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:
María Eugenia Ramírez – Lucía Sánchez

TÍTULO DEL TRABAJO:
"Rol de la microbiota intestinal y su modulación como terapéutica nutricional en la prevención y tratamiento del síndrome metabólico. Enfoque actual"

SEDE: Buenos Aires

DIRECTOR/A DE TIF: Dra. Ana Bedoya

ASESOR/ES: Lic. Eduardo de Navarrete

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

www.barcelo.edu.ar fundacionbarcelo Fundbarcelo fundbarcelo

Código de trabajo final de investigación: 2021-18

ÍNDICE

I. Resumen.....4

II. Abstract.....5

III. Resumo.....6

IV. **INTRODUCCIÓN**.....7

V. **MARCO TEÓRICO**.....9

- *Microbiota Intestinal*.....9

- *Síndrome Metabólico*.....13

- *Probióticos y prebióticos*.....24

VI. **JUSTIFICACIÓN**.....28

VII. **OBJETIVOS**.....29

OBJETIVO GENERAL.....29

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....29

IX. **METODOLOGÍA/DISEÑO METODOLÓGICO**.....29

X.**RESULTADOS**.....31

-Relación entre la microbiota intestinal y el síndrome metabólico.....31

-Participación de los probióticos y prebióticos como terapéutica y sus efectos en la prevención y/o tratamiento del síndrome metabólico.....33

-Relación entre la dieta y la salud de la microbiota intestinal.....39

XI. **DISCUSIÓN**.....42

XII. **CONCLUSIONES**.....46

XIII. **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**.....48

XIV. **ANEXO**.....54

I. Resumen

Introducción: El desequilibrio de la microbiota intestinal (MI) es un factor clave tanto en la prevención como en el tratamiento del síndrome metabólico. La dieta supone una herramienta accesible para la modificación de la microbiota, combinada con tratamientos probióticos individualizados y podría ser considerada una alternativa de intervención terapéutica interesante para investigaciones futuras con la finalidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes cuya enfermedad curse con disbiosis e inflamación.

Objetivo: El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre la relación de la microbiota intestinal, con el síndrome metabólico, y su modulación mediante la terapéutica nutricional.

Metodología: Revisión bibliográfica. Se realizó una búsqueda y posterior análisis de estudios publicados entre el año 2010 y 2021. Se seleccionaron y analizaron 59 artículos científicos en español.

Resultados: La mayoría de los artículos analizados afirman que existe una relación significativa entre la composición de la MI y el desarrollo de la obesidad y el síndrome metabólico. El perfil de la MI de individuos obesos presenta una relación aumentada de *Firmicutes/ Bacteroidetes*, que daría lugar a una flora intestinal más eficiente en la degradación de hidratos de carbono no digeribles de la fibra dietética y favoreciendo su utilización aumentando el aporte energético. Además, ciertos metabolitos de la microbiota como los ácidos grasos de cadena corta participan en la regulación del almacenamiento de grasa por los adipocitos y en el control del apetito. Por otra parte, el aumento de *Firmicutes* es lo que ocasiona la endotoxemia, debido a que son bacterias gram negativas y poseen en sus membranas celulares al lipopolisacárido que aumenta la inflamación, estimulando la liberación de citoquinas pro inflamatorias endógenas. Consecuentemente, el aumento de LPS contribuye a la resistencia a la insulina y por ende favorece el desarrollo de diabetes.

Discusión: La mayoría de los estudios analizados relacionan la obesidad y el consumo de dietas ricas en grasas y proteínas y bajas en fibra, con el desarrollo de la disbiosis, y esto a su vez ocasiona una pérdida de la integridad de la barrera intestinal junto con el desarrollo de endotoxemia metabólica. Las dietas ricas en alimentos de origen vegetal representan un mayor beneficio en la diversidad microbiana del huésped. En paralelo, el uso de probióticos y prebióticos ayudan a mantener la homeostasis de la MI, previniendo las alteraciones causadas por la disbiosis.

Conclusión: Del análisis se desprende que existe relación entre los componentes del síndrome metabólico y la disbiosis de la microbiota intestinal. Aún no se puede precisar con exactitud cuál es la composición de una microbiota ideal, ni cuál es, a ciencia cierta, la composición de la microbiota de tipo “obeso”. Sin embargo, se está en condiciones de afirmar que hay un determinado tipo de población bacteriana que está asociada a la presencia de obesidad y que tiene efectos negativos en la salud del hospedador. Una de las principales medidas terapéuticas que deberían considerarse para prevenir y tratar el SM, supone introducir cambios en el estilo de vida, y más concretamente, en el tipo de dieta.

Palabras clave: Microbiota intestinal - síndrome metabólico - disbiosis - probióticos – prebióticos

II. Abstract

Introduction: The imbalance of the intestinal microbiota is a key factor both in the prevention and in the treatment of metabolic syndrome. Diet is an accessible tool for modifying the microbiota, combined with individualized probiotic treatments, and could be an interesting therapeutic intervention alternative for future research to improve the quality of life of patients whose disease presents with dysbiosis and inflammation.

Objective: The objective of this work is to analyze the role of the intestinal microbiota, its relationship with the metabolic syndrome and its modulation through nutritional therapy.

Methodology: Bibliographic review. A search and subsequent analysis of studies published between 2010 and 2021 was carried out. 59 scientific articles in Spanish were selected and analyzed.

Results: Most of the articles analyzed affirm that there is a significant relationship between the composition of IM and the development of obesity and metabolic syndrome. The MI profile of obese individuals shows an increased Firmicutes / Bacteroidetes ratio, which would lead to a more efficient intestinal flora in the degradation of indigestible carbohydrates of dietary fiber and favoring their use by increasing energy intake. In addition, certain metabolites of the microbiota, such as short-chain fatty acids, participate in the regulation of fat storage by adipocytes and in the control of appetite. On the other hand, the increase in Firmicutes is what causes endotoxemia, because they are gram negative bacteria and have lipopolysaccharide in their cell membranes, which increases inflammation, stimulating the release of endogenous pro-inflammatory cytokines. Consequently, the increase in LPS contributes to insulin resistance and therefore favors the development of diabetes.

Discussion: Most of the studies analyzed relate obesity and the consumption of diets rich in fats and proteins and low in fiber, with the development of dysbiosis, and this in turn causes a loss of the integrity of the intestinal barrier along with the development of metabolic endotoxemia. Diets rich in foods of plant origin represent a greater benefit in the host's microbial diversity. The use of probiotics and prebiotics help to maintain the homeostasis of the intestinal microbiota, preventing alterations caused by dysbiosis.

Conclusion: The analysis shows that there is a relationship between the components of the metabolic syndrome and dysbiosis of the intestinal microbiota. It is still not possible to specify exactly what the composition of an ideal microbiota is, nor what the composition of the “obese” type microbiota is for sure. If we are in a position to affirm that there is a certain type of bacterial population that is associated with obesity and that has negative effects on health. One of the main therapeutic measures that should be considered to prevent and treat MS involves introducing changes in lifestyle, and more specifically in the type of diet.

Keywords: Gut microbiota - metabolic syndrome - dysbiosis - probiotics - prebiotics

III. Resumo

Introdução: O desequilíbrio da microbiota intestinal é um fator chave tanto na prevenção quanto no tratamento da síndrome metabólica. A dieta é uma ferramenta acessível para modificar a microbiota, combinada com tratamentos probióticos individualizados, e pode ser uma alternativa de intervenção terapêutica interessante para pesquisas futuras para melhorar a qualidade de vida de pacientes cuja doença se apresenta com disbiose e inflamação.

Objetivo: O objetivo deste trabalho é analisar o papel da microbiota intestinal, sua relação com a síndrome metabólica e sua modulação por meio da terapia nutricional.

Metodologia: Revisão bibliográfica. Foi realizada uma busca e posterior análise de estudos publicados entre 2010 e 2021. 59 artigos científicos em espanhol foram selecionados e analisados.

Resultados: a maioria dos artigos analisados afirma que existe uma relação significativa entre a composição do MI e o desenvolvimento de obesidade e síndrome metabólica. O perfil de MI de indivíduos obesos mostra um aumento da relação *Firmicutes* / *Bacteroidetes*, o que levaria a uma flora intestinal mais eficiente na degradação dos carboidratos indigestíveis da fibra alimentar e favorecendo seu uso pelo aumento da ingestão energética. Além disso, certos metabólitos da microbiota, como os ácidos graxos de cadeia curta, participam da regulação do armazenamento de gordura pelos adipócitos e do controle do apetite. Por outro lado, o aumento de *Firmicutes* é o que causa endotoxemia, por serem bactérias gram negativas e apresentarem lipopolissacarídeo em suas membranas celulares, o que aumenta a inflamação, estimulando a liberação de citocinas pró-inflamatórias endógenas. Consequentemente, o aumento do LPS contribui para a resistência à insulina e, portanto, favorece o desenvolvimento de diabetes.

Discussão: A maioria dos estudos analisados relaciona a obesidade e o consumo de dietas ricas em gorduras e proteínas e pobres em fibras, com o desenvolvimento da disbiose, o que por sua vez acarreta uma perda da integridade da barreira intestinal juntamente com o desenvolvimento de metabolismo metabólico. endotoxemia. As dietas ricas em alimentos de origem vegetal representam um maior benefício na diversidade microbiana do hospedeiro. O uso de probióticos e prebióticos ajudam a manter a homeostase da microbiota intestinal, evitando alterações causadas pela disbiose.

Conclusão: A análise mostra que existe relação entre os componentes da síndrome metabólica e a disbiose da microbiota intestinal. Ainda não é possível determinar exatamente qual é a composição de uma microbiota ideal, nem com certeza qual é a composição da microbiota do tipo “obeso”. Se pudermos afirmar que existe um certo tipo de população bacteriana que está associada à obesidade e que tem efeitos negativos para a saúde. Uma das principais medidas terapêuticas que devem ser consideradas para prevenir e tratar a EM envolve a introdução de mudanças no estilo de vida e, mais especificamente, no tipo de dieta alimentar.

Palavras-chave: Microbiota intestinal - síndrome metabólica - disbiose - probióticos – prebióticos**.**

IV. Introducción

La microbiota intestinal (MI) es el elemento fundamental del ecosistema microbiano intestinal, que desarrolla una intensa actividad metabólica con efectos beneficiosos para la salud.

En años recientes se han adquirido suficientes conocimientos para poder afirmar que los procesos digestivos y absortivos dependen no sólo de las estructuras propias del tubo digestivo, sino también de la presencia y actividad de las comunidades microbianas que colonizan el intestino.

La actividad bioquímica de la MI actúa colectivamente como un órgano, interviniendo en la mejoría de la biodisponibilidad de nutrientes y la degradación de compuestos no digeribles de la dieta, el aporte de nuevos nutrientes, y la eliminación de compuestos perjudiciales y antinutrientes. Al participar de forma activa en los procesos de digestión de nutrientes asociado a sus mecanismos sobre la homeostasis y actúa sobre la inmunidad del intestino, sus funciones metabólicas tienen una gran repercusión en el estado nutritivo y de salud del individuo. El estado intestinal depende de la composición de la flora y de sus complejas interacciones con la dieta y el individuo. El desequilibrio de la flora (disbiosis) es por lo tanto un elemento de importancia en la producción de afecciones intestinales y extraintestinales agudas y crónicas.

Además, se considera a la microbiota como un nuevo factor conocido implicado en la regulación del peso corporal y las enfermedades asociadas a la obesidad, dada su influencia y su capacidad de regular las funciones metabólicas e inmunológicas del hospedador.

La obesidad posee un componente inflamatorio de bajo grado caracterizado por variaciones en la MI, estrés celular, niveles altos de factores proinflamatorios y sobreactivación de macrófagos periféricos. Esta red de interacciones moleculares y celulares juega un papel clave en el desarrollo del síndrome metabólico.

En la actualidad existe un incremento de la obesidad y del síndrome metabólico, sobre todo en jóvenes, a nivel mundial.

El desarrollo de estrategias terapéuticas y/o profilácticas que incluyan la disminución de la proliferación de poblaciones bacterianas asociadas a la obesidad, así como cambios en los

hábitos alimenticios y la actividad física, parecen ser el camino hacia el control del síndrome metabólico y otras patologías asociadas a éste, como la diabetes mellitus, la hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares.

Modular la MI para mejorar la salud humana es hoy objetivo de investigación intensiva y extensiva que ensaya estrategias tales como intervención dietética con distintos nutrientes, incluyendo prebióticos, probióticos, simbióticos y otras estrategias afines (postbióticos, paraprobióticos). Muy probablemente, el conocimiento de la composición individual de la microbiota intestinal facilitará protocolos futuros de nutrición personalizada para optimizar la salud. En la actualidad, los objetivos principales consisten en incrementar la diversidad microbiana y reforzar la capacidad funcional de generar ácidos grasos de cadena corta (AGCC), especialmente butirato.

V. Marco teórico

Microbiota intestinal (MI)

El tracto gastrointestinal constituye la principal superficie de intercambio y comunicación entre el medio externo y el medio interno. En el individuo adulto la mucosa gastrointestinal alcanza una superficie de 300 a 400 metros cuadrados (considerando la superficie total, con las vellosidades desplegadas), y está dotada de estructuras y funciones (sensores, receptores, glándulas, secreciones, actividad mecánica, etc.) específicamente adaptadas al reconocimiento analítico y bioquímico de las sustancias que transitan por el tubo digestivo. Como resultado de la actividad del tracto gastrointestinal, el individuo obtiene dos importantes beneficios: **nutrición**, por la digestión y absorción de nutrientes; y también **defensa**, por reconocimiento de elementos foráneos y desarrollo de sistemas de prevención y rechazo de posibles agresiones desde el exterior.

En años recientes se han adquirido suficientes conocimientos para poder afirmar que ambas funciones dependen no sólo de las estructuras propias del tubo digestivo (barrera mucosa, glándulas secretoras, sistema inmune de las mucosas) sino también de la presencia y actividad de las comunidades microbianas que colonizan el intestino [1].

La MI es considerada un órgano más, perfectamente integrado en la fisiología del individuo, que cumple funciones muy importantes en su hospedador, tales como prevenir la colonización de patógenos, digestión de alimentos, producción de vitaminas del complejo B y K, y estimular el sistema inmune.[3]
Los dos elementos funcionales (tubo digestivo y microbiota) son interdependientes y su equilibrio condiciona la homeostasis del individuo dentro de su entorno ambiental.[2]

El tracto gastrointestinal (TGI) en el humano y otros mamíferos, está constituido por un ecosistema en el que habitan trillones de células microbianas. Este número equivale a 10 veces el número total de células humanas que aportan sólo del 1 al 3% de la masa corporal. El microbioma intestinal de un adulto puede contener más de 1.000 especies, unos 470 filotipos y se han contabilizado entre 5 y 10 millones de genes no redundantes. Además, el TGI posee una microbiota autóctona, la cual puede ser diferente entre los individuos, como así también, variar en un mismo sujeto a lo largo de su vida. Esta microbiota está constituida por un conjunto de microorganismos (bacterias, hongos,

arqueas, virus y parásitos) que pueblan el cuerpo humano cuerpo, y que pueden diferenciarse en comensales, mutualistas y patógenos; adaptados a las características de cada órgano al cual se están asociando, comportándose de manera simbiótica. Los microorganismos que constituyen esta simbiosis se agrupan en poblaciones bacterianas autóctonas, en su mayoría bacterias anaerobias estrictas que representan hasta un 90% de la microbiota y casi un 10% de microbiota aeróbica; que además incluyen una población transitoria o pasajera constituida por los microorganismos provenientes de la ingesta diaria de alimentos u otras sustancias que ingresan al sistema digestivo por vía exógena.[4]

La distribución de la MI a lo largo del tubo digestivo no es homogénea sino que sigue un gradiente próximo-distal; las concentraciones de microorganismos, bajas en el duodeno, aumentan paulatinamente en el yeyuno e íleo hasta alcanzar sus máximos en el colon. Paralelamente, existe también un gradiente de permeabilidad epitelial (un componente esencial de la función intestinal de barrera): el epitelio duodenal es muy permeable, lo que contribuye al intercambio rápido de agua y electrolitos entre lumen y compartimento sistémico que ocurre durante el periodo post-prandial para restablecer la iso-osmolaridad del contenido luminal al plasma. Sin embargo, esta permeabilidad epitelial disminuye progresivamente en el yeyuno e íleo (lo que significa que se incrementa la función intestinal de barrera) y llega a su mínimo en el colon, lo que le permite al epitelio colónico hacer frente a la alta densidad de microorganismos presentes a este nivel.

Los principales filos bacterianos predominantes en la composición de la MI de una persona adulta sana son los *Firmicutes* (estructura celular Gram-positiva) y los *Bacteroidetes* (estructura celular Gram-negativa) que representan alrededor del 90% de las bacterias totales, y las Actinobacterias; otros filos sub-dominantes tales como las Proteobacterias, Fusobacterias y Verrucomicrobia también están presentes. Estos filos forman con su huésped humano, una estrecha simbiosis que es producto de cientos de miles de años de evolución conjunta: ejerce funciones metabólicas, nutricionales y de defensa que son indispensables al ser humano mientras que este le entrega nutrientes y condiciones adecuadas para su desarrollo.

La homeostasis del ecosistema digestivo está determinada por el equilibrio armonioso entre estos tres componentes: microbiota, permeabilidad intestinal e inmunidad local. Cualquier factor o evento que afecte a uno de estos componentes repercute sobre los demás e impacta negativamente sobre el organismo entero. Un gran número de enfermedades del

sistema digestivo (diarrea, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Chron, síndrome de intestino irritable), del sistema inmune (alergia, diabetes de tipo 1, esclerosis múltiple), del sistema nervioso central (autismo, esquizofrenia) o metabólicas (obesidad y diabetes tipo 2) están asociadas con alteraciones de la MI, de la función intestinal de barrera y de inmunidad local digestiva, aunque no se sabe con certeza si dichos cambios son causas o consecuencias de estas patologías.[5]

Funciones de la microbiota intestinal

Se estima que la actividad metabólica de la MI es equivalente a la del hígado [5]. En su conjunto, las bacterias del colon constituyen un órgano metabólico, donde las enzimas bacterianas operan sobre sustratos de la luz intestinal y generan una gran diversidad de productos.[6]

La MI influye profundamente sobre la expresión de genes en las células de la mucosa intestinal, en particular, aquellos implicados en la defensa del organismo, la regulación de la función intestinal de barrera, la vascularización de la mucosa, los procesos de digestión/absorción de nutrientes y la glicosilación de las proteínas y lípidos constituyentes de las membranas celulares de los enterocitos/colonocitos.

Prácticamente todas las moléculas que llegan al colon, tanto las endógenas y dietarias como las xenobióticas pueden ser metabolizadas por la MI, debido a la gran heterogeneidad de actividades enzimáticas expresadas por las poblaciones bacterianas presentes.[5]

- Autoinmunidad

La MI ayuda a mantener la homeostasis inmunológica, ya que en un humano adulto, el 80-85% de las células inmunocompetentes se localizan en la mucosa del tubo digestivo. De esta manera, el sistema inmunológico madura alrededor del tubo digestivo, y es la gran superficie de contacto con el mundo exterior; la flora residente en el tubo digestivo protege de la invasión de microorganismos patógenos por el llamado «efecto barrera».[6]

La microbiota regula muchos aspectos de la inmunidad innata y adquirida, influyendo en las respuestas locales y sistémicas, protegiendo así al hospedador frente a la invasión de patógenos y de los procesos de inflamación crónica.[7]

Esta propiedad de la flora es muy relevante para la prevención de enfermedades infecciosas en el huésped. Hay una resistencia a la colonización por bacterias exógenas y también se impide el sobrecrecimiento de especies oportunistas que residen en el colon, pero cuyo crecimiento está controlado por el equilibrio con otras especies. Así, por ejemplo, el uso de determinados antibióticos puede alterar el ecosistema y favorecer el predominio de especies subdominantes, como *Clostridium difficile*.[6]

Además, las bacterias pueden inhibir el crecimiento de otras bacterias mediante la producción de bacteriocinas, que son sustancias naturales con efecto antimicrobiano. Numerosas especies del tracto gastrointestinal son capaces de producir bacteriocinas. Estas sustancias son sensibles a las proteasas del tracto digestivo, por lo que el individuo anfitrión puede controlar su producción.[6]

Los desequilibrios en la composición de la MI se han asociado a una mayor susceptibilidad a las infecciones y los trastornos de base inmunológica; por tanto, también podría influir en la inflamación crónica de bajo grado asociada a la obesidad y a otros trastornos metabólicos relacionados.[7]

- Metabólica/Digestiva/Nutricional

La MI actúa colectivamente como un órgano por su gran actividad bioquímica microbiana, interviniendo en la mejoría de la biodisponibilidad de nutrientes y la degradación de compuestos no digeribles de la dieta; el aporte de nuevos nutrientes, y la eliminación de compuestos perjudiciales y antinutrientes.[8] Al incrementar la vascularización inducida por la inflamación y el flujo sanguíneo de la mucosa, aumenta la absorción de nutrientes a nivel intestinal.[9] La principal función metabólica de la flora, es la fermentación de los residuos no digeribles de la dieta y del moco producido por el epitelio intestinal.

La fermentación de hidratos de carbono puede favorecer la absorción de iones en el ciego. Esta fermentación produce ácidos grasos de cadena corta que tienen efectos tróficos sobre el epitelio intestinal. La producción de ácido butírico constituye la principal fuente de energía para el epitelio del colon. La producción de ácido acético y propiónico interviene en la regulación del metabolismo hepático de la glucosa, reduce la glucemia posprandial y la respuesta insulínica. Este mecanismo parece favorecer la sensibilidad celular a la insulina y podría prevenir el desarrollo de insulinorresistencia y de diabetes mellitus tipo 2.[6]

Disbiosis intestinal

Se denomina disbiosis intestinal al desequilibrio en la flora intestinal. Las interacciones entre diferentes factores de la dieta y los microbios intestinales pueden conducir a disbiosis, la cual ejerce respuestas inmunes definidas en el huésped, que resultan en una mayor vulnerabilidad a diversas enfermedades gastrointestinales y sistémicas. La restauración y el mantenimiento de una microbiota intestinal sana puede ser una forma de prevención o tratamiento seguro para estos padecimientos.[10]

Tal es así, que la disbiosis está relacionada con trastornos como enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable, enfermedad celíaca, y otros trastornos extraintestinales como alergias, asma, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares y obesidad. Los mecanismos que conducen al desarrollo de la disbiosis están relacionados con alteraciones en la relación mutualista que existe entre la MI, sus productos metabólicos y la respuesta del sistema inmune.[11]

A diferencia de otros tejidos, la mucosa intestinal presenta una inervación abundante, por lo tanto, durante momentos de estrés libera noradrenalina en la luz intestinal, lo que disminuye el número de bacterias comensales e incrementa la cantidad de microorganismos patógenos. Cuando existe una discontinuidad del epitelio intestinal se genera un vacío ecológico que da la oportunidad para que se colonice de bacterias patógenas que se aprovechan del aporte de nutrientes y a la vez, ingresen a la circulación sistémica.[12]

Síndrome metabólico (SM)

El síndrome metabólico (SM) es una entidad clínica crónica, caracterizada por un grupo de factores de riesgo que implican un problema mundial en la salud pública. Se trata de un trastorno metabólico con incidencia importante, directamente relacionado con enfermedades crónicas no transmisibles que causan gran morbimortalidad y que incluye obesidad de distribución central, elevación de los triglicéridos, dislipidemia aterogénica, hiperglucemia e hipertensión arterial, acompañado de estados protrombóticos y periodos proinflamatorios determinados por elevaciones de citoquinas y reactantes de fase aguda (proteína C reactiva) que favorecen la aparición de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular. El SM es un estado fisiopatológico complejo, que además presenta un componente genético cuya expresión está influida por factores ambientales, sociales,

culturales y económicos, entre otros. El incremento en la prevalencia del SM a nivel mundial, le ha otorgado una gran importancia en la prevención y control de riesgo de la enfermedad cardiovascular y la diabetes.[13]

Los criterios diagnósticos propuestos para el SM son diversos y por ende se encuentran diferentes definiciones para el mismo. Desde el año 1988, en que el Dr. Gerald Reaven lo describió como una serie de anormalidades que incluye hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemia, denominándolo "síndrome X", donde la resistencia a insulina constituía el factor o principal mecanismo fisiopatológico, se han publicado diferentes artículos y guías respecto al diagnóstico, prevención y tratamiento del síndrome.[13]

En 1998, la Organización Mundial de la Salud (OMS) introdujo el término SM como entidad diagnóstica con criterios definidos. La definición de la OMS considera imprescindible como criterio, la presencia de intolerancia a la glucosa, la diabetes tipo 2, la insulinorresistencia (definida por clamp euglucémico en el cuartil inferior para la población) y adicionalmente, dos de los siguientes factores[14]:

- Alteración antropométrica (uno de estos parámetros) o
- Relación cintura/cadera ≥ 0,90 cm para el hombre o
- ≥ 0,85 cm para la mujer o Índice de Masa Corporal (IMC) > 30 kg/m^2 Alteración lipídica (uno o ambos de estos parámetros) o
- Triglicéridos ≥ 150 mg/dl o HDL < 35 mg/dl en el hombre
- < 39 mg/dl en la mujer
- Presión arterial
- ≥ 140 mm Hg para la sistólica
- ≥ 90 mm Hg para la diastólica
- Microalbuminuria> 20 µg/min
- relación albúmina/creatinina > 30 mg/g

La OMS, la International Diabetes Federation (IDF), la National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III) y la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) han propuesto sus criterios diagnósticos o componentes del síndrome metabólico.[15]

Las definiciones propuestas por el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III) y la International Diabetes Federation (IDF) son las más utilizadas en las diferentes publicaciones; sin embargo, se han realizado actualizaciones para diferentes poblaciones según la etnia y la ubicación geográfica, como es el caso de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), que define un perímetro abdominal determinado para la región América Latina.[15] En el año 2009, la publicación Harmonizing the Metabolic Syndrome sugirió un consenso para el diagnóstico de SM tratando de unificar los criterios de las diferentes organizaciones. [15]

Actualmente, las definiciones más utilizadas para el diagnóstico del SM son las establecidas por la Federación Internacional de Diabetes y del Adult Treatment Panel III en su versión modificada 2015. Ambas reconocen la necesidad de ajustarlas a las características étnicas y regionales, por lo que presentan las definiciones que corresponden a las poblaciones latinas. En Latinoamérica se carece de puntos de corte de perímetro de cintura, por lo que se propone utilizar los puntos de corte de 95,5 cm en el hombre y de 91,5 cm en la mujer para el diagnóstico de la obesidad abdominal y, de igual forma, se utilice como uno de los criterios de síndrome metabólico para esta población.[16]

En la tabla 1 se describen los diferentes criterios diagnósticos considerados. Uno de los puntos discordantes en las definiciones es la obesidad abdominal. La IDF consideraba que debiera ser el principal criterio diagnóstico y excluyente para diagnosticar síndrome metabólico. La OMS no lo considera como el criterio principal, y para el ATP III es un componente de los cinco propuestos -pero no excluyente- para diagnosticar síndrome metabólico.[17]

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico

Criterio	IDF	ATPIII /NCEP	OMS	EGIR	AHA/NHLBI	ALAD
CC*	Perímetro de cintura: 90 cm en hombres y >80 cm en mujeres (para Asia y Latinoamérica)	Circunferencia de cintura: 102 cm en hombres, 88 cm en mujeres	Relación cintura/ cadera (RCC) > 0.90 en hombres; > 0.85 en mujeres o índice de masa corporal > 30 kg/m^2	Circunferencia de cintura ≥ 94 cm hombres y ≥ 80 cm mujeres	Circunferencia de cintura: ≥ 102 cm en hombres ≥88 cm en mujeres	Perímetro de cintura: > 94 cm en hombres y > 88 cm en mujeres.
CC*	Perímetro de cintura: > 90 cm en hombres y > 80 cm en mujeres (para Asia y Latinoamérica)	Circunferencia de cintura: 102 cm en hombres, 88 cm en mujeres	Relación cintura/ cadera (RCC) > 0.90 en hombres; > 0.85 en mujeres o índice de masa corporal > 30 kg/m^2	Circunferencia de cintura ≥ 94 cm hombres y ≥ 80 cm mujeres	Circunferencia de cintura: ≥ 102 cm en hombres ≥88 cm en mujeres	Perímetro de cintura: > 94 cm en hombres y > 88 cm en mujeres.
TGC*	>150 mg/dl (o en tratamiento con hipolipemiante específico)	´=150 mg/dl	TG (> 150 mg/dl) o HDL colesterol bajo (< 35 mg/dl en hombres y < 40 mg/dl en mujeres)	Triglicéridos > 150 mg/dl	≥150 mg/dl	> 150 mg/dl (o en tratamiento hipolipemiante)
C-HDL*	< 40 mg/dl en hombres o < 50 mg/dl en mujeres (o en tratamiento con efecto sobre cHDL)	< 40 mg/dl en hombres o < 50 mg/dl en mujeres.	N/A	HDL-C < 39 mg/dl en ambos sexos	<40 mg/dl en hombres o < 50 mg/dl en mujeres	<40 mg/dl en hombres o < 50 mg/dl en mujeres (o en tratamiento con efecto sobre cHDL)
PA*	PAS>130 mm Hg y/o PAD>85 mm Hg o en tratamiento hipertensivo.	PAS>130 mm Hg y/o PAD >85 mm Hg	Aumento de la tensión arterial (>140/90 mm Hg) o medicación antihipertensiva	PA ≥ 140/90 mm Hg o con tratamiento antihipertensivo	PAS > 130 mm Hg y/o PAD > 85 mm Hg	PAS>130 mm Hg y/o PAD > 85 mm Hg o en tratamiento hipertensivo.
GA*	Glicemia en ayunas >100 mg/dl o DM2 diagnosticada previamente	Glicemia en ayunas >110 mg/dl	Dos horas poscarga de glucosa > 140 mg/dl. † Glucemia plasmática en ayunas > 110 mg/dl o 2 horas poscarga de glucosa > 200 mg/dl	glucosa en ayunas ≥ 110 mg/dl	Glicemia en ayunas > 100 mg/dl o	Glucemia anormal en ayunas intolerancia a la glucosa, o diabetes

Dx	Obesidad abdominal más 2 de los 4 restantes	3 o más de cualquiera de los criterios	3 o más de cualquiera de los criterios	N/A	3 o más criterios	Obesidad abdominal más 2 de los 4 restantes
MAL	N/A	N/A	Excreción urinaria de albúmina > 20 µg/min o relación albúmina: creatinina > 30 mg/g	N/A	N/A	N/A

ALAD: Asociación Latinoamericana de Diabetes; CC: circunferencia de cintura; C-HDL: colesterol de alta densidad; Dx: diagnóstico; EGIR: European Group for the Study of Insulin Resistance; GA: glucosa en ayuno; IDF: Federación internacional de diabetes; MAL: microalbuminuria; NCEP: National Cholesterol Education Program;
NHLBI: National Heart, Lung and Blood Institute; OMS: Organización Mundial de la Salud; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica,; Panel III (ATP III): National Cholesterol Education Program Adult Treatment; TGC: triglicéridos.
Fuente: Síndrome metabólico: una revisión de criterios internacionales-Ramírez López, L ; Aguilera A. Rev Colombiana Cardiol. 2021;28(1):60-66

La principal discrepancia entre los distintos criterios para diagnóstico de SM es el perímetro abdominal, ya que hay un punto de corte para cada población, en el que se resalta que la definición de la Federación Internacional de Diabetes es la más usada para Latinoamérica, donde un criterio obligatorio a tener en cuenta es la obesidad abdominal.

Todas las definiciones revisadas incluyen circunferencia de cintura, triglicéridos y presión arterial, de lo cual se deduce que estos tres parámetros son los principales factores para la aparición del SM.[18]

En años recientes se ha restado importancia al IMC (Índice de Masa Corporal) como predictor del SM y ha ganado fuerza el concepto de que la grasa visceral es la responsable de este problema. [15] La grasa visceral secreta cerca de 250 proteínas, como el factor de crecimiento visceral, la IL-6, el inhibidor del activador de plasminógeno, el TNF-α y la proteína C reactiva, todos implicados en la inflamación. Esto hace pensar que la obesidad, con sus consecuencias metabólicas y enfermedades acompañantes, podría tener un importante componente microbiano, con probables implicaciones terapéuticas.[19]

Epidemiología

Aunque no hay datos de la totalidad de los países latinoamericanos, las prevalencias de SM encontradas en los estudios realizados son consistentes entre países y dependen de la definición utilizada, de los rangos de edad seleccionados, de la proporción hombres/mujeres y del tipo de población (urbana, rural, aborigen). Según datos

proporcionados por el Consenso Latinoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) puede afirmarse que una de cada tres o cuatro personas mayores de 20 años, cumple criterios para diagnóstico de SM, según cual sea la definición empleada (Federación Internacional e Diabetes, ATP III con cintura asiática o latinoamericana). La prevalencia aumenta con la edad, es un poco más frecuente en mujeres y se ha incrementado en la última década.[17]

La edad de diagnóstico de personas con SM ha disminuido progresivamente a lo largo de los últimos años. Hace unos 25 años, cuando se empezaron a realizar publicaciones sobre el síndrome, el mayor riesgo estaba en las personas de 50 años o más. Sin embargo, en la actualidad se ha presentado un incremento en la prevalencia y se está considerando como grupo de riesgo a personas de entre 30 a 35 años, en promedio. Es interesante ver que en la actualidad existe un incremento de obesidad y SM en jóvenes, y que desde etapas tempranas de la vida hay una tendencia hacia la mala alimentación (alimentos rápidos, exceso de consumos de harinas refinadas y bebidas azucaradas) y escasa actividad física en la población general.[15]

Según criterios de la Organización Mundial de la Salud, esta prevalencia varía del 1,6 al 15% dependiendo de la población, pero en términos generales se estima que entre el 20 y el 25% de la población adulta del mundo padece este síndrome, y que tienen el doble de probabilidades de morir y tres veces más de sufrir un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular en comparación con las personas que no presentan este conjunto de alteraciones.[20]

Fisiopatología

El SM es un estado de inflamación crónica de bajo grado con efectos sistémicos profundos. La resistencia a insulina ha sido considerada como base del desarrollo del conjunto de anormalidades que lo conforman, sugiriendo a la obesidad abdominal o central como responsable del desarrollo de la insulino resistencia. Las adipoquinas producidas por el tejido adiposo abdominal actuarían directa o indirectamente en el desarrollo de los componentes del síndrome. Es importante mencionar que el SM ha sido considerado un equivalente diagnóstico de prediabetes, por ser predictor de diabetes.[21]

Las grandes masas de tejido adiposo liberan abundantes ácidos grasos libres. En el hígado, los ácidos grasos provocan un aumento de la producción de glucosa, triglicéridos y la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VDLD). Los trastornos asociados de

las grasas/lipoproteínas son la reducción del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y un aumento de la densidad de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Los ácidos grasos libres también reducen la sensibilidad a la insulina en el tejido muscular, inhibiendo la absorción de glucosa por medio de la insulina.[22] Como efecto asociado se produce una reducción de la degradación de la glucosa a glucógeno y un aumento de la acumulación de lípidos en forma de triglicéridos. El estado de hipertrigliceridemia aumenta la actividad de la enzima CETP, intercambia triglicéridos de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) hacia las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las lipoproteínas de muy alta densidad (HDL) en intercambio por colesterol esterificado de estas dos lipoproteínas. En este intercambio se forman partículas de HDL y LDL ricas en TAG, que son sustrato para la enzima lipasa hepática, originando partículas de LDL pequeñas y densas y de HDL también pequeñas.[22]

Etiología y factores de riesgo

Las causas del SM no se conocen con exactitud, pero es determinante saber los factores de riesgo asociados que la desencadenan.

- **Obesidad abdominal o visceral**: Aunque un aumento en la grasa corporal total se asocia con un aumento de riesgo para la salud, la cantidad de grasa abdominal, cuando se encuentra particularmente dentro de la cavidad abdominal, se ha asociado con un mayor riesgo de comorbilidad y mortalidad por diferentes razones. Una de ellas es la relación con la diabetes tipo 2, enfermedades del corazón, accidente cerebrovascular, apnea del sueño, hipertensión, dislipidemia, resistencia a la insulina, la inflamación, y algunos tipos de cáncer.[23] La obesidad abdominal, por lo tanto, implica el aumento y la acumulación de grasa a nivel visceral (depósito de tejido graso principalmente en hígado, músculo y páncreas), rico en macrófagos y adipocitos disfuncionantes, lo que aumenta la cantidad de ácidos grasos libres (AGL) circulantes, tanto en el sistema portal como en la circulación general; que bloquean la señalización intracelular del receptor de insulina, favoreciendo la insulino resistencia y la falta de regulación pancreática a la glucemia elevada.[23]

  En los últimos años se ha reconocido que el tejido adiposo se comporta como una glándula endocrina, y juega un papel fundamental en la homeostasis del organismo mediante un amplio intercambio de señales humorales entre los adipocitos y la

mayoría de las células de otros órganos. En este sentido, el tejido adiposo es fuente de muchas sustancias señalizadoras como citoquinas y quimioquinas, denominadas adipoquinas o adipocitoquinas, factores de crecimiento y proteínas del complemento, que se sintetizan y se expresan por los adipocitos. También un amplio número de agentes señalizadores, procedentes de células inmunocompetentes, como los macrófagos que residen en el propio tejido adiposo, se liberan localmente y en la circulación. La obesidad es un factor de riesgo bien establecido para desarrollar resistencia a la insulina; se asocia con una deposición incrementada de lípidos en tejidos no adiposos, lo que conlleva a una pérdida en la sensibilidad a la insulina. En la actualidad, los mecanismos mediante los cuales el incremento del acúmulo de grasa conduce a la resistencia a la insulina y al síndrome metabólico, no están completamente esclarecidos. La obesidad en grados avanzados puede establecer un estado de inflamación con la consiguiente producción de citoquinas inflamatorias que influyen negativamente sobre la sensibilidad a la insulina. Esta teoría está apoyada por estudios que muestran elevados niveles de las citoquinas proinflamatorias IL-6 y TNF-α en individuos con resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. A su vez, otra teoría propone que la producción de hormonas por el tejido adiposo puede alterarse y originar una generación de adipoquinas que causan resistencia a la insulina.[24]

- **Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)**: El eje de las alteraciones del síndrome está en la resistencia a la insulina, que involucra un estado proinflamatorio que disminuye la capacidad de esta hormona para ejercer acciones en los órganos blanco. El tejido adiposo visceral sintetiza gran cantidad de hormonas e interleuquinas que influyen en las alteraciones metabólicas asociadas.[25] La diabetes mellitus es una enfermedad endocrino metabólica que se caracteriza por la presencia de elevados niveles de glucosa en sangre, como consecuencia de una deficiente secreción o acción de la insulina. La consecuencia más grave se debe a la lipotoxicidad que se manifiesta en las células beta, ya que la excesiva acumulación de triglicéridos en los islotes pancreáticos aumenta la expresión de la enzima óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS), incrementando los niveles de óxido nítrico y produciendo alteración en la función, y finalmente apoptosis beta celular, perdiendo progresivamente su capacidad de compensar la insulino resistencia con mayor secreción de insulina, lo

que a su vez, aumenta progresivamente los niveles de glucosa en sangre, primero en etapas de prediabetes, hasta llegar finalmente a la diabetes mellitus tipo 2.[26]

- **Dislipidemias**: La dislipidemia del SM es la misma de la obesidad y de la diabetes tipo 2, y se caracteriza por niveles de triglicéridos séricos aumentados, aumento de ácidos grasos libres, valores disminuidos de HDL-colesterol y un aumento de las partículas LDL pequeñas y densas. La resistencia a la insulina también se asocia fuertemente con este perfil dislipídico, pues esta condición causa una lipólisis aumentada a nivel del adipocito, originando concentraciones elevadas de AGL. A su vez, este aumento de AGL causa una acumulación ectópica de grasa en el hígado, corazón, páncreas y músculo esquelético, entre otros. A nivel de hígado, el influjo aumentado de AGL origina una producción y secreción aumentada de partículas de VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) originando de este modo, el nivel elevado de TAG. Además, la insulino resistencia ocasiona una menor actividad de la enzima lipoproteín-lipasa, disminuyendo el aclaramiento tanto de VLDL como de quilomicrones, lo que contribuye de forma adicional con la hipertrigliceridemia.[27]

- **Hipertensión arterial:** El aumento de la masa del tejido adiposo produce mayor secreción de sustancias que modifican la resistencia periférica y el volumen minuto, como el angiotensinógeno, precursor de la Ang II; la leptina, hormona que actúa a nivel hipotalámico activando el sistema nervioso simpático; y el NPr-C, que disminuye la concentración de esos péptidos que tienen un efecto vasodilatador. Se observa, además, una disminución de los niveles de adiponectina, hormona con efectos beneficiosos que regula la homeostasis de la glucosa y el catabolismo de los ácidos grasos.[28]

  Respecto a la presión arterial, se encontraron leves diferencias entre la Organización Mundial de la Salud y el European Group forth Study of Insulin Resistance, que plantean una tensión arterial mayor o igual a 140/90 mm Hg, mientras que la Federación Internacional de Diabetes, la Asociación Latinoamericana de Diabetes, la American Heart Association-National Heart, Lung and Blood Institute y el Adult Treatment Panel III proponen una presión arterial mayor o igual a 130/85 mm Hg. Por otra parte, casi el 20 por ciento de los pacientes con presión arterial alta no responden bien al tratamiento, incluso con múltiples medicamentos. Esto implicaría y abre paso para que, en el futuro, los profesionales de la salud puedan enfocarse en

el intestino para prevenir, diagnosticar y tratar selectivamente diferentes formas de presión arterial alta. [29]

Microbiota intestinal y síndrome metabólico

Los cambios sociales asociados al aumento regular de la ingesta de alimentos con una alta carga energética y a una baja actividad física, han creado un entorno que favorece la obesidad, lo que constituye la piedra angular de esta epidemia mundial. Los tratamientos tradicionales basados en las dietas hipocalóricas y el aumento de la actividad física, han tenido cierto éxito en el control de la obesidad; sin embargo, por lo general, estas estrategias dan lugar a reducciones de peso limitadas y temporales. En este contexto, la identificación de nuevos factores implicados en la regulación del balance energético es fundamental a fin de desarrollar estrategias de intervención más eficientes para controlar la obesidad y las enfermedades asociadas**.**

La microbiota que coloniza el intestino humano se considera un nuevo factor implicado en la obesidad y las enfermedades asociadas, por su influencia en las funciones metabólicas e inmunológicas del hospedador. La función metabólica de la microbiota intestinal es esencial para la actividad bioquímica global del organismo, ya que interviene en la obtención de energía de la dieta, la generación de compuestos absorbibles y la producción de vitaminas.[7]

Los desequilibrios en la composición de la MI se han asociado a la resistencia a la insulina y al aumento del peso corporal, por lo que actualmente se la considera un factor adicional que influye en el metabolismo energético y la obesidad.[25] La obesidad se ha asociado a aumentos en la abundancia relativa de *Firmicutes* y reducciones proporcionales en la abundancia de *Bacteroidetes*, acompañado de una menor diversidad microbiana y distintas relaciones de géneros bacterianos que repercuten negativamente en la salud del huésped, y es por ello que las relaciones establecidas entre la composición de la microbiota intestinal y la salud humana, han llevado al diseño de estrategias dietéticas destinadas a favorecer la prevalencia de bacterias beneficiosas que mejoran el estado de salud.[7]

Evidencia reciente tanto experimental como clínica, sugiere que el síndrome metabólico y la enfermedad cardiovascular podrían ser la consecuencia de un proceso inflamatorio sistémico. Este cuadro de inflamación sistémica posee diferencias importantes con

respecto a una respuesta inflamatoria clásica. De manera específica, la inflamación sistémica se caracteriza por una elevación en los niveles circulantes de proteínas de fase aguda y citoquinas con actividad inflamatoria, tales como la PCR (proteína C reactiva), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y las interleuquinas (IL) 1β, 6 y 17, así como aumento en la infiltración de células inmunitarias como macrófagos y linfocitos T en tejido insulinodependiente. Además, múltiples líneas de evidencia concuerdan en que la inflamación sistémica no induce lesión en el tejido inmunológicamente infiltrado, rasgo distintivo por el que se le ha acuñado el término de inflamación sistémica de bajo grado.[30]

En otras palabras, durante un cuadro de inflamación sistémica de bajo grado, el tejido exhibe niveles altos de factores inflamatorios y células inmunes infiltradas y, al mismo tiempo, no muestra alteraciones estructurales o pérdida en sus funciones primarias. Por otro lado, debido a su estrecha relación con el desarrollo de disfunciones cardiometabólicas en el paciente con obesidad, la inflamación sistémica de bajo grado ha recibido recientemente el nombre de metainflamación o inflamación metabólica. [30]

En este contexto, estrategias específicas dirigidas a modificar la composición de la flora intestinal, podrían constituir uno de los medios para reducir el impacto de la dieta en la aparición de enfermedades metabólicas.[31]

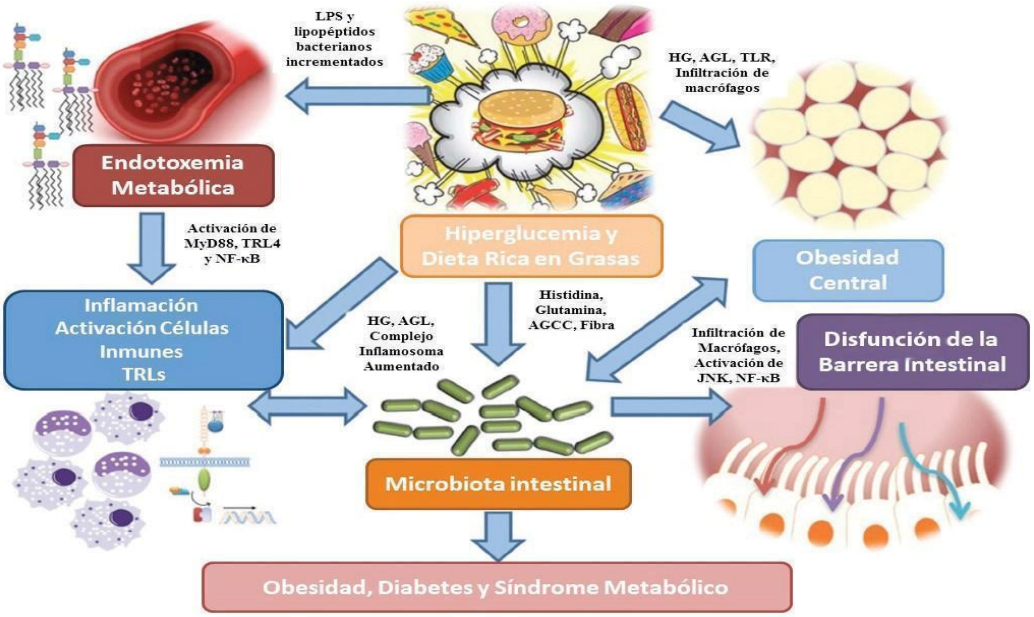

Figura 1. *La hiperglucemia (HG) y el aumento de los ácidos grasos libres (AGL), característicos de obesidad, síndrome metabólico y diabetes, combinada con una dieta rica en grasa y alto índice glucémico, podría resultar en un aumento de la activación del complejo inflamasoma y además, aumentar la activación de los macrófagos.* Podría producirse un aumento de la endotoxemia metabólica, que activaría la vía TLR4 a través de la proteína adaptadora, MyD88, lo que produce inflamación con activación de células inmunes. Además, los macrófagos podrían infiltrarse en el tejido adiposo y activar proteínas quinasas activadas por mitógenos, tales como la quinasa amino terminal c Jun (JNK) y NF kB, lo que resulta en un aumento del *cross-talk* y de adipoquinas derivadas del tejido adiposo. Una dieta rica en grasas y en hidratos de carbono también podría dar lugar a cambios en la microbiota intestinal mediante la alteración del contenido de histidina, glutamato, ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y otros factores, promoviendo disfunción de la barrera intestinal y condiciones prevalentes en la obesidad, síndrome metabólico y diabetes mediante la alteración de la respuesta del huésped. Todas estas alteraciones metabólicas resultan en un aumento de la inflamación sistémica, mayor actividad de macrófagos, y activación de TLR, lo que contribuye al aumento de la carga cardiometabólica en la obesidad, diabetes y síndrome metabólico.

Fuente: Acta Bioquím Clín Latinoam 2013; 47 (2): 421-34

Probióticos y prebióticos

Microorganismos probióticos

La Organización Mundial de la Salud refiere el término probióticos a “microorganismos vivos que cuando son administrados en cantidad adecuada ejercen un efecto beneficioso sobre la salud del hospedador”.

La asociación entre microorganismos viables y salud humana tiene una larga historia que comienza muchos años atrás, cuando Metchnikoff, en su libro, “La prolongación de la vida“

(1907) puntualiza el efecto que tienen algunas bacterias intestinales como fuente de sustancias tóxicas para el sistema nervioso, contribuyendo así, al envejecimiento y la depresión. También hace referencia a la longevidad y los efectos beneficiosos de los alimentos fermentados ricos en bacterias ácido lácticas.

Estas observaciones han llevado a poner más atención, a través de los años, en la microbiota intestinal y su relación con la salud; es decir, considerar al ecosistema intestinal como un órgano más, donde los productos metabólicos de dichos microorganismos, como también ellos mismos, generan un ambiente que condiciona el funcionamiento del sistema inmune y la salud, a través de señales sobre las células epiteliales intestinales, las que a su vez, activan a las células inmunes asociadas al intestino, iniciando una compleja red de interacciones.

Validar el empleo de probióticos para mejorar el estado de salud del hospedador, ha llevado a realizar investigaciones que intentan explicar los mecanismos involucrados en el mencionado efecto benéfico sobre la salud del hospedador (humano o animal) para su potencial empleo como suplemento alimenticio en la prevención o reducción de la progresión de la enfermedad en distintos procesos patológicos. Este análisis está dentro del contexto de la inmunonutrición, que es un área actual de estudio con importancia en salud pública, ya que los alimentos contribuyen a mejorar el ecosistema intestinal influyendo sobre la microbiota, así como el sistema inmune mucoso y sistémico. [32]

Los probióticos mejoran la integridad de la pared intestinal y su función de barrera para prevenir la muerte de células epiteliales (apoptosis), e incrementan la producción de mucina; la integridad epitelial es importante en la prevención del ingreso de patógenos a partir del tracto gastrointestinal hacia otras partes del cuerpo.[33]

Datos experimentales apuntan al uso de probióticos como elementos esenciales en la prevención y tratamiento de patologías relacionadas con la obesidad y el SM, mejorando el equilibrio de la MI, disminuyendo la sensación de hambre y la adiposidad central, y mejorando el perfil lipídico y la integridad de la mucosa intestinal con descenso del grado inflamatorio.[34]

Prebióticos, simbióticos y postbióticos

Son sustancias de la dieta, como es el caso de los polisacáridos sin almidón, oligosacáridos no digeribles por enzimas humanas. Estas sustancias son alimento para la microbiota, que estimulan o favorecen el crecimiento selectivo de un número limitado de bacterias en el colon, y esto trae beneficios a la salud del huésped. Son sustratos fermentables nutricionales para la microbiota intestinal que estimulan el crecimiento selectivo de bacterias acidófilas fermentativas (bifidobacterias, lactobacillus). Se trata de oligosacáridos que se comportan como fibra alimentaria soluble no digerible. Entre sus beneficios, aumentan el número de bifidobacterias en el colon, incrementan la absorción de Ca, Fe y Mg y acortan el tiempo de tránsito intestinal.[35]

La participación de los prebióticos en el equilibrio y diversidad de la composición de la microbiota intestinal, produce cambios específicos favorables en la nutrición de la microbiota y el trofismo de la mucosa del colon, con sus consiguientes efectos sobre la salud. La denominación de prebiótico debe cumplir los criterios de resistencia a la digestión en el tracto digestivo superior, fermentación de la microbiota intestinal y beneficios para la salud del huésped. [36]

Los simbióticos son una combinación de probióticos y prebióticos. La administración simultánea de probióticos y un sustrato (prebióticos) que puedan metabolizar, proporciona a las cepas administradas más oportunidad de colonización y supervivencia en el colon del hospedador al prolongar su sobrevida y sus efectos benéficos, por lo tanto, son la mejor estrategia para la integración del probiótico. Además, aportan un sustrato específico para la flora bacteriana residente. Teóricamente, los simbióticos tienen un efecto benéfico mayor en la flora intestinal que los probióticos y los prebióticos en forma aislada.[37]

Se entiende por postbióticos a los componentes bioactivos producidos por la fermentación bacteriana. Es decir, son los metabolitos que producen los probióticos, en el medio en que se encuentran, como por ejemplo en los alimentos fermentados, los cuales poseen actividad biológica y ejercen efectos metabólicos en el huésped. Entre ellos se encuentran los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como el butirato, propionato y acetato; polisacáridos extracelulares y algunas proteínas funcionales. [36]

Polifenoles

Los polifenoles son compuestos que están siendo muy estudiados, principalmente por sus propiedades antioxidantes, pero se está viendo que poseen otras muchas acciones beneficiosas para el organismo y la salud del huésped, como acciones cardioprotectoras, promoviendo la proliferación de bacterias beneficiosas en la MI, actividad antiinflamatoria y antimicrobiana. Se clasifican en función de su estructura química y el número de anillos fenólicos, dividiéndose primero en dos grupos: no flavonoides (ácidos fenólicos, estilbenos y lignanos) y flavonoides (proantocianidinas, antocianidinas, isoflavonas, flavonoles, dihidroflavonoles, flavonas y flavanonas). Recientes evidencias científicas apuntan a que ciertos polifenoles podrían ejercer su acción beneficiosa actuando como prebióticos (modulando la proliferación de bacterias beneficiosas).[38]

Debido a la plasticidad de la microbiota intestinal, el uso de determinados componentes como prebióticos y probióticos, puede modular el ecosistema intestinal humano para mejorar la salud del individuo. Estos componentes actúan sobre la población bacteriana existente en el intestino incrementando el número y/o actividad de los microorganismos beneficiosos para la salud (especies y/o géneros sacarolíticas; ej: *Bifidobacterium*) en detrimento de los que ejercen un efecto perjudicial (especialmente géneros y/o especies proteolíticas/putrefactas). Esta situación es conocida como ‘normobiotica’ o ‘eubiótica’.[39]

De esta manera, en función de las relaciones establecidas entre la microbiota intestinal, el metabolismo y la inmunidad, el uso de estrategias dietéticas destinadas a modular la composición de la microbiota se ha propuesto como medio para controlar los trastornos metabólicos de forma más eficaz, aunque las relaciones establecidas incluyen bacterias no solo consideradas clásicamente probióticas.[40]

VI. Justificación

El presente trabajo de revisión bibliográfica pretende reunir los avances científicos relacionados con un estado de la MI y sus potenciales efectos benéficos en la salud de los individuos, y en este contexto, analizar el impacto del uso de alimentos prebióticos y probióticos como terapéutica nutricional en el tratamiento del SM.

En los últimos años, la investigación sobre la relación entre la microbiota humana, la salud y los alimentos, ha crecido significativamente. Los descubrimientos recientes en el campo de la MI y su relación con el hospedador abren nuevos caminos en la comprensión de ciertas enfermedades inflamatorias y metabólicas.

Los cambios en la MI, el aumento de la permeabilidad intestinal y la endotoxemia, posiblemente juegan un papel en el desarrollo de un estado inflamatorio crónico de bajo grado en el hospedador, que contribuye al desarrollo de enfermedades metabólicas crónicas como las patologías que forman parte del SM, que se ha convertido en un riesgo público de la salud mundial.

La manipulación de la MI podría ser una importante estrategia terapéutica para regular el equilibrio de energía en personas obesas, diabéticas o con diagnóstico de SM.

Teniendo en cuenta que la dieta es un factor importante que modula la composición de la MI, nace la idea de realizar una revisión bibliográfica para unir los estudios científicos publicados al respecto, e integrar conceptos que permitan comprender de qué manera, las distintas intervenciones nutricionales podrían influir positivamente en su modulación, para la prevención y/o tratamiento de diversas patologías.

VII. Objetivos

Objetivo general

- Analizar, a través de una revisión bibliográfica, el rol de la microbiota intestinal, su relación con el síndrome metabólico y su modulación mediante la terapéutica nutricional.

Objetivos específicos

- Reunir las publicaciones que analizan la relación existente entre la disbiosis de la MI con la aparición de patologías asociadas a la obesidad presentes en el síndrome metabólico.

- Reunir los trabajos publicados respecto a la participación de los probióticos, prebióticos, simbióticos y alimentos funcionales como terapéutica y sus efectos en la prevención y/o tratamiento del síndrome metabólico.

- Realizar una revisión de estudios científicos que respalden la importancia de mantener una microbiota intestinal saludable a través de la alimentación, y demuestren los potenciales beneficios en la salud individual.

IX. Diseño metodológico

Análisis de los datos

Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica de artículos científicos verificados. La búsqueda de información se llevó a cabo mediante criterios diseñados para la selección de artículos (fecha de publicación, idioma, nivel de impacto, etc.), para poder cribar la información existente respecto al tema de estudio. En base a los artículos científicos obtenidos mediante las distintas bases de datos, se estableció la base del trabajo científico, quedando reflejada en el marco teórico mediante referencias, figuras y tablas.

Se realizaron consultas a las bases de datos Scielo, PubMed y Dialnet mediante el uso de las palabras clave “microbiota intestinal”, “síndrome metabólico”, “probióticos”, “prebióticos”, “disbiosis”, conectándolas mediante los operadores booleanos “and” y “or”.

De la búsqueda inicial, se obtuvo un resultado total de 3.950 artículos, luego se realizó un cribado de acuerdo a los criterios de exclusión, y se obtuvieron 431 resultados, de los que se seleccionaron 59 artículos, para su posterior análisis en profundidad y discusión final. Luego de la selección se procedió a dividir la información en tres temáticas, respondiendo a cada uno de los objetivos específicos, el análisis, que se centró en dar respuesta a los objetivos del presente trabajo.

Tipo de estudio: Revisión bibliográfica de literatura y publicaciones científicas.

Muestra: 59 artículos publicados en revistas indexadas entre 2006-2021 que cumplieran con los criterios de búsqueda.

Criterios de inclusión y exclusión de los artículos científicos

Criterios de inclusión

- Artículos publicados en los últimos quince años (entre 2006 y 2021) que contengan las palabras clave de investigación, publicados en español.
- Estudios experimentales en animales y humanos, casos y controles, revisión sistemática, revisión literaria, papers, y meta análisis que cumplan con los criterios de búsqueda.
- Estudios que relacionen la microbiota intestinal con patologías metabólicas, especialmente, el síndrome metabólico.
- Estudios donde se relacionan los probióticos y prebióticos, y su efecto en la microbiota intestinal.

Criterios de exclusión

- Artículos que no cumplan el periodo de años determinados, que se encuentren en otros idiomas que no sea español.
- Estudios donde la población estudio sean niños o adolescentes.
- Estudios que relacionen patologías diferentes al síndrome metabólico.

X. Resultados

Relación entre la microbiota intestinal y el síndrome metabólico

La dieta es un factor que perfila la MI, reconociéndose de forma creciente cómo distintos metabolitos microbianos derivados de la digestión de los nutrientes, se asocian a insulino-secreción, insulino-sensibilidad e incidencia de diabetes tipo 2. Estudios realizados en los seis últimos años indican que la MI es un factor importante en la regulación del metabolismo energético del organismo. Además de su papel en el rescate colónico de energía, se sabe que la microbiota también regula el almacenamiento de lípidos en los adipocitos, por lo que su papel en la obesidad y el SM está siendo objeto de investigación.

La microbiota y los metabolitos que se generan en el intestino a partir de la dieta, configuran señales neurales y endocrinas que influyen en órganos y tejidos distantes. De este modo, la MI contribuye a funciones tan diversas como la regulación del balance energético (ingesta, gasto energético, metabolismo de la glucosa, etc.), así como otras que dependen del sistema nervioso, incluyendo funciones cognitivas, estado de ánimo y comportamiento (eje microbiota-intestino-cerebro).

Los avances científicos recientes sugieren que ciertas perturbaciones de la MI conducen a diversas alteraciones que contribuyen al desarrollo de enfermedades no transmisibles. Tal es así, que la composición alterada de la MI podría desempeñar un papel importante como desencadenante de inflamación metabólica y resistencia a la insulina.[32]

La dieta es uno de los principales contribuyentes a la diversidad microbiana. Se ha sugerido que cambios en la dieta pueden explicar hasta el 57% de las variaciones en la microbiota en comparación con las variaciones genéticas del huésped, que representan aproximadamente el 12%.

En conjunto, estos hallazgos sugieren que pueden lograrse cambios en la microbiota a través de intervenciones dietéticas con impactos positivos en el manejo de algunas enfermedades.

Se ha demostrado en ratones, que el cambio de una dieta “occidental” alta en grasas y azúcares, a una dieta baja en grasas y rica en polisacáridos vegetales, puede variar la composición de la MI en un día.

En otro estudio realizado en humanos, el cambio de una dieta alta en grasas y baja en fibra a una dieta baja en grasas y alta en fibra, causó cambios notables en la MI dentro de las 24 horas.[36]

El aumento de la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* es importante al considerar que el principal componente de las membranas celulares de las bacterias gram-negativas es el lipopolisacárido (LPS), conocido estimulador de la inflamación, ya que estimula la liberación de citoquinas inflamatorias endógenas. Consecuentemente, el aumento de LPS contribuye a la resistencia insulínica y por ende, favorece al desarrollo de la diabetes.

El efecto metabólico de la microbiota en relación con la extracción de la energía, se entiende gracias al rol que juegan estas bacterias al transformar nutrientes complejos como fibra dietética y mucina en azúcares simples y ácidos grasos de cadena corta. Sin el efecto de la MIl tanto la fibra dietética como la mucina serían eliminadas en las deposiciones.[32]

Con respecto a la función de la microbiota en el SM y alteraciones asociadas, estudios realizados en ratones libres de gérmenes demostraron que éstos quedaron protegidos de la obesidad, resistencia a la insulina, dislipidemia, hígado graso/ esteatohepatitis no alcohólica, cuando se alimentaron con una dieta occidental alta en grasas. En contraste, después de la colonización con microbiota de ratones criados convencionalmente, el contenido de grasa corporal, en los ratones originalmente libres de gérmenes, aumentó hasta el 60% en 14 días. Esto se asoció con insulinorresistencia, a pesar de que la ingesta de alimentos se redujo. La evidencia actual sugiere que la MI afecta a la adquisición de nutrientes, la obtención de energía, y un sinfín de rutas metabólicas del huésped.[39]

La MI es capaz de promover un estado de inflamación sistémica de bajo grado, resistencia a la insulina e incrementar el riesgo cardiovascular a través de mecanismos que incluyen la exposición a productos bacterianos, en particular, los LPS derivados de las bacterias gramnegativas. A esto se le ha llamado endotoxemia metabólica. Varios estudios recientes demostraron una asociación entre los niveles de triglicéridos postprandiales y la elevación de endotoxinas bacterianas después de una dieta alta en grasas. Los cambios en la MI, el aumento de la permeabilidad intestinal y la endotoxemia, posiblemente juegan un papel en el desarrollo de un estado inflamatorio crónico de bajo grado en el huésped, y que contribuye al desarrollo de la obesidad y de enfermedades metabólicas crónicas, como el SM. [36]

En años recientes ha ganado fuerza el concepto de que la grasa visceral es la responsable de este problema. La grasa visceral secreta cerca de 250 proteínas, como el factor de crecimiento visceral, la IL-6, el inhibidor del activador de plasminógeno, el TNF-α y la proteína C reactiva, todos implicados en la inflamación. Esto hace pensar que la obesidad, con sus consecuencias metabólicas y enfermedades acompañantes, podría tener un importante componente microbiano, con probables implicaciones terapéuticas.[9]

La comunidad científica se encuentra trabajando intensamente en el conocimiento de la composición de la microbiota y en el impacto de la proporción o ausencia de las principales especies en el funcionamiento global de la misma y, consecuentemente, del organismo humano.[33]

Participación de los probióticos y prebióticos como terapéutica y sus efectos en la prevención y/o tratamiento del síndrome metabólico.

Las comunidades microbianas que habitan establemente un nicho, viven en un estado de equilibrio que se caracteriza por la abundancia de especies que tienen una relación de comensalismo y mutualismo con el hospedador, de modo que tanto el hospedador como sus huéspedes se ven beneficiados por la simbiosis. Esta situación se conoce como «eubiosis». En contraste, el término «disbiosis» define un desequilibrio que implica perturbación del estado de simbiosis y se reconoce por cambios cualitativos y/o cuantitativos en la composición y funciones de la microbiota.
Los estados de disbiosis generalmente se caracterizan por la pérdida o la representación insuficiente de especies beneficiosas que habitualmente son dominantes, y un aumento de especies minoritarias, que a menudo incluyen patobiontes o patógenos oportunistas. La composición alterada de la microbiota intestinal podría desempeñar un papel importante como desencadenante de inflamación metabólica y resistencia a la insulina. [29]

En función de la relación establecida entre la obesidad, el metabolismo, la inmunidad y la MI, el uso de estrategias dietéticas destinadas a modular la composición de la microbiota se ha propuesto como medio para controlar los trastornos metabólicos de forma más eficaz. La mayoría de los estudios al respecto, se basan en la administración de probióticos y prebióticos.[32]

Una comisión de expertos convocados en 2001 de forma conjunta por la FAO y la OMS, definió a los probióticos como “microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del hospedador”. Esta definición ha sido ampliamente aceptada por la comunidad científica mundial y ha sido recogida en los consensos de la Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SEMIPyP) y de ISAPP. En ocasiones, se emplea el término «probióticos de nueva generación» para hacer referencia a aquellas especies beneficiosas que forman parte de la microbiota intestinal humana (*Faecalibacterium prausnitzii* o *Roseburia intestinalis*).[29]

La definición actual se aplica también a los prebióticos para uso en animales, en los cuales las estrategias centradas en la microbiota tendientes a mantener la salud y prevenir enfermedades, son tan relevantes como para los humanos.

La definición de probióticos excluye a los microorganismos muertos y los componentes o sustancias producidas por los microorganismos, aunque demuestren efectos biológicos saludables. Se les denomina «para probióticos» o «postbióticos», respectivamente. Entre las propiedades benéficas atribuidas a los probióticos, se encuentra la reducción de las concentraciones plasmáticas de colesterol y triacilgliceroles, entre otras. [34]

Los microorganismos comercializados como probióticos incluyen levaduras (*Saccharomyces, Kluyveromyces*) y bacterias de diferentes géneros (*Lactobacillus, Streptococcus, Enterococcus, Pediococcus, Bifidobacterium, Propionibacterium, Bacillus* y *Escherichia*). La perfecta caracterización taxonómica del microorganismo es imprescindible para evaluar su seguridad. Además, el concepto de probiótico se aplica solamente a las cepas que han sido evaluadas según las directrices de la FAO/OMS. Todo probiótico debe identificarse por su género, especie, subespecie (si corresponde) y una designación alfanumérica propia de la cepa. El beneficio para la salud debe demostrarse mediante ensayos clínicos aleatorizados y controlados. Además, el beneficio demostrado para una condición de salud concreta (p. ej., diarrea aguda) no es extrapolable a otras indicaciones (p. ej., alergia). Los efectos beneficiosos para la salud deben estar debidamente documentados para que una sustancia se considere un prebiótico. Estos efectos incluyen beneficios para el tracto gastrointestinal (por ejemplo, inhibición de patógenos y estimulación inmune), cardiometabolismo (reducción en los niveles de lípidos en la sangre, efectos sobre la resistencia a la insulina), salud mental (por ejemplo, metabolitos que

influyen en la función cerebral, la energía y la cognición) y los huesos (biodisponibilidad de minerales), entre otros. [29]

Se ha observado que la administración de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* a ratones reduce la permeabilidad intestinal, mejora la integridad de las uniones estrechas entre células epiteliales y reduce los niveles de marcadores inflamatorios como LPS plasmático y citoquinas.

Algunos estudios realizados con individuos obesos, que incluían la ingesta de ingredientes alimentarios con efecto prebiótico, capaces de estimular selectivamente un número limitado de especies de la MI que confieren beneficios en la salud, han mostrado resultados caracterizados por una tendencia a disminuir la ingesta de alimentos debido al aumento de la sensación de saciedad. Este efecto se ha observado con fibra de tipo inulina, y no se presenta con fibra no fermentable como la celulosa microcristalina, indicando que existe un papel de la microbiota colónica en la modulación de la saciedad.[45]

Se ha observado que la administración de oligofructosa a ratones genéticamente obesos, incrementa el contenido de *Lactobacillus, Bifidobacterium* y el grupo *C. coccoides-E. rectale*, que a su vez conduce a la reducción de permeabilidad intestinal, a la mejora de la integridad de las uniones estrechas entre células epiteliales y al descenso de marcadores inflamatorios como LPS plasmático y citoquinas. Un resultado equivalente se ha observado con la alimentación de ratones con arabinoxilanos, que causa el incremento de Bifidobacterias y la mejora de la función de barrera intestinal dañada por el consumo de dietas altas en grasas. Adicionalmente, el descenso de pH causado por la fermentación de prebióticos y la producción de butirato, incrementan los niveles de mucina del epitelio intestinal. [54]

Estudios en biorreactores y en animales, indican que las abundancias relativas de las poblaciones bacterianas beneficiosas involucradas en estos procesos metabólicos aumentan, mientras otras poblaciones potencialmente dañinas disminuyen. Se ha demostrado que el consumo de probióticos se asocia a una mayor concentración de bacterias gram-positivas y a una disminución de las gram-negativas en las deposiciones, con la consiguiente disminución de los niveles de LPS circulante, lo cual podría disminuir el desarrollo de la endotoxemia, y por ende, el desarrollo de obesidad y resistencia insulínica.

Algunos estudios han demostrado que las alteraciones en la composición de la MI asociadas a la obesidad (genética o inducida por la dieta) en animales pueden revertirse mediante la transferencia por vía oral de la microbiota intestinal de ratones flacos, o bien mediante la administración de prebióticos, por lo menos a corto plazo. A pesar de que las relaciones causa-efecto entre la microbiota intestinal y la obesidad no están todavía bien definidas, la manipulación intencionada de la microbiota intestinal a través de la dieta se considera una posible herramienta para revertir o prevenir la obesidad y, en particular, las enfermedades metabólicas asociadas.

En relación con el posible empleo de bifidobacterias, además de la mencionada asociación negativa del género *Bifidobacterium* con la obesidad, *Bifidobacterium breve* se considera una especie candidata para el control de la adiposidad debido a su capacidad para modificar la composición lipídica corporal, como es la transformación del ácido linoleico de la dieta en ácido linoleico conjugado en el tejido adiposo de ratas y cerdos.[54]

El principal sustrato energético para las bacterias de la MI es la fibra dietética soluble, que incluye el almidón resistente, polisacáridos no-almidón (como la inulina), distintos tipos de oligosacáridos y azúcares alcohol, tanto naturales como sintéticos. La fermentación de estos compuestos genera ácidos grasos volátiles (AGVs) que pueden estimular receptores específicos (GpR41, GpR43) ubicados en numerosos tejidos y órganos del cuerpo. Los AGVs son responsables de la gran mayoría de los efectos fisiológicos beneficiosos asociados a la MI, particularmente frente al desarrollo de ENTs. Diversos estudios recientes han mostrado que los fitoquímicos, a pesar de ser consumidos en menor cantidad que la fibra dietética, también impactan sobre la MI, generando metabolitos con actividades biológicas potencialmente interesantes para la salud humana.[58]

La presencia de oligosacáridos estimula el crecimiento y la actividad metabólica de las bacterias beneficiosas, ya que estas pueden usarlos como sustratos y fermentarlos. Los más conocidos son la inulina y la oligofructosa, que también ejercen efectos beneficiosos sobre la ingesta y diversos parámetros metabólicos, lo que se explica, en parte, gracias a que el aumento de las bacterias gram-positivas se correlaciona con una disminución del LPS, y por ende, se normaliza el tono inflamatorio por reducción de la endotoxemia.[54]

En modelos animales, los efectos beneficiosos de la oligofructosa se han vinculado a los productos de su fermentación, responsables de la generación de ácidos grasos de cadena

corta como el ácido butírico. Éste promueve la diferenciación de células L en el colon proximal y aumenta así la síntesis de GLP-1, lo que favorece la sensación de saciedad. Este fenómeno se estudió en ratas, las cuales presentaron niveles aumentados de GLP-1, así como un efecto protector frente a la ganancia de peso al adicionarles oligofructosa en la dieta.[32]

Cani *et al.* fueron los primeros en mostrar que la administración a ratas de una dieta con 10% oligofructosa disminuía el consumo de alimentos y la masa grasa epididimal después de 3 semanas. Los autores atribuyen este hallazgo a la menor liberación de grelina, una hormona orexigénica producida por las células enteroendocrinas de la mucosa gástrica, y a la mayor liberación de GLP-1 y PYY, hormonas anorexigénicas producidas por las células enteroendocrinas L de la mucosa ileal y colónica. Posteriormente demostraron que productos de la fermentación de la oligofructosa, probablemente los AGV, aumentan el número de células enteroendocrinas L en la mucosa del colon proximal, mediante la inducción de los factores de diferenciación neurogenina 3 y NeuroD. El consumo de este prebiótico permitió mejorar también la glicemia e insulinemia en ayuno de ratas diabéticas, e inhibir el apetito de animales alimentados con una dieta alta en grasa.[35]

Estos autores desarrollaron un ensayo clínico randomizado, doble ciego y controlado, en 10 voluntarios sanos que recibieron diariamente 16 g de prebiótico o de maltodextrina por 2 semanas. El consumo de oligofructosa aumentó la fermentación en el colon (evaluada mediante test de H2 en aire espirado) y, en forma correlativa, las concentraciones plasmáticas de GLP-1 y de PYY. Estos efectos de la oligofructosa podrían explicar la disminución de la sensación de hambre y la baja postprandial de la glucemia, observada en estos sujetos. [36]

Estos resultados sugieren que la incorporación de prebióticos a la dieta puede ser una estrategia interesante para controlar el apetito. Los fitoquímicos dietarios, que incluyen a más de 8.000 compuestos, son una nueva clase de prebióticos debido a su capacidad de estimular poblaciones de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium, Akkermansia* y de bacterias productoras de butirato en el colon, a expensas de bacterias potencialmente dañinas como *C. histolyticum*. Además, son transformados por la MI en múltiples metabolitos que ejercen actividades biológicas a veces más potentes que la molécula inicial de la cual provienen. Individuos con distintos metabolismos han sido descritos de acuerdo a su capacidad de responder al consumo de isoflavonas, lignanos o elagitaninos, dependiendo de la presencia

en su MI de bacterias capaces de transformar dichos polifenoles en equol, enterolactona/enterodiol y urolitinas, respectivamente, los cuales exhiben actividades biológicas. [54] El efecto prebiótico de los fitoquímicos contribuiría a explicar los efectos saludables del consumo de alimentos ricos en ellos, ya que el consumo de componentes reguladores como prebióticos, probióticos o fitoquímicos, mantiene el equilibrio de la microbiota. Los avances científicos y clínicos asociados al desarrollo de técnicas moleculares, están evidenciando que la utilización selectiva de prebióticos no es exclusiva de *lactobacilos* y *bifidobacterias*, extendiéndose a géneros tales como *Eubacterium y Roseburia*. Su potencial uso terapéutico en la obesidad, resistencia a la insulina y esteatosis hepática, es objeto de investigación. La evidencia generada en distintas enfermedades avala la posibilidad de que los prebióticos tienen un papel promotor de salud en la población sana, que puede detectarse mediante amplios estudios observacionales.

Dichos resultados son confirmados por diversos ensayos clínicos, donde se aprecia que la suplementación dietaria con polifenoles de té verde o negro, café, arandanos, cacao, vino tinto, manzana, cereales o soja, estimula el crecimiento de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, y eventualmente de *Enterococcus, Streptococcus, Bacteroides* y de bacterias productoras de butirato, como *Faecalibacteriumprausnitzii* y *Eubacteriumrectale*, reconocidas por ejercer efectos anti-inflamatorios y reguladores del metabolismo energético. En algunos de estos estudios, las poblaciones potencialmente patógenas de *C. histolyticum/C. perfringens*, *Pseudomonas* y *Enterobacteria*, disminuyen.

Estos hallazgos llevaron a postular que los fitoquímicos, y particularmente los polifenoles, puedan ser considerados como una nueva clase de prebióticos, los cuales se definen como “compuestos no digestibles en el intestino que, a través de su metabolización por la MI, modulan la composición y/o actividad de esta e inducen efectos fisiológicamente beneficiosos para la salud del huésped”.[58]

Suplementos de prebióticos como la inulina, han demostrado aumentar la saciedad y disminuir la ingesta de alimentos, observándose un efecto que no es producido por fibra fermentable, por lo que se puede afirmar que existe una relación de la MI con la modulación de la saciedad.

También se ha descrito el efecto en otros péptidos gastrointestinales (como el PYY y la grelina). Diversos estudios similares sugieren el rol de los probióticos y prebióticos en la

regulación del crecimiento del tejido adiposo, inflamación sistémica, saciedad frente a la alimentación y posiblemente, en la obesidad, sin embargo faltan estudios que demuestran un efecto terapéutico real.

El consumo de alimentos con este tipo especial de nutrientes puede generar cambios saludables en la composición de la microbiota, y que esta influya en modular la expresión de genes, el metabolismo y balance energético en el hospedador, particularmente en órganos como el intestino, músculo, hígado, y tejido adiposo, que apoyen en el mantenimiento o pérdida de peso corporal del individuo y sobre todo, para abatir los problemas de enfermedades relacionadas con el SM (obesidad y diabetes).
Así, el uso de probióticos y prebióticos se encuentra entre las estrategias dietéticas más ampliamente utilizadas para controlar la composición y la actividad metabólica de la MI, y representa una alternativa para restablecer algunos de los cambios en la MI asociados a la obesidad.[32]

Relación entre la dieta y la salud de la microbiota intestinal

Se ha demostrado que la alimentación resulta ser un elemento fundamental en la simbiosis entre microbiota y hospedador, condicionando y modulando el establecimiento de la MI en el niño, y su estructura y funcionalidad en el adulto. Además de la alimentación (componentes alimentarios, nutrientes, patrones alimentarios, etc.), otros factores relevantes que pueden condicionar a un desequilibrio de la MI son los fármacos, las condiciones de higiene, el ritmo circadiano, el ayuno intermitente, los cambios estacionales, la industrialización, etc.

En la actualidad, hay suficiente evidencia científica que refuerza la importancia de la dieta para el establecimiento, la estructura y la actividad funcional de la MI, así como estudios que demuestran el papel de la dieta en determinadas enfermedades a través de sus efectos sobre las comunidades microbianas del intestino.

En general, aunque no siempre son coincidentes los resultados, la mayoría de los estudios relacionan la obesidad y el consumo de dietas ricas en grasas y proteínas con el desarrollo de disbiosis y la menor diversidad genética de la MI, y además, relacionan el consumo de dietas ricas en grasas y proteínas y bajas en fibra con una pérdida de la integridad de la barrera intestinal y con el desarrollo de endotoxemia metabólica, que se caracteriza por un

aumento sérico de lipopolisacáridos y un estado de inflamación sistémica de bajo grado que se asocia a la obesidad. Esto genera a su vez, un incremento de la glucemia e insulinemia en ayunas, y un aumento progresivo del peso corporal y de la masa grasa y hepática, mientras los niveles de citoquinas proinflamatorias (TNF-α, lL-6, IL-1ß, MIP-1) aumentan tanto en el plasma como en los tejidos adiposo, hepático y muscular. Estos hallazgos confirman, por lo tanto, el papel de la MI, y en particular, el de las bacterias gram-negativas y de su LPS en el desarrollo del estado de inflamación y de la resistencia insulínica.[35]

Los enterotipos parecen estar influenciados por el patrón alimentario habitual. El enterotipo *Bacteroides* es el más frecuente en los países industrializados y se asocia con hábitos dietéticos propios de la vida urbana. El enterotipo *Prevotella* es más frecuente en áreas de cultura agraria, con dietas ricas en fibra y bajas en proteína y grasa animal. Otros estudios han detectado modificaciones de la microbiota según el periodo estacional, observándose cambios en relación al consumo de verduras y frutas frescas en verano, frente a alimentos congelados o enlatados durante el invierno. Las diferencias dietéticas entre distintas poblaciones podrían explicar la variabilidad taxonómica del ecosistema microbiano intestinal.

Las intervenciones dietéticas a corto plazo pueden inducir cambios rápidos en la composición de la microbiota, asociados a variaciones drásticas en la cantidad de fibra dietética.

En modelos experimentales, un consumo elevado de grasas puede traducirse en un desequilibrio del ecosistema intestinal, que contribuye al desarrollo de procesos inflamatorios. El mecanismo parece mediado por un incremento de la absorción de lipopolisacáridos, endotoxemia subclínica y activación de TLR4.[29] Este mismo mecanismo parece contribuir al desarrollo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas. Además, la microbiota puede contribuir a la regulación del metabolismo de los lípidos y la glucosa, a través de la interacción de los ácidos biliares en el íleon terminal y la modulación del receptor de ácido biliar acoplado a la proteína G1 (TGR5). Estas evidencias abren una línea de investigación sobre la participación de la microbiota en la eficacia y seguridad individual de algunos de los tratamientos ensayados con ácidos biliares en la obesidad.[29]

Las dietas vegetarianas o veganas son ricas en hidratos de carbono complejos, de modo que sería esperable su impacto beneficioso en la MI. La producción de AGCC está aumentando en la población vegetariana y sería este uno de los principales beneficios. Es también probable que los beneficios de las dietas vegetarianas deriven de la presencia de productos fitoquímicos, como las isoflavonas, entre otros.

Por otro lado, se ha advertido que la ingesta en la dieta de fructanos, como oligofructosa e inulina, aumenta el contenido de bifidobacterias intestinales, y también ejerce un efecto protector contra la endotoxemia asociada a la obesidad, además de favorecer la disminución de peso corporal y provocar sensación de saciedad.

También se ha referido que las dietas de adelgazamiento basadas en la reducción del consumo de carbohidratos, pueden alterar de manera negativa la proporción de la microbiota colónica formadora de butirato y de bifidobacterias.

Se ha descrito una microbiota humana de «tipo obeso», asociada al exceso de peso y al SM, con un incremento de la razón *Firmicutes/Bacteroidetes*. Las *Bifidobacterias* y los *Bacteroides Spp*. parecen ser protectores contra el desarrollo de obesidad. Esta podría tener un componente microbiano, con probables implicaciones terapéuticas. La MI tiene enzimas que transforman a los polisacáridos complejos de la dieta, que el intestino humano no puede digerir ni absorber, en monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta (AGCC), principalmente acético, propiónico y butírico. Los dos primeros se absorben a la circulación portal, y el tercero es empleado por los colonocitos como fuente de energía. Los AGCC pueden ser transportados al hígado para ser usados en la síntesis lipídica; de hecho, se estima que las calorías derivadas de esta digestión bacteriana constituyen alrededor del 10% de toda la energía que se absorbe. Además, parece ser que la microbiota es capaz de modular los genes que afectan la disposición de la energía en los adipocitos. La microbiota de los individuos obesos puede ser más eficiente en la extracción de energía que la microbiota de los individuos delgados.[9]

Por todo lo mencionado anteriormente, estamos en condiciones de afirmar que la modulación de la MI a través de la intervención dietética, podría ser una importante estrategia terapéutica y preventiva para regular el equilibrio de energía en personas obesas, diabéticas, o con diagnóstico de SM.

XI. Discusión

La MI actúa colectivamente como un órgano, ya que presenta una intensa actividad metabólica, participando de forma activa en los procesos de digestión de nutrientes asociado a sus mecanismos sobre la homeostasis y actuando sobre la inmunidad del intestino. Sus funciones metabólicas tienen una gran repercusión en el estado nutricional y de salud del individuo. Tal es así que, se considera a la microbiota como un nuevo factor implicado en la regulación del peso corporal y en las enfermedades asociadas a la obesidad, como lo es el SM.

El SM es considerado como una condición patológica, que se caracteriza por presentar obesidad abdominal, resistencia a la insulina, hipertensión e hiperlipemia. Se lo caracteriza como una entidad de origen multicausal, que constituye un problema de salud pública a nivel mundial. Otros estudios afirman que el SM es considerado como un estado protrombótico y proinflamatorio caracterizado por un aumento de la actividad de las citoquinas inflamatorias.

Las causas de este síndrome no han sido aún esclarecidas, sin embargo, en su patogénesis se encuentran implicadas complejas interacciones de factores genéticos, metabólicos y medioambientales, entre los que se incluye la dieta. Hay dos componentes que parecen ser responsables de propagar esta enfermedad, y son la dieta con aumento de alimentos procesados con gran aporte energético, altos en grasas saturadas, en azúcares refinados y baja en fibra, una disminución de la actividad física debido a cambios de hábitos y costumbres de la población en las últimas décadas.

Respecto a ello, una de las principales medidas terapéuticas que deberían considerarse para prevenir y tratar el SM supone introducir cambios en el estilo de vida, y más concretamente, en el tipo de dieta.

Los datos que han sido publicados hasta la actualidad, sugieren que la prevalencia de SM en el mundo oscila entre el 20 y el 40%, con variaciones considerables en las diferentes regiones, estos valores son significativamente altos como para que se considere un problema prioritario a abordar.

En la actualidad, según los datos de la última Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS 2019), en Argentina, los patrones alimentarios han empeorado en las últimas

décadas; el consumo de sodio y el de azúcar duplica el consumo máximo recomendado, el de bebidas azucaradas es de los más altos del mundo y el consumo de frutas y verduras es muy bajo, lo que lleva a que el sobrepeso y la obesidad constituyan la forma más prevalente de malnutrición en el país, afectando a 4 de cada 10 niños y adolescentes y a casi 7 de cada 10 adultos, lo que representa un problema y una prioridad para la agenda de salud pública.

En el presente trabajo de revisión bibliográfica, se analizó la relación existente entre el SM y la MI, y los aspectos relacionados con su modulación con fines terapéuticos.

Un 82% de los artículos analizados en este trabajo afirma que existe una relación significativa entre la composición de la MI y el desarrollo de la obesidad en general y de sus patologías asociadas presentes en el SM. La disbiosis de la microbiota es capaz de promover un estado de inflamación sistémica de bajo grado, resistencia a la insulina e incrementar el riesgo cardiovascular a través de mecanismos que incluyen la exposición a metabolitos bacterianos, en especial, los lipopolisacáridos derivados de las bacterias Gram negativas, que generan endotoxemia metabólica.

De la revisión realizada en este trabajo se desprende que, si bien no se conoce a ciencia cierta la composición ideal de la microbiota sana, la MI de los obesos se encuentra alterada, en comparación con la de individuos con peso normal. El perfil de la MI de individuos obesos presenta principalmente un predominio del género *Firmicutes*. Esta razón *Firmicutes/Bacteroidetes* aumentada, daría lugar a una flora intestinal más eficiente en la degradación de hidratos de carbono no digeribles, aumentando el rescate colónico de energía a partir de la fibra dietética. Otro mecanismo que explicaría esta relación entre la disbiosis bacteriana y el desarrollo de la obesidad sería que ciertos metabolitos de la microbiota, como los ácidos grasos de cadena corta, participan en la regulación del almacenamiento de grasa por los adipocitos, la expresión de leptina y péptido YY, encargadas de la regulación del apetito. Por otra parte, este aumento de la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* es lo que ocasiona la endotoxemia, debido a que las bacterias Gram negativas poseen como principal componente de sus membranas celulares al lipopolisacárido (LPS), que aumenta la inflamación estimulando la liberación de citoquinas pro inflamatorias endógenas. Consecuentemente, el aumento de LPS contribuye a la resistencia a la insulina y por ende, favorece el desarrollo de diabetes.

La mayoría de los estudios analizados relacionan la obesidad y el consumo de dietas ricas en grasas y proteínas y bajas en fibra, con el desarrollo de la disbiosis, y esto, a su vez, ocasiona una pérdida de la integridad de la barrera intestinal junto con el desarrollo de endotoxemia metabólica.

Las dietas altas en productos de origen vegetal como frutas, verduras, aceites vegetales, legumbres, cereales enteros, frutos secos, representan un mayor beneficio en la diversidad microbiana del huésped, aumentando los niveles de *Bacteroides*, dado por el consumo de fibra proveniente de estos alimentos naturales, lo cual supone un mayor predominio de los tipos de filos propuestos por la literatura como beneficiosos. La incorporación de dichas dietas, es importante para establecer estilos y hábitos de vida saludable en la población.

En este contexto, y según el análisis de los artículos seleccionados, nos encontramos frente a un común denominador en la mayoría de los estudios, que sostienen que el uso de probióticos, prebióticos, simbióticos e inmunonutrientes, ayudan a mantener la homeostasis de la MI, previniendo las alteraciones causadas por la disbiosis.

Por lo tanto, en función de la relación establecida entre la obesidad, el metabolismo y la MI, el uso de estrategias dietéticas destinadas a modular la composición de la microbiota debería ser una herramienta más para el control de los trastornos metabólicos y de su prevención. Sin embargo, aún faltan estudios que demuestren efectos terapéuticos más específicos relacionados con este tema.

El uso de probióticos, prebióticos, simbióticos e inmunonutrientes se encuentra entre las estrategias dietéticas que, en estudios experimentales y en tratamientos en humanos, han logrado mejores resultados para controlar la composición y la actividad metabólica de la MI. Asimismo, representan una alternativa para restablecer algunos de los cambios en la misma, relacionados a la obesidad y a las patologías asociadas al SM.

Con respecto al consumo de prebióticos, el único mecanismo sustentado en estudios experimentales en humanos, fue la producción de metabolitos de la microbiota, identificando que el metabolismo de carbohidratos genera productos benéficos para el huésped como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Se requieren futuras investigaciones que profundicen estos conceptos y permitan llegar a obtener datos más precisos con respecto a este tema.

Por otra parte, el 90% de los artículos analizados obtuvieron sus datos de estudios experimentales en ratones, de los que se desprende que al recibir una dieta modificada y con la incorporación de probióticos y prebióticos, los animales mostraron una mejora en los marcadores metabólicos que caracterizan al SM. Pero la mayoría coincide en que aún se deberían realizar más estudios que permitan dilucidar los mecanismos reguladores del metabolismo lipídico y glucémico en humanos, como así también, estudios de metagenómica que permitan evaluar los tratamientos más adecuados en cada caso particular.

En este análisis no se hallaron estudios que demuestren cuál es la forma más efectiva de administrar los probióticos, de manera de optimizar su utilización por parte de la microbiota.

Actualmente, en Argentina, en el Centro de Referencia para Lactobacilos-Cerela Conicet-se están llevando a cabo tareas de investigación orientadas a promover la aplicación biotecnológica de bacterias lácticas en alimentos y suplementos que consiste en la microencapsulación de las cepas para resistir su paso por el tubo digestivo, entre otros procesos.

Por todo lo planteado anteriormente, consideramos de importancia realizar a futuro nuevos estudios de la composición de la MI en pacientes con patologías relacionadas con obesidad y SM, para poder determinar la estrategia terapéutica más conveniente, que pueda acompañar al plan de alimentación.

XII. Conclusiones

En base a los objetivos planteados para el presente estudio se pudo llegar a las siguientes conclusiones:

- En la actualidad, numerosos estudios científicos respaldan la relación existente entre los componentes del síndrome metabólico y la disbiosis de la MI.

- Aún no se puede precisar con exactitud cuál es la composición de una microbiota ideal, ni cual es a ciencia cierta la composición de la microbiota de tipo “obeso”. Si estamos en condiciones de afirmar que hay un determinado tipo de población bacteriana que está asociada a la obesidad y que tiene efectos negativos en la salud.

- Según los estudios analizados en el presente trabajo, la clave estaría en poder desarrollar estrategias terapéuticas y/o profilácticas que incluyan la disminución de la proliferación de poblaciones bacterianas asociadas a la obesidad, así como cambios en los hábitos alimenticios y la actividad física, y de esta manera lograr el camino hacia el control del SM y otras patologías asociadas a éste, como la diabetes mellitus, la hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares, siendo las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) la principal causa de muerte en Argentina, de acuerdo a la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2018.

- La evidencia científica permite afirmar que el uso de probióticos, prebióticos, inmunonutrientes y fitoquímicos, acompañado de hábitos saludables de consumo de alimentos, se encuentra entre las estrategias dietéticas más útiles para controlar la composición y la actividad metabólica de la MI, y representan una alternativa para restablecer algunos de los cambios en la MI asociados a la obesidad. Se plantea en este punto la importancia de continuar las investigaciones de este tipo de intervención, en humanos, a fin de obtener resultados concluyentes que permitan extrapolar resultados a la población en general

- Los probióticos deberían considerarse como un elemento a ser tenido en cuenta en la prevención y tratamiento de patologías relacionadas con la obesidad y el SM. El

relevamiento bibliográfico puso en evidencia tanto el progresivo interés en la utilización de probióticos en los tratamientos para la obesidad como los niveles de efectividad y seguridad en su aplicación.

- Asimismo, consideramos de suma importancia, que se tenga un abordaje integral del paciente con SM, contemplando los múltiples factores que intervienen en el desarrollo de las diferentes patologías asociadas, y por otra parte, es fundamental diseñar estrategias de intervención frente al sobrepeso y la obesidad en etapas tempranas de la vida, a modo de prevención.

XIII. Referencias bibliográficas

(1) Bourlioux P, Koletzko B, Guarner F, Braesco, V.:The intestine and its microflora are partners for the protection of the host: report on the Danone Symposium "The Intelligent Intestine," The American Journal of Clinical Nutrition [Internet] June 14, 2011. [citado 2021 Abr 16] ;78(4):675-683. Disponible en https://academic.oup.com/ajcn/article/78/4/675/4690015?login=true

(2) Guarner F.:Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. Nutr. Hosp. [Internet]. 2007 Mayo [citado 2021 Abr 17] ; 22(Suppl 2): 14-19. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112007000500003&lng=es

(3) Álvarez VM, Cortés BMV, Quirós MLM. El impacto de la microbiota en la enfermedad cardiovascular. Revista Médica Sinergia. [Internet] 2021 [citado 2021 Abr 17] ;6(02):1-12. Disponible en: https://doi.org/10.31434/rms.v6i2.643

(4) Moreno Calderón, X. Guerrero, A. Generalidades en microbiota intestinal. Acta científica de la sociedad venezolana de bioanalistas especialistas . [internet] 2019 [citado 2021 Abr 23] ;22 (1): 1-8 Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ACSVBE/article/view/18807/144814485201

(5) Gotteland, M. El papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la obesidad y de la diabetes de tipo 2. Artículo de Revisión. Rev. chil. endocrinol. [internet] 2013 [citado 2021 Abr 25] ; 6 (4): 155-162 Disponible en https://www.researchgate.net/profile/Martin-Gotteland/publication/259800959

(6) Guarner, F, Malagelada, J.. La flora bacteriana del tracto digestivo. Revista de gastroenterología y hepatología. [Internet] 2003 [citado 2021 Abr 23] ; 26 (1) 1-5 Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-la-flora-bacteriana-del-tracto-13043240?referer=buscador

(7) Sanz, Y. A. Santacruz, J. Ecofisiología Microbiana y Nutrición. Acta Pediátrica Española. [Internet] 2009 [citado 2021 Abr 23] ; 67(9): 437-442. Disponible En: https://docer.com.ar/doc/n581cvc

(8) Sanz, Y; Collado, M. C; Haros, M; Dalmau, J; Sanz, Y. Funciones metabólico-nutritivas de la microbiota intestinal y su modulación a través de la dieta: probióticos y prebióticos; [Internet] 2006 [citado 2021 Abr 23] 62(11): 520-526, Disponible en: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-37575

(9) Icaza-Chávez, M.E. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. Revista de Gastroenterología de México, [Internet] 2013 [citado 2021 Abr 27] 78(4) 240-248 Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090613001468

(10) Chan, Y. · Estaki, M. · Deanna L.. Consecuencias clínicas de la disbiosis inducida por la dieta - Annales Nestlé-Ann Nutr Metab. [Internet] 2013 [citado 2021 Abr 28] 63(suppl):28-40 Disponible en: https://sosnutribox.cl/wp-content/uploads/2020/06/Consecuencias-disbiosis.pdf

(11) Domingo S, Sánchez, J. -Sánchez C.. De la flora intestinal al microbioma. Rev. esp. enfermo. dig. [Internet]. 2018 [citado 2021 Abr 29] ; 110(1): 51-56. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082018000100009&lng=es.

(12) Logroño, E. Naranjo, A. Coronel, A. Beltrán Vera, A. Disbiosis y permeabilidad intestinal: causas y efectos de alterar la flora intestinal normal. [Internet] 2013 [citado 2021 Abr 28] 28 (1) 3-4 Disponible en: https://www.researchgate.net/figure/Relaciones-entre-la-microbiota-intestinal-y-el-peso-corporal-La-linea-discontinua_fig1_262509808

(13) Zimmeta, P. Alberti, G., Serrano Ríos , M. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. Rev. española de cardiología. [Internet] 2015 [citado 2021 Abr 28] 58(12) 1371-1376. Disponible en: https://www.revespcardiol.org/es-una-nueva-definicion-mundial-del-articulo-13082533

(14) Diamant M, Blaak EE, de Vos WM. Do nutrient-gut-microbiota interactions play a role in human obesity, insulin resistance and type 2 diabetes? Obes Rev. [Internet] 2011 [citado 2021 Abr 29 12(4):272-81. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20804522/

(15) Lizarzaburu Robles, J.C. Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. An. Fac. med. [Internet]. 2013 [citado 2021 Abr 28] ; 74(4): 315-320. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832013000400009&lng=es

(16) Basain Valdés, J., "Alteraciones en la microbiota intestinal por la dieta y su repercusión en la génesis de la obesidad" Rev. Medisan [Internet] (2015) [citado 2021 Abr 28] 19 (12) 1536-1546. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015001200013

(17) Peinado Martínez,M. , Dager Vergara, I. , Quintero Molano, K. , Mogollón Perez, M. Puello Ospina, A. Síndrome Metabólico en Adultos: Revisión Narrativa de la Literatura iMedPub Journals [Internet] 2021 [citado 2021 Abr 28] (17)2:4 Disponible en: https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?código=7848788

(18) Saboya P, Bodanese L, Zimmermann P, Gustavo A. Metabolic Syndrome and quality of life: A systematic review. Rev Lat Am Enfermagem [Internet] (2015) [citado 2021 Abr 28] 24: (2848). Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27901223/

(19) Fernández Gianotti, T. Pirola, C.. Epigenética y síndrome metabólico. Rev. argent. endocrinol. metab. [Internet]. 2015 [citado 2022 Abr 29] ; 52(1): 35-44. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-30342015000100006&lng=es.

(20) Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome., Current Hypertension Reports.Current Medicine [Internet].; 2018 [citado 2022 Abr 29] 20(2) 810-812 Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29480368/

(21) León JI, Alonso L, del Olmo E, Castellanos D, Escobedo G, González A.Inflamación sistémica de grado bajo y su relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas: de la evidencia molecular a la aplicación clínica. Rev. Cirugía Y Cirujanos. [Internet] 2015 [citado 2022 Abr 29] ;83(6):543-51. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009741115001188

(22) Cani PD, Delzenne NM, Amar J, Burcelin R. Papel de la microflora intestinal en el desarrollo de la obesidad y la resistencia a la insulina después de una dieta rica en grasas. Rev Patologia Biologica. [Internet] 2008 [citado 2022 Abr 29] 56 (5) 305-309 Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0369811407002210?via%3Dihub

(23) Perdigon,G. Maldonado, C. Carzola, S. Microorganismos probióticos y sus efectos en la salud humana. Realidad vs. Mito Rev. Farm. Repositorio institucional Conicet digital. vol. 160 nº2:20-32 Centro de Referencia para Lactobacilos (Cerela Conicet UNT) [Internet] 2018 [citado 2022 Abr 29] 160 (2) Disponible en: https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/89391

(24) Chistiakov D, Bobryshev Y, Kozarov E, Sobenin E, Orekhov A. Role of gut microbiota in the modulation of atherosclerosis-associated immune response. Rev. Front Microbiol. [Internet] 2015 [citado 2022 Abr 29]; 6: 671. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4485310/

(25) Bull MJ, Plummer NT. Part 2: Treatments For Chronic gastrointestinal disease and gut dysbiosis. IntegraMed (Encinitas). [Internet] 2015 [citado 2022 Abr 29]; 14 (1): 25-33. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26770128/

(26) Castañeda Guillot, C. Actualización en prebióticos. Revista Cubana de Pediatría [Internet] 2014 [citado 2022 Abr 29] 90(4)35-44. Disponible en: http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/648

(27) Shanahan F, Eamonn M. Quigley M. Manipulación de la microbiota para el tratamiento del SII y la EII-desafíos y controversias. [Internet] 2014 [citado 2022 Abr 30] ; 146: 1554-1563. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24486051/

(28) Van Hul M, Cani PD. Carbohidratos y polifenoles para un microbioma saludable y un peso saludable Rep. de nutrición actual. [Internet] 2019 [citado 2022 Ago 22] Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31161579/

(29) Álvarez, J. Fernández, J. Real, F. Guarner, M. l Gueimonde, J. Rodríguez, M. Saenz de Pipaon, Y. Microbiota intestinal y salud, Gastroenterología y Hepatología. [Internet] 2019 [citado 2022 Ago 22] 44 (7) Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570521000583

(30) Sanz, Y., Santa Cruz, A., Dalmau, J. . Influencia de la microbiota intestinal en la obesidad y las alteraciones del metabolismo. Acta Pediatr Esp, [Internet] 2019 [citado 2022 Ago 23] 67(9),442 Disponible en: .http://humanaalimentar.2rscms.com.br/custom/308/uploads/pdf/artigoscientificos/Influencia_de_la_microbiota_intestinal_na_obesidade_e_alteracoes_metabolicas.pdf

(31) González Cervantes, R. Bravo Ruiseco Sánchez, G. La microbiota del humano. Rev. Ciencia. [Internet]. 2017 [citado 2021 Ago 26] 68 (2) Disponible en: https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/68_2/PDF/Microbiotadelhumano.pd

(32) Farías N., Silva B C., Rozowski N Jaime. Microbiota intestinal.: Rol en obesidad. Rev. chil. nutr. [Internet]. 2011 Jun [citado 2021 Ago 26] ; 38(2): 228-233. Disponible en:

http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182011000200013&lng=es.Disponible http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182011000200013.

(33) Devaraj, S. Hemarajata,P. Versalovic, J. La microbiota intestinal humana y el metabolismo corporal: Implicaciones con la obesidad y la diabetes.Acta bioquím. clínica. Latinoamérica. [Internet]. 2013 Jun [citado 2021 Ago 26] 47 (2).Disponible en https://www.redalyc.org/pdf/535/53529348019.pdf

(34) Tormo Carnicé, R. Probióticos. Concepto y mecanismos de acción. Anales de pediatría. [Internet]. 2006 Jun [citado 2021 Ago 28];4(1) Disponible en: https://www.analesdepediatria.org/es-probioticos-concepto-mecanismos-accion-articulo-13092364

(35) Morales, P., Brignardelo, J., Gotteland M.. La microbiota intestinal: Un nuevo actor en el desarrollo de la obesidad. Rev. Méd. Chile [Internet]. 2010 Ago [citado 2021 Ago 29] ; 138(8) Disponible en:. http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872010000800013.https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?

(36) Valero Yolmar, Colina Jhoana, Herrera Héctor. La microbiota intestinal y su rol en la diabetes. An Venez Nutr [Internet]. 2015 [citado 2021 Ago 30] ; 28(2): 132-144. Disponible en:http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-07522015000200006&lng=es.

(37) Gauffin-Cano P., Russso M., Márquez A., Abeijón-Mukdsi C. y Medina R. Empleo de probióticos como una bioterapia prospectiva en el tratamiento del síndrome metabólico. Centro de Referencia para Lactobacilos. Laboratorio de Ecofisiología Tecnológica-Argentina. 2018 [Internet]. 2018 [citado 2021 Ago 26] ; 2 (1) Disponible en : .https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/112380

(38) Basain Valdés J., Valdés Alonso, M., Miyarpieiga E., Linares Valdés H., Martínez Izquierdo A.. Alteraciones en la microbiota intestinal por la dieta y su repercusión en la génesis de la obesidad. Medisan [Internet]. 2015 Dic [citado 2021 Sep 01] ; 19(12): 1536-1546. Disponible en:http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015001200013&lng=es.

(39) Corro, A. Nyurky Matheus,C. Microbiota intestinal y su relación con trastornos del Departamento de Medicina y Cirugía. Rev Venezolana de salud pública. [Internet]. 2016 [citado 2021 Ago 26] 4 (2):41-44; disponible en: https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6570443

(40) Espinoza Diaz, C; Paredes,J. Microbiota intestinal en la patogenia del síndrome metabólico: una nueva pieza en el rompecabezas neuroendocrino.Síndrome cardiometabólico. Rev Medica. [Internet]. 2019 [citado 2021 Ago 26] disponible en https://www.proquest.com/openview/e78881956f46a0b260dbef08cf049f73/1?pq-origsite=gscholar&cbl=1216404

(41) Correa, M., Ojeda, Marta; Lo Presti, María S.Consumo de prebióticos y probióticos en relación con marcadores de síndrome metabólico en estudiantes universitarios. Nutr. clínica. dieta. hosp. [Internet]. 2019 [citado 2021 Ago 26] ; 39(2):171-182. Disponible en: .https://revista.nutricion.org/PDF/LOPRESTI.pdf

(42) Delgado, M. Yugcha A, Carpio, M. Microbiota intestinal: Impacto en la enfermedad metabólica. Rev. Med. [Internet]. 2017 [citado 2021 Ago 26]; 2 (4) Disponible en: https://doi.org/10.23878/medicina.v21i1.1110

(43) Ochoa C. La biota intestinal, el metabolismo energético, y la Diabetes mellitus. Rev Cubana Aliment Nutr [Internet]. 2013 [citado 3 Sep 2021];, 23(1): Disponible en:http://www.revalnutricion.sld.cu/index.php/rcan/article/view/259/251

(44) Suarez Diéguez T. Galván M. López-Rodríguez G. Olivo D. Olvera Nájera M. El efecto de la dieta sobre la modulación de la microbiota en el desarrollo de la obesidad. Revista de Salud Pública y Nutrición, [Internet]. 2018 [citado 2021 Set 3] 17(1), 31-39. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/revsalpubnut/spn-2018/spn181e.pdf

(45) Piña Ronces, L.;Rodríguez Murguía, N.Papel de la Microbiota Intestinal en la Obesidad y Empleo de Probioticos y Prebioticos. Entretextos. Universidad Iberoamericana de León. [Internet]. 2015 [citado 2021 Set 3] ; 7(21); Disponible en:
http://entretextos.leon.uia.mx/num/21/PDF/ENT21-3.pdf

(46) Motilla Peñarrubia, Á. Estudio del efecto de la dieta sobre el perfil metabolómico de la microbiota intestinal. Universidad Politécnica de Valencia. [Tesis] 2020 ; Disponible en https://riunet.upv.es/handle/10251/149628

(47) Arce-Hernández, W. Disbiosis intestinal: alteración de la relación mutualista entre microbiota y sistema inmune Intestinal. Acta académica. Rev. Ucr [Internet] 2020 [citado 2021 Set 4]; 1 (67) 171-182 Disponible en: http://revista.uaca.ac.cr/index.php/actas/article/view/913/1190

(48) Luta, M.ColladoS. Salminen E. Reestructuración de la microbiota intestinal a temprana edad: ¿impacto funcional sobre el riesgo de obesidad? Annales Nestlé Ann Nutr Metab [Internet] 2013 [citado 2021 Set 4];;63(2):17-26 . Disponible en:
https://latam.nestlenutrition-institute.org/sites/default/files/documents-library/publications/secured/687b4551d5d33aa72d25e1ad0c461764.pdf

(49) Martínez, M. Peinado, M. "Síndrome metabólico en adultos: Revisión narrativa de la literatura." Archivos de medicina. [Tesis] 2021 Disponible en https://uvadoc.uva.es/handle/10324/48217

(50) Garza-Velasco R.I, Garza-Manero S., Perea-Mejía L.. Microbiota intestinal: aliada fundamental del organismo humano. Educ. química [Internet]. 2021 [citado 2021 Oct 11] ; 32(1): 10-19. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-893X2021000100010&lng=es. Epub /www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0187-893X2021000100010&script=sci_arttext

(51) Castañeda Guillot C.. Nueva bioterapéutica: probióticos de próxima generación. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2021 [citado 2021 Oct 11] ; 93(1):. Disponible en http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312021000100013

(52) Choi, B. "Suplementación con Lácticas Bacillus Rhamnosus HA-114 durante una intervención nutricional para adelgazar en personas con sobrepeso/obesidad." Anales de Microbiota Probióticos Prebióticos. [Internet]. 2021 [citado 2021 Oct 11] Disponible en https://semi pyp.es/pdf/anales/vol 2 num2.pdf#page=25

(53) Amaral Montesino C., Abrego Sánchez A., Díaz Granados M. Akkermansia muciniphila, una ventana de investigación para la regulación del metabolismo y enfermedades relacionadas. Nutr. Hosp. [Internet]. 2021 [citado 2021 Oct 12] ; 38(3): 675-676. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112021000300675&lng=es. Epub 05-Jul-2021. https://dx.doi.org/10.20960/nh.03598

(54) Requena, E. Barroso, T. García-Cayuela, I. Bustos, M. C. Martínez-Cuesta, C. Peláez .Papel de la microbiota intestinal en la obesidad humana. Empleo de prebióticos y probióticos. Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación CIAL. Revista: Alimentación, nutrición y salud. Instituto Danone. [Internet]. 2021 [citado 2021 Oct 12]; 20(2)
Disponible en: https://digital.csic.es/handle/10261/100212 Ciencia y tecnología de alimentos.

(55) Cruz Arroyo Schahrasad Montserrat,A. Melendez Avalos A. Reyes Castillo P. El impacto de la obesidad en la población y su relación con la microbiota intestinal. Rev. mex. cienc. farm [Internet]. 2014 Jun [citado 2021 Oct 16] ; 45(2): 09-18. Disponible en:http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952014000200002&lng=es

(56) Aisa Tieb, Guzmán. "Relación entre la obesidad y el deterioro de la microbiota intestinal." Universidad europea de Madrid. Facultad de Cs. biomédicas y de la salud. [Tesis] 2021; Disponible en:
https://titula.universidadeuropea.com/handle/20.500.12880/107?locale-attribute=en

(57) Kong C, Gao R, Yan X, Huang L, Qin H. Probiotics improve gut microbiota dysbiosis in obese mice fed a high-fat or high-sucrose diet. Nutrition. 2019 Apr;60:175-184. doi: 10.1016/j.nut.2018.10.002. Epub 2018 Oct 10. PMID: 30611080. Disponible Https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30611080/

(58) Gasaly Naschla, Riveros Karla, Gotteland Martín. Fitoquímicos: una nueva clase de prebióticos. Rev. chil. nutr. [Internet]. 2020 Abr [citado 2021 Dic 02] ; 47(2): 317-327. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182020000200317&lng=es. http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182020000200317.

(59) Ennys 2019 Encuesta nacional de nutrición y salud. [Internet]. Disponible en: https://fagran.org.ar/documentos/seccion/organismos-nacionales/2020/01/2-encuesta-nacional-de-nutricion-y-salud-ennys-2

XIV. Anexos

ANEXO 1. CUADROS DE ANALISIS DE LAS PUBLICACIONES SELECCIONADAS

Cuadro 1: Resultados que indican asociación entre la salud de la microbiota intestinal y el síndrome metabólico

Año,país, autores	n (muestra)	Resultados que indican asociación entre la salud de la microbiota intestinal y el síndrome metabólico
Año 2021 – España Julia Álvarez, José Manuel Fernández Real, Francisco	Review 43 ref	La pérdida relativa de colonias bacterianas de la MI se ha objetivado de forma consistente tanto en prediabetes como en diabetes tipo 2 en diferentes cohortes y diferentes etnias. De hecho, la respuesta glucémica a una comida está determinada tanto por la fisiología del hospedador como por la composición de la microbiota intestinal.
Año 2009 - España Y. Sanz, A. Santacruz, J. Dalmau	Review 14 ensayos clínicos realizados en humanos	Diversas evidencias científicas demuestran una relación entre la composición de la microbiota intestinal y la obesidad. Los estudios realizados en modelos animales, colonizados selectivamente por determinadas bacterias, así como la aplicación de técnicas de alta resolución (metagenómica, transcriptómica y metabolómica), están permitiendo establecer asociaciones cada vez más específicas entre el metabolismo y la inmunidad y determinados componentes de la microbiota.
Año 2021 - Argentina Martínez, M. P., Vergara, I. D., Molano, K. Q., Pérez, M. M., & Ospina, A. P.	Review 63 ref	Los avances científicos recientes sugieren que perturbaciones de la microbiota intestinal conducen a alteraciones inmunes y metabólicas que contribuyen al desarrollo de enfermedades no transmisibles, tales como la obesidad, síndrome metabólico, diabetes e incluso autismo y depresión.
Año 2011 - Chile María Magdalena Farías N., Catalina Silva B., Jaime Rozowski N.	Review 36 ref	La obesidad y su asociación con la diabetes no son únicamente el resultado de la contribución genética, los hábitos alimentarios o la falta de actividad física, sino que también se ha comprobado que la microbiota intestinal constituye un factor ambiental determinante en el desarrollo de estas patologías.

Año 2013 - Argentina SrideviDevaraj, PeeraHemarajata, James Versalovic	Review 78 ref	La microbiota intestinal afecta a la adquisición de nutrientes, la obtención de energía, y un sinfín de rutas metabólicas del huésped. Es de suma importancia el papel de la microbiota intestinal en los trastornos metabólicos tales como la obesidad, síndrome metabólico y diabetes. Estudios en humanos confirman lo observado en animales, sugiriendo que las alteraciones en la composición microbiana intestinal están asociadas con la obesidad. Sin embargo, las relaciones de causa y efecto entre la obesidad y los cambios en la flora intestinal no están aún claras.
Año 2013 - México M.E. Icaza Chávez	Review 93 ref	Se ha descrito una microbiota humana de «tipo obeso», asociada al exceso de peso y al síndrome metabólico, con un incremento de la razón *Firmicutes* / *Bacteroidetes*. Las *Bifidobacterias* y los *Bacteroides Spp*. parecen ser protectores contra el desarrollo de obesidad, por lo que la obesidad podría tener un importante componente microbiano con probables implicancias terapéuticas.
Año 2010 – Chile Morales,P,Brignardello,J.	Review 42 ref	Estudios realizados en los seis últimos años indican que la MI es un actor importante en la regulación del metabolismo energético del organismo. Además de su papel en el rescate colónico de energía, participa en el almacenamiento de grasa en los adipocitos. La MI de los obesos está alterada, comparada con la de los normopeso, lo que podría explicar su mayor eficiencia en la extracción de energía a partir de los alimentos. El contenido en grasa de la dieta también es un factor que puede alterar la composición de la MI, a través del aumento de las concentraciones plasmáticas de LPS y el consiguiente desarrollo de un estado pro inflamatorio que facilita la aparición de resistencia insulínica.
Año 2016 - Venezuela Ana Cecilia Corro, Niurky Matheus , Carlos Ernesto Medina	Review 18 estudios científicos realizados en modelos experimentales de roedores.	Existe una relación entre la microbiota intestinal y la patogénesis de la obesidad, el síndrome metabólico e inclusive la diabetes tipo 2, al influir en el peso corporal, la actividad proinflamatoria y la resistencia a la insulina, por lo que es necesario desarrollar investigaciones en humanos para profundizar la comprensión de la compleja interacción entre la microbiota intestinal y el huésped, y de este modo, desarrollar tratamientos innovadores y eficaces que contribuyan a reducir la carga global cardiometabólica en las poblaciones humanas.

Año 2013 - Cuba César Ochoa	Review 64 ref	La desregulación de las funciones de la microbiota intestinal influye determinantemente en la aparición de adiposidad desproporcionada, resistencia a la acción de la insulina, e inflamación.
Año 2013 - España R. Louta, b · M.C. Colladod · S. Salminenc · E. Isolauria,b	Review 78 ref	La microbiota intestinal facilita la extracción de energía de la dieta ingerida y su almacenamiento en el tejido adiposo del huésped. Una dieta rica en grasa/energía altera la composición de la microbiota intestinal, lo cual engendra de modo recíproco captación y almacenamiento excesivo de energía. Además, el desequilibrio microbiano aumenta la permeabilidad intestinal, lo cual conduce a endotoxemia metabólica, inflamación y resistencia a la insulina. La homeostasis inmunológica intestinal local se logra con respuestas inmunes generadoras de tolerancia hacia los antígenos microbianos.
Año 2021 - México Raúl Garza, Velasco Sylvia, Patricia Garza-Manero Luis Manuel Perea-Mejía	Review 37 Ref	La disbiosis parece fomentar las afectaciones crónicas, como la obesidad, la diabetes tipo 2, el cáncer colo-rectal, la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome metabólico y diversas alergias. Por ejemplo, hoy se afirma que la obesidad podría deberse a bajas proporciones de *Bacteroides, Prevotella, Lactobacillus* y *Bifidobacterium* y que existe correlación entre la diabetes tipo 2 y una baja proporción de *Roseburia*.
Año 2021 - Colombia Gómez J, Martha Sierra G, Jennifer	Review 54 ref	Se ha observado que los *Firmicutes* se encuentran en mayor cantidad que los *Bacteroidetes* en individuos obesos, asimismo, se ha observado que los lipopolisacáridos (LPS) de las bacterias que conforman la microbiota intestinal inducen producción de citoquinas proinflamatorias, relacionadas con inflamación crónica de bajo grado.
Año 2014 Mexico Schahrasad Montserrat Cruz Arroyo, Araceli Melendez Avalos	Review 62 ref	El metabolismo energético en humanos puede ser regulado por la presencia, composición y acción metabólica de la microbiota intestinal. Además, los productos metabólicos de la microbiota participan en el almacenamiento de grasa en los adipocitos. La microbiota intestinal de los obesos está alterada, comparada con aquellos individuos delgados, lo que podría explicar su mayor eficiencia en la extracción de energía a partir de los alimentos. El contenido en grasa de la dieta también es un factor que puede alterar la composición de la microbiota intestinal, a través del aumento de las concentraciones

		plasmáticas de LPS y el consiguiente desarrollo de un estado pro inflamatorio que facilita la aparición de resistencia a la insulina.
Año 2021 España Guzmán Aisa Tieb	Review 40 ref	Las bacterias Gram negativas como *Bacteroidetes c* , presentan una molécula esencial en su pared celular denominada endotoxina lipopolisacaridasa (LPS). Esta molécula estimula la deposición del tejido adiposo, aumentando el grado de inflamación y la resistencia a la insulina. En las personas que llevan una dieta rica en grasas, la LPS aumenta y juega un papel clave en el desarrollo de enfermedades del síndrome metabólico

Cuadro 2: Resultados que analizan el impacto del uso de prebióticos y prebióticos en la prevención y/o tratamiento del síndrome metabólico.

Año, país, autores	**n**	**Resultados que analizan el impacto del uso de probióticos y prebióticos en la prevención y/o tratamiento del Síndrome Metabólico**
Año 2021 – España Julia Álvarez, José Manuel Fernández Real, Francisco	Review 43 ref	El potencial uso terapéutico de prebióticos y probióticos en obesidad, resistencia a la insulina y esteatosis hepática, es objeto de investigación. La evidencia observada en distintas enfermedades, avala la posibilidad de que los prebióticos y probióticos tengan un papel promotor de salud en la población sana, que puede detectarse mediante amplios estudios observacionales.
Año 2009 - España Y. Sanz, A. Santacruz, J. Dalmau	Review 14 ensayos clínicos realizados en humanos	La microbiota intestinal y algunos probióticos también regulan las funciones inmunológicas del individuo, protegiéndolo frente a infecciones y procesos de inflamación crónica. En cambio, los desequilibrios en el ecosistema intestinal (disbiosis) y la endotoxemia pueden ser factores inflamatorios responsables del desarrollo de resistencia a la insulina y del aumento del peso corporal. En función de las relaciones establecidas entre la microbiota intestinal, el metabolismo y la inmunidad, el uso de estrategias dietéticas destinadas a modular la composición de la microbiota, basadas en probióticos y prebióticos, podría contribuir al control de los trastornos metabólicos de forma más eficaz.
Año 2021 - Argentina Martínez, M. P., Vergara, I. D.,	Review 63 artículos	Entre las propiedades benéficas atribuidas a los probióticos se encuentra la reducción de las concentraciones plasmáticas de colesterol y triacilgliceroles

Año 2011 – Chile María Magdalena Farías N., Catalina Silva B., Jaime Rozowski N.	Review 36 artículos	En función de la relación establecida entre la obesidad, el metabolismo, la inmunidad y la microbiota intestinal, el uso de estrategias dietéticas destinadas a modular la composición de la microbiota se ha propuesto como medio para controlar los trastornos metabólicos de forma más eficaz. La mayoría de los estudios al respecto se basan en la administración de probióticos y prebióticos. Diversos estudios sugieren el rol de los probióticos y prebióticos en la regulación del crecimiento del tejido adiposo, inflamación sistémica, saciedad frente a la alimentación y posiblemente, en obesidad, sin embargo faltan estudios que demuestran un efecto terapéutico real.
Año 2010 - Chile	Review 42 ref	El consumo de prebióticos o de probióticos podría ayudar a mantener la homeostasis de la MI, previniendo las alteraciones que la disbiosis ocasiona y estimulando mecanismos implicados en la sensación de saciedad.
Año 2018 – Argentina Gauffin - Cano	Estudio pre clínico en ratones (Conicet Argentina)	Los estudios *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*, evidencian que la cepa probiótica*. fermentum CRL 1446* puede ser empleada en el tratamiento de síndrome metabólico y patologías asociadas a malnutrición a través de la modulación de la microbiota intestinal y por propiedades inherentes al microorganismo (capacidad inhibitoria de la actividad a-glucosidasa, asimilación del colesterol de la dieta, etc).
Año 2019 - Argentina Correa, María Luján; Ojeda, Marta Susana; Lo Presti, María Silvina	Estudio descriptivo transversal con 120 voluntarios de ambos sexos	El consumo de prebióticos afecta/modifica las variables antropométricas, mientras que el consumo de probióticos repercute en las variables bioquímicas relacionadas con SM.

Año 2019 - Ecuador Delgado Cruz, M. Yugcha, A.	Review 51 ref	El rol de los probióticos y prebióticos en la regulación y crecimiento de la flora bacteriana intestinal, mejora los efectos sobre el tejido adiposo, la inflamación sistémica, la saciedad frente a la alimentación y posiblemente, interviene en la obesidad y su control.
Año 2018 – México Suarez Diéguez Teodoro.Galván Marcos.López-Rodríguez G.Olivo	Review 46 ref	El consumo de alimentos con un tipo especial de nutrientes, prebióticos y prebióticos, puede generar cambios saludables en la composición de la microbiota y que esta influya en modular la expresión de genes, el metabolismo y balance energético en el hospedero, particularmente en órganos como el intestino, músculo, hígado, y tejido adiposo, que apoyen en el mantenimiento o pérdida de peso corporal del individuo y, sobre todo, para abatir los problemas de enfermedades relacionadas con el síndrome metabólico (obesidad y diabetes).
Año 2016 - México Ronces, Laura, Murguia, Nantli	Review 36 ref	El suministro en la dieta de prebióticos y probióticos de probado efecto beneficioso, podría ser útil como herramienta adicional en el tratamiento nutricional para trabajar en la prevención de la de la obesidad y diabetes en la población, mediante la modulación del perfil de la microbiota intestinal para prevenir y retrasar la aparición de enfermedades metabólicas.
Año 2013 - España R. Luotoa, b · M.C. Colladod · S. Salminenc · E. Isolauria,b	Review 78 ref	La posible modulación de la microbiota intestinal con probióticos y prebióticos específicos, yace en la normalización de la microbiota aberrante, al optimizar la función de barrera del intestino y la creación de un medio antiinflamatorio. Esto sugeriría un papel para las intervenciones con probióticos/prebióticos en la búsqueda de aplicaciones preventivas y terapéuticas en el manejo del peso.

Año 2021 - España Sacristán Olivieri, I.	Review 36 Ref	Se requiere investigación adicional para dilucidar los efectos de la terapia probiótica en aquellas enfermedades que cursan con disbiosis más allá de los síntomas gastrointestinales, prestando especial atención a los procesos inflamatorios y de neurodesarrollo. La dieta supone una herramienta accesible para la modificación de la microbiota, combinada con tratamientos probióticos individualizados y podría ser una alternativa de intervención terapéutica interesante para investigaciones futuras de cara a mejorar la calidad de vida de los pacientes cuya enfermedad curse con disbiosis e inflamación.
Año 2021 - España Blanco Cilleros, M.	Review 30 ref	La administración de simbióticos, en contraposición con el uso individualizado de prebióticos y prebióticos, ha demostrado obtener resultados más eficaces en la reducción del IMC. La modificación de la MI mediante la ingesta de probióticos y prebióticos hacia un perfil más favorable para la regulación neuroendocrina, podría ser una alternativa para el control de la obesidad, el apetito y las comorbilidades relacionadas, ya que el suplemento de prebióticos con la inulina, ha demostrado aumentar la saciedad y disminuir la ingesta de alimentos, observándose un efecto que no es producido por la fibra fermentable, por lo que se puede afirmar que existe una relación de la MI con la modulación de la saciedad
Año 2021 - Cuba Castañeda Guillot. C.	Review 36 ref	Los probióticos de próxima generación son una novedosa bioterapia activa surgida en el último decenio, basados en bacterias comensales desconocidas, aisladas por métodos de biología molecular, y que representan nuevo desafío para ser usadas en afecciones específicas relacionadas con alteraciones de disbiosis en la microbiota intestinal.
Año 2021 - España Beatrice S.-Y. Choi Lucie Brunelle	estudio clínico aleatorio, paralelo y doble ciego de 152 adultos (entre 18 y 55 años)	Este estudio demostró la relevancia de los probióticos para modular el eje microbiota-intestino-cerebro entre personas con sobrepeso/obesidad. Se observó una modulación de algunos marcadores metabólicos, lo cual sugiere un impacto positivo de los probióticos en enfermedades metabólicas asociadas a la obesidad. Por último, el presente estudio demostró la capacidad de los probióticos para modular positivamente los comportamientos alimentarios y el bienestar psicológico.

Año 2021 - España Cintia Amaral Montesino – Andrea Abrego	Review 8 ensayos clínicos	Se ha demostrado que la administración oral de *Akkermansiamuciniphila* como probiótico, es factible y segura, y produjo efectos benéficos en pacientes obesos, tales como mejoría de la sensibilidad a la insulina, niveles bajos de colesterol plasmático, reducción de los marcadores de disfunción hepática, y una ligera disminución de la circunferencia de la cadera, de la masa y del peso corporal.
Año 2020 - Colombia Gómez J, MarthaSierra G, Jennife	Review 33 ref	El uso de prebióticos, probióticos y de simbióticos, está intensificando su uso como una prometedora terapia, ya que han demostrado su beneficio, cuando se requiere este tipo de soporte nutricional, para el fortalecimiento de las condiciones del paciente, se ha comprobado que el tratamiento con probióticos tienen una capacidad de normalizar la microbiota y mejorar los síntomas intestinales; sin embargo, falta la evidencia disponible para prebióticos.
Año 2013 - Madrid, España Teresa Requena	Review 44 ref.	En base a las funciones que determinadas bacterias probióticas desempeñan en el metabolismo intestinal y el sistema inmune, la alimentación con prebióticos se considera una estrategia eficaz para modular la microbiota intestinal y su metabolismo, y restablecer algunos de los cambios en la microbiota intestinal asociados a la obesidad.
Año 2014 México Schahrasad Montserrat Cruz Arroyo, Araceli Melendez Avalos	Review 61 ref	El consumo de prebióticos o de probióticos podría ayudar a mantener la homeostasis de la microbiota intestinal, y estimular mecanismos implicados en la sensación de saciedad.

Año 2019 China Cheng Kong , Ren yuan Gao	Estudio experimental en ratones sometidos a dos dietas y luego se les administraron probióticos.	El peso corporal aumentó más en el grupo que fue solo fue sometido a la dieta en comparación con el grupo que además se les administró probióticos. La suplementación con probióticos ralentizó el aumento de peso. Ambos grupos redujeron la diversidad microbiana, la abundancia de bacterias productoras de ácido butírico.
Año 2020. Chile Gasaly, Naschla, Riveros, Karla, y Gotteland, Martín.	Review 71 ref	Los fitoquímicos dietarios representan una clase de no-nutrientes que pueden ejercer sus efectos beneficiosos para la salud en forma directa, principalmente en el tubo digestivo, o en forma indirecta a través de sus actividades prebióticas sobre la microbiota intestinal mediante la formación de metabolitos bacterianos bioactivos que actúan tanto a nivel local como sistémico. Dichos metabolitos contribuyen a explicar los efectos saludables del consumo de frutas y verduras ricos en fitoquímicos

Cuadro 3: En el siguiente cuadro se detallan las publicaciones que relacionan el estado de la microbiota intestinal con el patrón alimentario:

Año - país - autores	**n**	**Resultados que relacionan el estado de la microbiota con el patrón alimentario**
Año 2021 - España Julia Álvarez, José Manuel Fernández Real, Francisco Guarner	Review 43 ref	La alimentación resulta ser un elemento fundamental en la simbiosis entre la microbiota y el hospedador, condicionando y modulando el establecimiento de la microbiota intestinal. Las dietas vegetarianas o veganas presentan un impacto beneficioso en la microbiota intestinal. La dieta mediterránea ha demostrado vastos beneficios en la salud poblacional, reduciendo el riesgo de mortalidad y de muchas enfermedades crónicas. La diversidad de la dieta favorece la estabilidad de la microbiota.
Año 2009 - España Y. Sanz, A. Santacruz, J. Dalmau	Review 14 ensayos clínicos realizados en humanos	A pesar de que las relaciones causa-efecto entre la microbiota intestinal y la obesidad no están todavía bien definidas, la manipulación intencionada de la microbiota intestinal a través de la dieta se considera una posible herramienta para revertir o prevenir la obesidad y, en particular, las enfermedades metabólicas asociadas.
Año 2011 - Chile María Magdalena Farías N., Catalina Silva B., Jaime Rozowski N.	Review 36 artículos	Recientemente, la aplicación de técnicas científicas altamente específicas, así como estudios en animales colonizados selectivamente por ciertas bacterias, han permitido establecer asociaciones bastante específicas entre la inmunidad, la inflamación y el metabolismo energético; por lo que se ha propuesto que la composición de la microbiota intestinal constituye uno de los factores involucrados en el desarrollo de la obesidad. Será necesaria una mayor cantidad de estudios epidemiológicos.

Año 2013 – Argentina SrideviDevaraj, PeeraHemarajata, James Versalovic	Review 78 ref	La manipulación de la microbiota intestinal podría ser una importante estrategia terapéutica para regular el equilibrio de energía en personas obesas, diabéticas o con diagnóstico de síndrome metabólico. La modulación terapéutica destinada a alterar la microbiota intestinal puede ser beneficiosa para retardar el desarrollo de la diabetes.
Año 2013 - México	Review 93 ref	La microbiota de los individuos obesos puede ser más eficiente en la extracción de energía que la microbiota de los individuos delgados. La microbiota incrementa la vascularización inducida por inflamación y el flujo sanguíneo de la mucosa, lo que aumenta la absorción de nutrientes.
Año 2010 – Chile Morales, P. Brignardello, J.	Review 42 ref	La administración de una dieta alta en grasas, por diferentes mecanismos, incrementó en 2 o 3 veces las concentraciones plasmáticas de LPS que genera una endotoxinemia metabólica que incrementa la glicemia e insulinemia en ayunas, y un aumento de la masa grasa y hepática, mientras los niveles de citoquinas proinflamatorias aumentan tanto en el plasma como en los tejidos adiposo, hepático y muscular. Estos hallazgos confirman el papel de la MI y en particular, de las bacterias gram-negativas y su LPS, en el desarrollo del estado de inflamación y de la resistencia insulínica.
Año 2015 - Cuba Dr José María BasainValdés,Dra. María del Carmen Valdés	Review 8 ref	En general, aunque los resultados no siempre son coincidentes, la mayoría de los estudios relacionan la obesidad y el consumo de dietas ricas en grasas y proteínas con el desarrollo de disbiosis y la menor diversidad genética de la microbiota intestinal. También relacionan el consumo de dietas ricas en grasas y proteínas y bajas en fibra, con una pérdida de la integridad de la barrera intestinal y con el desarrollo de endotoxemia metabólica, que se caracteriza por un aumento sérico de lipopolisacáridos y un estado de inflamación sistémica de bajo grado que se asocia a la obesidad.

Año 2017 - Ecuador Delgado Cruz, M. Yugcha, A.	Review 51 ref	Recientes estudios sugieren una asociación de las modificaciones de la microbiota intestinal con la etiopatogenia de la obesidad y su comorbilidad asociada. Es necesario intensificar las investigaciones para revelar la composición de la microbiota intestinal en personas obesas de diferentes razas, géneros y localizaciones geográficas, datos que serán necesarios para establecer un vínculo entre la composición bacteriana intestinal y la epidemia mundial de obesidad.
Año 2020 - España Motilla Peñarrubia	Experimento realizado en 40 ratones alimentados con WD y CD durante una semana.	Las variaciones en los niveles de acetato, butirato, propionato y lactato provocadas por la dieta occidental, demuestran cómo la dieta puede influir en la microbiota intestinal. Al alterar la ecología microbiana del intestino, es decir, las bacterias encargadas de la fermentación de los carbohidratos responsables de la producción de los AGCC, así como de las bacterias encargadas de generar ácido láctico, los procesos no se llevan a cabo con la misma eficacia, de modo que los niveles de los AGCC y de lactato disminuyen drásticamente.
Año 2015 Venezuela Yolmar Valero, Jhoana Colina, Héctor Herrera.	Review 41 ref	La microbiota intestinal de los obesos está alterada, comparada con la de los individuos delgados, lo que podría explicar su mayor eficiencia en la extracción de energía a partir de los alimentos. El contenido en grasa de la dieta también es un factor que puede alterar la composición de la microbiota intestinal, a través del aumento de las concentraciones plasmáticas de LPS y el consiguiente desarrollo de un estado pro inflamatorio que facilita la aparición de resistencia a la insulina.

Año 2020 Costa Rica Wendy Arce-Hernández	Review 17 ref	Las dietas altas en azúcares refinados y carbohidratos, modifican la microbiota intestinal. Los azúcares simples incrementan la actividad fermentativa bacteriana y la concentración de ácidos biliares secundarios en el colon. Los azúcares refinados producen la liberación de productos finales de fermentación como ácidos grasos de cadena corta, e hidrógeno gaseoso. La producción de ácidos biliares favorece el crecimiento de microorganismos que pueden procesarlo, creando una ventaja para este grupo de microorganismos, lo que resulta en desequilibrio para la microbiota intestinal.
Año 2013 - España	Review 78 ref	Una dieta rica en grasa/energía altera la composición de la microbiota intestinal, lo cual genera de modo recíproco, captación y almacenamiento excesivo de energía.
Año 2021 - España Olivieri Irene	Review 36 Ref	La dieta es una herramienta accesible para la modificación de la microbiota. Combinada con tratamientos probióticos individualizados, podría ser una medida terapéutica a implementar, interesante para investigaciones futuras, de cara a mejorar la calidad de vida de los pacientes cuya enfermedad curse con disbiosis e inflamación.
Año 2013 - Madrid, España Teresa Requena	Review 44 ref.	El consumo de dietas ricas en grasas y proteínas y baja en fibra, se ha asociado con una pérdida de la integridad de la barrera intestinal y con el desarrollo de endotoxemia metabólica, que se caracteriza por un aumento sérico de lipopolisacáridos (LPS) y un estado de inflamación sistémica de bajo grado, que se asocia a la obesidad.

Año 2014 Mexico Schahrasad Montserrat Cruz Arroyo, Araceli Melendez Avalos	Review 62 ref	La microbiota intestinal de los obesos está alterada, comparada con aquellos individuos delgados, lo que podría explicar su mayor eficiencia en la extracción de energía a partir de los alimentos. El contenido en grasa de la dieta también es un factor que puede alterar la composición de la microbiota intestinal, a través del aumento de las concentraciones plasmáticas de LPS, y el consiguiente desarrollo de un estado pro inflamatorio que facilita la aparición de resistencia a la insulina.