almendras secas.<sup>56</sup>

La intervención de 8 semanas con MFD mejoró una variedad de marcadores de riesgo cardiometabólico como colesterol total, presión arterial y glucemia en sujetos adultos con sobrepeso; y aunque no alteró significativamente la abundancia intestinal bacterias, los análisis de correlación de taxones bacterianos con marcadores de riesgo cardiovascular identificaron miembros de la microbiota intestinal que pueden ser objeto de futuras intervenciones dietéticas para mejorar los marcadores de riesgo cardiometabólico.

Como denominador común de los estudios presentados en esta revisión podemos vislumbrar que los cambios en la composición nutricional de la dieta y en el gasto energético pueden conducir a un estado insalubre caracterizado por una baja ingesta de fibras dietéticas y ácidos grasos poliinsaturados y un alto consumo de azúcares, grasas totales, colesterol y carbohidratos refinados, creando una situación alarmante de aumento de la incidencia de factores de riesgo de SM.

La evidencia presentada sugiere que la dieta tradicional mediterránea y otras dietas con bajo consumo de proteína animal y alto consumo de vegetales y fibra estarían asociados con la prevención y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares, incluido un menor riesgo de mortalidad y menor aumento de peso.

Es importante destacar que el conocimiento de los efectos dietéticos específicos es limitado, ya que las combinaciones de alimentos en un patrón alimentario son complejas y las interacciones entre los nutrientes y los comensales intestinales deben sumarse los aspectos del control epigenético.

## **8. Discusión y conclusión**

La microbiota humana alberga un enorme potencial para enfrentar los principales problemas de salud de nuestro tiempo que están estrechamente interconectados con un estilo de vida moderno, la dieta y otras influencias de nuestro medio ambiente. Resulta inminente un enfoque dietético dirigido a la microbiota como un modo terapéutico prometedor en el tratamiento de los trastornos metabólicos. Existe una numerosa cantidad de estudios que han demostrado que podemos modificar cada vez más la salud a través de los alimentos y medir los efectos a través de nuestros microbios o metabolitos. La fibra es un nutriente clave para un microbioma saludable, los efectos adversos sobre el microbioma de los medicamentos y los ingredientes de los alimentos procesados ya no pueden ignorarse.

Los componentes de los alimentos tienen un impacto clave en la microbiota intestinal, influyendo en su composición en términos de riqueza y diversidad. Por un lado, una alta ingesta de proteínas animales, grasas saturadas, azúcares y sal podría estimular el crecimiento de bacterias patógenas en detrimento de las bacterias beneficiosas, lo que generaría alteraciones potenciales de la barrera intestinal. Por otro lado, el consumo de polisacáridos complejos y proteína vegetal estaría asociado con un aumento de la cantidad de bacterias beneficiosas, estimulando la producción de AGCC.

La occidentalización de la dieta, incluidos los aditivos, puede reducir la diversidad microbiana intestinal en términos de phyla y género, lo que conduce a disbiosis, alteración de la función de barrera y permeabilidad y activación anormal de las células inmunitarias, lo que conduce a una alta incidencia de enfermedades crónicas.

Hasta la fecha, la dieta mediterránea sigue siendo la solución más estudiada para modular de manera óptima la diversidad y estabilidad de la microbiota, así como la permeabilidad y actividad regulares de las funciones inmunes del huésped humano.

A la luz de la literatura expuesta, entonces podríamos decir que el consumo regular de componentes dietéticos bioactivos como: fibra soluble e insoluble, ácidos grasos de cadena larga omega 3 y polifenoles, en cantidades adecuadas promueve el crecimiento de bacterias beneficiosas, disminuye la

cascada inflamatoria, regula la inmunidad intestinal, mejora la capacidad digestiva del tracto gastrointestinal, regula al alza las enzimas digestivas y puede mejorar la sensibilidad a la insulina y las vías metabólicas. Sin embargo, la limitada evidencia científica disponible proveniente de estudios en humanos sugiere que los ensayos clínicos más profundos sobre estos agentes en poblaciones humanas son esenciales .

Un creciente cuerpo de evidencia destaca el papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la disbiosis, que a su vez influye en el metabolismo del huésped y los fenotipos de la enfermedad, pero se necesitan más estudios para dilucidar los mecanismos precisos por los cuales los mediadores derivados de la microbiota intestinal inducen trastornos metabólicos y las intervenciones moduladoras ejercen sus efectos beneficiosos en los seres humanos.

A su vez, resulta indispensable remarcar que los hallazgos sobre el papel de la dieta y la microbiota intestinal en el desarrollo del síndrome metabólico pueden no ser generalizables debido a las diferencias entre poblaciones, como la variabilidad genética y los antecedentes dietéticos, así como las diferentes metodologías, los diferentes macro y micronutrientes en dietas, entre otros factores. Por lo tanto, se necesita más investigación para ampliar este conocimiento que pueda allanar el camino para nuevos diagnósticos y terapias basados en la microbiota.

Sería necesario centrarse en grupos de población definidos en múltiples regiones geográficas y explorar los factores de confusión asociados para poder finalmente abrir nuevas formas de utilizar la simbiosis humano-microbiota para mejorar y mantener la salud metabólica.<sup>33</sup>

En conclusión, los efectos modificables de la microbiota intestinal humana sobre el desarrollo del síndrome metabólico hacen de su manipulación un enfoque terapéutico prometedor. El análisis y el mapeo de la composición microbiana individual a nivel metagenómico proporcionaría información sobre objetivos específicos para el tratamiento y contribuiría a intervenciones terapéuticas personalizadas. En particular, la selección de cepas bacterianas intestinales específicas y la mejora de la ecología microbiana intestinal representan un tratamiento de gran potencial para controlar la ingesta energética y reducir la prevalencia de la obesidad y el síndrome metabólico.

Para concluir podríamos plantear que se estaría anticipando el desarrollo de una nueva generación de métodos analíticos que modelarán las relaciones causa-efecto y los objetivos de las intervenciones terapéuticas frente a las enfermedades crónicas no transmisibles, de tipo metabólico que están predominando en la actualidad a nivel mundial.

La microbiota intestinal se presenta como una gran aliada y un nuevo objetivo terapéutico potencial para el tratamiento y prevención del síndrome metabólico, aunque resulta imprescindible reiterar que se necesitan más investigaciones para profundizar la comprensión de su manipulación y su papel en la prevención y el tratamiento del SM.

## 1. Bibliografía

1. Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz, M.C. Elisa Gómez Reyes, Dr. Gonzalo Torres Villalobos. Gastrotrilogía: "Microbiota, obesidad y nutrición". Mexico DF, Clave Editorial, 2014.
2. Mazidi M, Rezaie P, Kengne AP, Mobarhan MG, Ferns GA. Gut microbiome and metabolic syndrome. *ePub Diabetes Metab Syndr*. [Internet]. 2016 Feb. [citado 2021 Feb 9]; 10(2 Suppl 1): S150-7. doi: 10.1016/j.dsx.2016.01.024. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26916014/>.
3. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Rev.Science*. [Internet]. 2009 Dec. [citado 2021 Feb 18] ; 326(5960):1694-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19892944/>.
4. Hillman ET, Lu H, Yao T, Nakatsu CH. Microbial Ecology along the Gastrointestinal Tract. *Microbes Environ*. [Internet]. 2017 Dec . [citado 2021 Marzo 1]; 32(4): 300-313. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29129876/>.
5. Mark Lyte; John F. Crya *Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease*. Volume 817; Springer, New York; 2014.
6. Calabrese CM, Valentini A, Calabrese G. Gut Microbiota and Type 1 Diabetes Mellitus: The Effect of Mediterranean Diet. *Front Nutr*. [Internet]. 2021 Jan. [citado 2021 Marzo 10]; 7:612773. doi: 10.3389/fnut.2020.612773. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33521039/>.
7. Kashtanova Daria A, Popenko A , Tkacheva O, Tyakht A, Alexeev D Boytsov S. Association between the gut microbiota and diet: Fetal life, early childhood, and further life. *Nutrition*, Volume 32. [Internet]. 2015 Dic. [citado 2021 Marzo 10]; Issue 6,Pages 620-627. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900715005341?via%3Dihub>.
8. Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat Med*. [Internet]. 2016 Jul. [citado 2021 Marzo 12]; 22(7):713-22. doi: 10.1038/nm.4142. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27387886/>.
9. Cresci GA, Bawden E. Gut Microbiome: What We Do and Don't Know. *Nutr Clin Pract*. [Internet]. 2015 Dec. [Citado: 2021 Marzo 11]; (6): 734-46. doi: 10.1177/0884533615609899. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26449893/>.
10. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Lopetuso LR, Scaldaferri F, Pulcini G, Miggiano GAD, Gasbarrini A, Mele MC. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients*. [Internet]. 2019 Octubre. [Citado: 2021 Marzo 12]; 11(10): 2393.
11. Mudgil, D.; Barak, S. Composition, properties and health benefits of indigestible carbohydrate polymers as dietary fiber: A review. *J. Biol. Macromol*. [Internet]. 2013 Oct.

[Citado: 2021 Marzo 16 ]; Volume 61, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2013.06.044>.  
Disponibile en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813013003723>

**12.** Galanakis, C. (Ed.) *Dietary Fiber: Properties, Recovery, and Applications*, 1st ed.; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2019.

**13.** Levy M, Thaiss CA, Elinav E. Metabolites: messengers between the microbiota and the immune system. *Genes Dev.* [Internet]. 2016 Jul. [Citado: 2021 Marzo 20]; 15; 30(14): 1589-97. doi: 10.1101/gad.284091.116. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27474437/>.

**14.** Blaut M. Gut microbiota and energy balance: role in obesity. *Proceedings of the Nutrition Society*; Cambridge University Press; [Internet]. 2014 Dic. 2015. [Citado: 2021 Marzo 20]; 74 (3):227–34. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/journals/proceedings-of-the-nutrition-society/article/gut-microbiota-and-energy-balance-role-in-obesity/7D68A28E4810FE35ED5EB6A5C812C203>

**15.** Maukonen J, Saarela M. Human gut microbiota: does diet matter? *Proc Nutr Soc.* [Internet]. 2015 Feb. [Citado: 2021 Marzo 29] 74(1):23-36. doi: 10.1017/S0029665114000688. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25156389/>.

**16.** Scott KP, Gratz SW, Sheridan PO, Flint HJ, Duncan SH. The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacological Research.* [Internet]. 2013 Mar. [Citado: 2021 Abril 5]. Volume 69, Pages 52-60. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661812002071?via%3Dihub#fig0020>.

**17.** David L, Maurice C, Carmody R. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 505. [Internet]. 2013 Dic. [Citado: 2021 Abril 10]; 559–563. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature12820>

**18.** Singh R.K, Chang, HW, Yan, D. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med.* [Internet]. 2017 Abril. [Citado: 2021 Abril 10]; 15, 73. Disponible en: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-017-1175-y#citeas>.

**19.** Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Lisa Nessel, Li H, Bushman FD, Lewis JD. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science* 07. [Internet]. 2011 Oct. [Citado: 2021 Abril 15]. Vol. 334, Issue 6052, pp.105-108. DOI: 10.1126/science.1208344. Disponible en : <https://science.sciencemag.org/content/334/6052/105/tab-pdf> .

**20.** Lecomte V, Kaakoush NO, Maloney CA, Raipuria M, Huinao KD, Mitchell HM. Changes in gut microbiota in rats fed a high fat diet correlate with obesity-associated metabolic parameters. *PLoS ONE.* [Internet]. 2015 Abr. [Citado: 2021 Abril 20]. 10:e0126931. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0126931>.

**21.** Caesar R, Tremaroli V, Kovatcheva-Datchary P, Cani PD, Bäckhed F. Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR

signaling. *Cell Metab.* [Internet]. 2015 Agos. [Citado: 2021 Abril 20]; 22:658–68. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550413115003897>.

**22.** Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics. *Journal of clinical gastroenterology.* [Internet]. 2012 Jul. [Citado: 2021 Abril 20]. 46(6): 468-81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22688142/>.

**23.** Ng SC, Hart AL, Kamm MA, Stagg AJ, Knight SC. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflammatory bowel diseases.* [Internet]. 2009 Feb. [Citado: 2021 Abril 25]. 15(2): 300-10. PMID: 18626975. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18626975/>.

**24.** Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis.* [Internet]. 2014 Ene. [Citado: 2021 Abril 25]. 20(1): 21-35. doi: 10.1097/01.MIB.0000437495.30052.be. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24280877/>.

**25.** Gareau MG, Sherman PM, Walker WA. Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology.* [Internet]. 2010. Sep. [Citado: 2021 Abril 25]; 7(9): 503-14. PMID: 20664519. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20664519/>.

**26.** Guarner F, Khan AG, Garisch J, et al. Probiotics and prebiotics. *World Gastroenterology Organization Guidelines 2017.* [Internet]. 2017 Feb. [Citado: 2021 Abril 30]; 28 págs. Disponible en: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>.

**27.** Sarafidis PA, Nilsson PM. The metabolic syndrome: a glance at its history. *J Hypertens.* [Internet]. 2006 Abr. [Citado: 2021 Abril 5]. 24(4): 621-6. doi: 10.1097/01.hjh.0000217840.26971.b6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16531786/>.

**28.** Lizaraburu Robles Juan Carlos. Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. *An. Fac. med.* [Internet]. 2013 Oct [citado 2021 Mayo 17] ; 74( 4 ): 315-320. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-55832013000400009&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832013000400009&lng=es).

**29.** Garmendia Lorena Fausto. El síndrome metabólico, ¿artificio o realidad?. *An. Fac. med.* [Internet]. 2020 Mar [citado 2021 Mayo 17] ; 81( 1 ): 92-98. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S102555832020000100092&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102555832020000100092&lng=es). <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v81i1.17787>.

**30.** Dabke K, Hendrick G, Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome. *J Clin Invest.* [Internet]. 2019 Oct. [Citado: 2021 Abril 5] 1; 129 (10): 4050-4057. doi: 10.1172/JCI129194. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31573550/>.

31. Wang, Peng-Xu, Deng, Xin-Ru, Zhang, Chen-Hong, Yuan, Hui-Juan. Gut microbiota and metabolic syndrome. *Chinese Medical Journal*. [Internet]. 2020 Abr. [Citado: 2021 Abril 10]. Volume 133; Issue 7; p 808-816.  
doi: 10.1097/CM9.0000000000000696. Disponible en: [https://journals.lww.com/cmj/Fulltext/2020/04050/Gut\\_microbiota\\_and\\_metabolic\\_syndrome.9.aspx](https://journals.lww.com/cmj/Fulltext/2020/04050/Gut_microbiota_and_metabolic_syndrome.9.aspx).
32. Pascale, A., Marchesi, N., Marelli. Microbiota and metabolic diseases. *Endocrine*. [Internet]. 2018 May. [Citado: 2021 Abril 10]; 61, 357–371. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12020-018-1605-5#citeas>
33. Lippert K, Kedenko L, Antonielli L, Kedenko I, Gemeier C, Leitner M, Kautzky-Willer A, Paulweber B, Hackl E. Gut microbiota dysbiosis associated with glucose metabolism disorders and the metabolic syndrome in older adults. *Benef Microbes*. [Internet]. 2017 Aug. [Citado: 2021 Abril 25]; 24;8(4):545-556. doi: 10.3920/BM2016.0184. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28701081/>.
34. Precup G, Vodnar DC. Gut *Prevotella* as a possible biomarker of diet and its eubiotic versus dysbiotic roles: a comprehensive literature review. *Br J Nutr*. [Internet]. 2019 Jul [Citado: 2021 Abril 25]; 28;122(2):131-140. doi: 10.1017/S0007114519000680. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30924428/>.
35. Amabebe E, Robert FO, Agbalalah T, Orubu ESF. Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. *Br J Nutr*. [Internet]. 2020 May. [Citado: 2021 Mayo 5]; 28;123(10):1127-1137. doi: 10.1017/S0007114520000380. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32008579/>.
36. Hartstra AV, Bouter KE, Bäckhed F, Nieuwdorp M. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. [Internet]. 2015 Ene. [Citado: 2021 Mayo 16]; 38(1): 1 59-65. doi: 10.2337/dc14-0769. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25538312/>.
37. Koliada A, Syzenko G, Moseiko V, Budovska L, Puchkov K, Perederiy V, Gavalko Y, Dorofeyev A, Romanenko M, Tkach S, Sineok L, Lushchak O, Vaiserman A. Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. *BMC Microbiol*. [Internet]. 2017 May. [Citado: 2021 Mayo 19]. 22; 17(1): 120. doi: 10.1186/s12866-017-1027. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28532414/>.
38. Kasai C, Sugimoto K, Moritani I, Tanaka J, Oya Y, Inoue H, Tameda M, Shiraki K, Ito M, Takei Y, Takase K. Comparison of the gut microbiota composition between obese and non-obese individuals in a Japanese population, as analyzed by terminal restriction fragment length polymorphism and next-generation sequencing. *BMC Gastroenterol*. [Internet]. 2015 Ago. [Citado: 2021 Mayo 19]. 11; 15:100. doi: 10.1186/s12876-015-0330-2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26261039/>.
39. Jasirwan Com, Muradi A, Hasan I, Simadibrata M, Rinaldi I. Correlation of gut Firmicutes/Bacteroidetes ratio with fibrosis and steatosis stratified by body mass index in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Biosci Microbiota Food Health*. [Internet]. 2020

Sept. [Citado: 2021 Mayo 19]. 40(1): 50-58. doi: 10.12938/bmfh.2020-046. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33520569/>.

**40.** Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E, Ahmari N, Carvajal JM, Zadeh M, Gong M, Qi Y, Zubcevic J, Sahay B, Pepine CJ, Raizada MK, Mohamadzadeh M. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension*. [Internet]. 2015 Jun. [Citado: 2021 Mayo 20]; 65(6):1331-40. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25870193/>.

**41.** Louis S, Tappu RM, Damms-Machado A, Huson DH, Bischoff SC. Characterization of the Gut Microbial Community of Obese Patients Following a Weight-Loss Intervention Using Whole Metagenome Shotgun Sequencing. *PLoS One*. [Internet]. 2016 Feb. [Citado: 2021 Mayo 20]; 11(2): e0149564. doi: 10.1371/journal.pone.0149564. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26919743/>.

**42.** Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G, Wu S, Liu W, Cui Q, Geng B, Zhang W, Weldon R, Auguste K, Yang L, Liu X, Chen L, Yang X, Zhu B, Cai J. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*. [Internet]. 2017 Feb. [Citado: 2021 Mayo 20]; 1;5(1):14. doi: 10.1186/s40168-016-0222-x. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28143587/>.

**43.** Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, Shulzhenko N. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*. [Internet]. 2020 Jan. [Citado: 2021 Mayo 25]; 51:102590. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.11.051. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31901868/>.

**44.** Brunkwall L, Orho-Melander M. The gut microbiome as a target for prevention and treatment of hyperglycaemia in type 2 diabetes: from current human evidence to future possibilities. *Diabetologia*. [Internet]. 2017 Jun. [Citado: 2021 Mayo 25]; 60(6):943-951. doi: 10.1007/s00125-017-4278-3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28434033/>.

**45.** Candela M, Biagi E, Soverini M, Consolandi C, Quercia S, Severgnini M, Peano C, Turrone S, Rampelli S, Pozzilli P, Pianesi M, Fallucca F, Brigidi P. Modulation of gut microbiota dysbioses in type 2 diabetic patients by macrobiotic Ma-Pi 2 diet. *Br J Nutr*. [Internet]. 2016 Jul. [Citado: 2021 Mayo 20]; 116(1): 80-93. doi: 10.1017/S0007114516001045. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27151248/>.

**46.** Haro C, Montes-Borrego M, Rangel-Zúñiga OA, Alcalá-Díaz JF, Gómez-Delgado F, Pérez-Martínez P, Delgado-Lista J, Quintana-Navarro GM, Tinahones FJ, Landa BB, López-Miranda J, Camargo A, Pérez-Jiménez F. Two Healthy Diets Modulate Gut Microbial Community Improving Insulin Sensitivity in a Human Obese Population. *J Clin Endocrinol Metab*. [Internet]. 2016 Ene. [Citado: 2021 Mayo 20]; 101(1):233-42. doi: 10.1210/jc.2015-3351. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26505825/>.

**47.** Haro C, García-Carpintero S, Rangel-Zúñiga OA, Alcalá-Díaz JF, Landa BB, Clemente JC, Pérez-Martínez P, López-Miranda J, Pérez-Jiménez F, Camargo A. Consumption of Two Healthy Dietary Patterns Restored Microbiota Dysbiosis in Obese Patients with Metabolic Dysfunction. *Mol Nutr Food Res*. [Internet]. 2017 Dec. [Citado: 2021

Mayo 22]; 61(12). doi: 10.1002/mnfr.201700300. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28940737/>.

**48.** Haro C, Garcia-Carpintero S, Alcalá-Díaz JF, Gomez-Delgado F, Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Rangel Zuñiga OA, Quintana-Navarro GM, Landa BB, Clemente JC, Lopez-Miranda J, Camargo A, Perez-Jimenez F. The gut microbial community in metabolic syndrome patients is modified by diet. *J Nutr Biochem*. [Internet]. 2016 Jan. [Citado: 2021 Mayo 25] 27:27-31. doi: 10.1016/j.jnutbio.2015.08.011. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26376027/>.

**49.** Vetrani C, Maukonen J, Bozzetto L, Della Pepa G, Vitale M, Costabile G, Riccardi G, Rivellese AA, Saarela M, Annuzzi G. Diets naturally rich in polyphenols and/or long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids differently affect microbiota composition in high-cardiometabolic-risk individuals. *Acta Diabetol*. [Internet]. 2020 Jul; [Citado: 2021 Mayo 25]; 57(7): 853-860. doi: 10.1007/s00592-020-01494-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32114641/>.

**50.** Kjølback, L.; Benítez-Páez, A.; Del Pulgar, E.M.G.; Brahe, L.K.; Liebisch, G.; Matysik, S.; Rampelli, S.; Vermeiren, J.; Brigidi, P.; Larsen, L.H. Arabinoxylan oligosaccharides and polyunsaturated fatty acid effects on gut microbiota and metabolic markers in overweight individuals with signs of metabolic syndrome: A randomized cross-over trial. *Clin. Nutr*. [Internet]. 2020 Jan. [Citado: 2021 Mayo 25]. 39, 67–79. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30827722/>.

**51.** Meslier V, Laiola M, Roager HM, De Filippis F, Roume H, Quinquis B, Giacco R, Mennella I, Ferracane R, Pons N, Pasolli E, Rivellese A, Dragsted LO, Vitaglione P, Ehrlich SD, Ercolini D. Mediterranean diet intervention in overweight and obese subjects lowers plasma cholesterol and causes changes in the gut microbiome and metabolome independently of energy intake. *Gut*. [Internet]. 2020 Jul. [Citado: 2021 Junio 3]; 69(7):1258-1268. doi: 10.1136/gutjnl-2019-320438.

**52.** Roager HM, Vogt JK, Kristensen M, Hansen LBS, Ibrügger S, Mærkedahl RB, Bahl MI, Lind MV, Nielsen RL, Frøkiær H, Gøbel RJ, Landberg R, Ross AB, Brix S, Holck J, Meyer AS, Sparholt MH, Christensen AF, Carvalho V, Hartmann B, Holst JJ, Rumessen JJ, Linneberg A, Sicheritz-Pontén T, Dalgaard MD, Blennow A, Frandsen HL, Villas-Bôas S, Kristiansen K, Vestergaard H, Hansen T, Ekstrøm CT, Ritz C, Nielsen HB, Pedersen OB, Gupta R, Lauritzen L, Licht TR. Whole grain-rich diet reduces body weight and systemic low-grade inflammation without inducing major changes of the gut microbiome: a randomised cross-over trial. *Gut*. [Internet]. 2019 Jan. [Citado: 2021 Junio 4];68(1):83-93. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314786. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29097438/>.

**53.** Guevara-Cruz M, Flores-López AG, Aguilar-López M, Sánchez-Tapia M, Medina-Vera I, Díaz D, Tovar AR, Torres N. Improvement of Lipoprotein Profile and Metabolic Endotoxemia by a Lifestyle Intervention That Modifies the Gut Microbiota in Subjects With Metabolic Syndrome. *J Am Heart Assoc*. [Internet]. 2019 Sep. [Citado: 2021 Junio 13]; 8(17):

e012401. doi: 10.1161/JAHA.119.012401. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31451009/>.

**54.** Bellikci-Koyu E, Sarer-Yurekli BP, Akyon Y, Aydin-Kose F, Karagozlu C, Ozgen AG, Brinkmann A, Nitsche A, Ergunay K, Yilmaz E, Buyuktuncer Z. Effects of Regular Kefir Consumption on Gut Microbiota in Patients with Metabolic Syndrome: A Parallel-Group, Randomized, Controlled Study. *Nutrients*. [Internet]. 2019. Sep. [Citado: 2021 Junio 18] 4; 11(9): 2089. doi: 10.3390/nu11092089. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31487797/>.

**55.** Hald S, Schioldan AG, Moore ME, Dige A, Lærke HN, Agnholt J, Bach Knudsen KE, Hermansen K, Marco ML, Gregersen S, Dahlerup JF. Effects of Arabinoxylan and Resistant Starch on Intestinal Microbiota and Short-Chain Fatty Acids in Subjects with Metabolic Syndrome: A Randomised Crossover Study. *PLoS One*. [Internet]. 2016 Jul. [Citado: 2021 Junio 20]; 11(7): e0159223. doi: 10.1371/journal.pone. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27434092/>.

**56.** Marungruang N, Tovar J, Björck I, Hållenius FF. Improvement in cardiometabolic risk markers following a multifunctional diet is associated with gut microbial taxa in healthy overweight and obese subjects. *Eur J Nutr*. [Internet]. 2018 Dec. [Citado: 2021 Julio 5 ] 57(8):2927-2936. doi: 10.1007/s00394-017-1563-3. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29098426/>.