



# Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo del síndrome metabólico: revisión narrativa

*Role of the gut microbiota in the development of metabolic syndrome: narrative review*

*Papel da microbiota intestinal no desenvolvimento da síndrome metabólica: revisão narrativa*

Rosario Adriana Reyes-Díaz<sup>1\*</sup>, Nidia Mercedes Cruz-Lara<sup>1</sup>.

Recibido: 30 de mayo de 2023. Aceptado para publicación: 18 de noviembre de 2023.  
Publicado en línea: 18 de noviembre de 2023.  
<https://doi.org/10.35454/rncm.v7n1.551>

## Resumen

El síndrome metabólico se define como una serie de anomalías metabólicas que predisponen a los individuos a desarrollar diabetes y/o enfermedades cardiovasculares. La prevalencia aumenta según factores como la edad, el sexo, la etnia e inclusive el estado de la microbiota intestinal. El correcto estado y equilibrio de la microbiota, "eubiosis", o su desequilibrio, "disbiosis", condiciona el funcionamiento de distintos mecanismos como el de control de saciedad, homeostasis de la glucosa y la insulina, estado de inflamación y formación de placa de ateroma. De esta manera, la siguiente revisión tiene el objetivo de identificar la relación entre la microbiota intestinal y los factores relacionados con el síndrome metabólico.

**Palabras clave:** microbiota; microbioma gastrointestinal; probióticos; prebióticos; síndrome metabólico.

## Summary

Metabolic syndrome is defined as a series of metabolic abnormalities that predispose individuals to develop diabetes and/or cardiovascular disease. The prevalence increases according to factors such as age, sex, ethnicity, and even the state of the gut microbiota. The correct state and balance of the microbiota "eubiosis", or its imbalance "dysbiosis", conditions the functioning of different mechanisms, such as satiety control, glucose and insulin homeostasis, state of inflammation, and formation of atheromatous plaque. In this manner, the following review aims to identify the relationship between the intestinal microbiota and the factors related to metabolic syndrome.

**Keywords:** microbiota; gastrointestinal microbiome; probiotics; prebiotics; metabolic syndrome.

## Resumo

A síndrome metabólica é definida como uma série de anormalidades metabólicas que predisponem os indivíduos a desenvolver diabetes e/ou doenças cardiovasculares. A prevalência aumenta de acordo com fatores como idade, sexo, etnia e até mesmo estado da microbiota intestinal. O correto estado e equilíbrio da microbiota, "eubiose", ou o seu desequilíbrio "disbiose", condiciona o funcionamento de diferentes mecanismos, como o controle da saciedade, a homeostase da glicose e da insulina, o estado de inflamação e a formação de placa de ateroma. Dessa forma, a seguinte revisão tem como objetivo identificar a relação entre a microbiota intestinal e os fatores relacionados à síndrome metabólica.

**Palavras-chave:** microbiota; microbioma; probióticos; prebióticos; síndrome metabólica.

<sup>1</sup> Facultad de Nutrición, Universidad Veracruzana. Veracruz, México.

\*Correspondencia: Rosario Adriana Reyes Díaz.  
[rosareyes@uv.mx](mailto:rosareyes@uv.mx)

## PUNTOS CLAVE

- La microbiota intestinal actúa como un factor que previene o predispone el desarrollo de síndrome metabólico.

- Las implicaciones de la microbiota intestinal en el metabolismo de macronutrientes (como carbohidratos y lípidos), micronutrientes (como las vitaminas y minerales), así como sus implicaciones en la producción de sustancias (como sales biliares, hor-



monas y desarrollo de tejidos como el intestinal y el linfóide) han hecho que se piense que la microbiota intestinal va mucho más allá de ser solo un conjunto de bacterias.

- El estado de disbiosis observado en la microbiota intestinal conlleva un desequilibrio caracterizado por un aumento de toxinas y sustancias proinflamatorias que, aunadas a una permeabilidad intestinal, condicionan una serie de anormalidades metabólicas.
- El estado proinflamatorio mediado por la disbiosis facilita el desarrollo de la resistencia a la insulina, el desbalance energético y la formación de placa de ateroma.
- El ser humano tiene la capacidad de modular la composición de su microbiota mediante el consumo de prebióticos como la fibra, probióticos como los lácteos fermentados o adoptando patrones alimentarios como la dieta mediterránea, siempre aunado a hábitos saludables como la práctica de ejercicio, los cuales actuarían como acciones preventivas en el desarrollo del síndrome metabólico y contribuiría a reducir su prevalencia.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM) es un problema de salud pública. La Federación Internacional de Diabetes (IDF) estima que un cuarto de la población mundial lo presenta; no obstante, es difícil estimar su prevalencia exacta, pues varía según la región, la población estudiada o la definición utilizada<sup>(1)</sup>.

Clínicamente es definido como el desarrollo simultáneo o secuencial de una serie de anormalidades metabólicas<sup>(2,3)</sup>, las cuales predisponen a la aparición de enfermedades cardiovasculares y/o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2)<sup>(2)</sup>.

Los organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Asociación Estadounidense de Endocrinología (ACE) y la IDF<sup>(2)</sup> coinciden en los elementos clínicos y de laboratorio que conforman el diagnóstico: obesidad central, hipertensión arterial, trastornos en el metabolismo de la glucosa, resistencia a la insulina (RI)<sup>(2)</sup>, elevación de triglicéridos y dislipidemia aterogénica<sup>(4)</sup>; sin embargo, discrepan en aspectos como puntos de corte, estrategias de medición, o énfasis en algún componente en particular<sup>(3)</sup>, lo cual complica el poder establecer prevalencias<sup>(2)</sup>.

De una manera general, se considera que un paciente tiene SM cuando presenta tres o más anormalidades

como: circunferencia de cintura  $\geq 90$  cm en hombres o  $\geq 80$  cm en mujeres, presión arterial  $\geq 130/85$  mm Hg, triglicéridos  $\geq 150$  mg/dL, colesterol HDL  $< 40$  mg/dL en hombres o  $< 50$  mg/dL en mujeres o glucosa en ayunas  $\geq 126$  mg/dL<sup>(5)</sup>.

Dentro de los factores que contribuyen a aumentar la prevalencia<sup>(6)</sup> se encuentran el sexo (se observa una mayor presencia de SM en mujeres<sup>(2)</sup>), la edad, la etnia<sup>(6)</sup> e inclusive el estado de la microbiota intestinal. En relación con este último factor se ha demostrado una fuerte interacción de la microbiota con el metabolismo del huésped, y se afirma que eventos que comienzan en el intestino a menudo tienen efectos de gran alcance más allá de este<sup>(2)</sup>, por lo cual el motivo de esta revisión es identificar la relación entre la microbiota intestinal y los factores relacionados con el síndrome metabólico.

## ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

### Microbiota: definición, origen y características

La microbiota se define como el conjunto de microorganismos que residen en el organismo humano<sup>(7,8)</sup>, al menos  $10^{13}$  unidades formadoras de colonias por gramo dominadas por más de 1000 especies diferentes de bacterias, más de 7000 cepas, virus, protozoos, arqueas e incluso hongos<sup>(9)</sup>.

En el tracto gastrointestinal se dice que la sección superior está colonizada principalmente por bacterias aeróbicas, mientras que la sección inferior está poblada principalmente por bacterias anaeróbicas<sup>(10)</sup>.

El tipo, el número y la distribución de la microbiota están determinados por aspectos como el pH, la disponibilidad de oxígeno, la cantidad de nutrientes, las tasas de flujo digestivo y las enzimas secretadas<sup>(10)</sup>. De esta manera, en el tracto digestivo, donde el pH es ácido (pH2), se encontrarán especies aerobias y resistentes a la acidez como la *Helicobacter pylori*; por otro lado, en el intestino delgado, con pH4 y poco oxígeno, se encontrarán especies aerotolerantes como bacterias de los géneros *Streptococcus* y *Lactobacillus*, mientras que en el intestino grueso, con pH7, un hábitat anaerobio y con gran cantidad de alimento encontraremos a la mayoría de los microorganismos<sup>(11)</sup>.

Los principales grupos que residen en el tracto digestivo humano son de cinco filos principales: *Firmicutes* (con géneros como *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Veillonella*, *Bacillus*, *Streptococcus*, *Lachnospiraceae* y *Roseburia*),

*Bacteroidetes* (con géneros como *Porphyromonas*, *Bacteroides*, *Prevotella* y *Alistipes*), *Proteobacterias* (como la *Helicobacter*), *Actinobacterias* (con géneros como *Bifidobacterium* y *Collinsella*) y *Verrucomicrobias*<sup>(9,10)</sup>.

El desarrollo de la microbiota intestinal inicia casi inmediatamente después del nacimiento: el tracto gastrointestinal pasa a ser colonizado apenas poco después<sup>(12)</sup>; no obstante, la composición de la microbiota es relativamente simple y poco diversa en ese momento de la vida<sup>(8,13)</sup>. Varía mucho de un recién nacido a otro dependiendo de aspectos como el tipo de parto, la frecuencia de la lactancia, el tipo de lactancia, el entorno (hospitalario o doméstico, urbano o rural), así como la interacción con gente a su alrededor (presencia de hermanos) o presencia de mascotas<sup>(13,14)</sup>.

La microbiota del recién nacido suele estar dominada por microorganismos pertenecientes a los filos *Proteobacterias* y *Actinobacterias*<sup>(8)</sup> para, después del destete, comenzar a estabilizarse y establecer lo que se considera la huella dactilar de la microbiota intestinal a lo largo de la vida<sup>(13)</sup>. Durante los dos años siguientes, la microbiota pasará a estar dominada por bifidobacterias y seguirá cambiando según la edad, el ambiente, la dieta y el uso de antibióticos<sup>(12)</sup>.

Como adultos jóvenes, la microbiota intestinal tendrá alrededor de 100 billones de microorganismos, un tercio de estos serán comunes en todas las personas, mientras que el resto será específico para cada individuo<sup>(7)</sup>. De igual manera, es importante establecer que estaremos ante una microbiota residente, aquella característica de cada región del organismo, y una microbiota transitoria compuesta por microorganismos variables que colonizan de forma intermitente una determinada región<sup>(8,12)</sup>.

Si bien estudios señalan que la microbiota alcanza su máxima diversificación en la vida adulta<sup>(12)</sup>, también se establece que la gran mayoría de estas bacterias no serán dañinas para la salud<sup>(9)</sup>, pero será importante no conducirnos a estados de desequilibrio<sup>(15)</sup> entre bacterias de tipo beneficiosas y aquellas de tipo patógenas<sup>(7)</sup>.

De esta manera, la microbiota intestinal, como un complejo ecosistema en un estado sano y equilibrado denominado *eubiosis*, expresará efectos positivos como la regulación de funciones de tipo epiteliales, metabólicas e inmunitarias<sup>(13)</sup>; por el contrario, en un estado desequilibrado denominado *disbiosis* puede propiciar un estado crítico donde se vean alterados procesos relacionados con la salud, el desarrollo de condiciones patológicas y/o las enfermedades<sup>(15,16)</sup>.

Aunque no está clara la composición taxonómica exacta de lo que constituye una microbiota intestinal

“saludable” o parámetros cuantitativos, es evidente que la diversidad microbiana es un componente esencial para la salud del huésped<sup>(17)</sup>. Un ejemplo de esto es la ya mencionada *Helicobacter pylori*, bacteria relacionada con gastritis, úlceras e incluso tumores<sup>(11)</sup>, o la bacteria *Clostridium difficile*, la cual se asocia con cuadros diarreicos si presenta crecimientos descontrolados<sup>(18)</sup>.

La microbiota intestinal ha demostrado tener funciones protectoras, estructurales y metabólicas, lo cual la ha hecho pasar de ser un “simple comensal” a ser considerada un “órgano metabólico”<sup>(12)</sup> con un papel importante en procesos de digestión, nutrición y mantenimiento de homeostasis energética<sup>(13)</sup>.

Los polisacáridos complejos, proteínas, lípidos y otros componentes de la dieta que escapan a la digestión en el intestino delgado<sup>(13)</sup> son precisamente procesados y posteriormente fermentados por la microbiota intestinal, lo que da como resultado gases como CO<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub> y H<sub>2</sub><sup>(13)</sup>, azúcares simples y ácidos grasos de cadena corta (AGCC)<sup>(11,13)</sup> como acetato, propionato y butirato en la proporción 60:25:15<sup>(19)</sup>.

El acetato, posterior a que es absorbido y transportado, actúa a nivel periférico como sustrato para que el colesterol sea sintetizado, mientras que el propionato participa activamente en la gluconeogénesis una vez captado por la circulación portal<sup>(19)</sup>; en adición, dentro de su comportamiento junto con el butirato se encuentra una acción inhibitoria sobre las histonas desacetilasas de células tumorales, con lo que estarían realizando mecanismos de efecto anticancerígeno y antitumoral en el huésped, la cual se ha podido observar tanto en cáncer colorrectal como en linfomas en experimentos *in vitro* e *in vivo*<sup>(20)</sup>.

La microbiota intestinal es responsable de la desconjugación de ácidos biliares mediante procesos de desconjugación y deshidroxilación en la luz intestinal gracias a las enzimas hidrolasas de sales biliares, las cuales se encuentran en muchas especies bacterianas, pero principalmente en los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes*<sup>(19,21)</sup>.

La hidrólisis inhibe la recaptación de ácidos biliares por los enterocitos, lo que impide su recirculación enterohepática y propicia su eliminación con implicaciones importantes en la absorción de grasas<sup>(19)</sup>.

Otras funciones metabólicas incluyen su intervención en la depuración de toxinas provenientes de la dieta, su papel coadyuvante en la producción de ácido linolénico conjugado, su participación en la reducción de oxalato en el intestino, así como el metabolismo de xenobióticos<sup>(8,22)</sup>; de igual forma mejora la disponibili-

dad y la absorción de nutrientes<sup>(13)</sup>, como los electrolitos y el hierro<sup>(8,19,22)</sup>, y también interviene en la síntesis de algunas vitaminas y cofactores enzimáticos como vitamina B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>12</sub>, PP, K, H, ácido pantoténico, ácido fólico y piridoxina<sup>(8,19,22)</sup>.

En relación con esta última vitamina, producida por la acción bacteriana, estudios señalan como la piridoxina estimula la vigilancia antitumoral por parte del sistema inmune en el huésped, y son solo un ejemplo de cómo la microbiota intestinal se relaciona con el sistema inmunológico<sup>(20)</sup>.

En su papel estructural<sup>(22)</sup>, la microbiota intestinal estimula el crecimiento y el desarrollo de los enterocitos<sup>(8,22)</sup>, lo que favorece la integridad de la barrera intestinal<sup>(22)</sup>, y ocupa la capa mucosa exterior del epitelio intestinal desde donde interactúa con el entorno luminal; mientras que, por el otro lado, la capa mucosa interior del epitelio intestinal limita la exposición de las células epiteliales a la microbiota y otros patógenos potenciales<sup>(17)</sup>.

Así pues, las bacterias residentes sirven como una línea crucial de resistencia a la colonización e invasión de microbios exógenos, lo que establece una relación simbiótica y compleja entre microbiota y epitelio intestinal y actúa como un fuerte mecanismo de defensa inmune<sup>(17)</sup>.

El papel protector no se limita solo al intestino, la microbiota intestinal también se relaciona con el buen estado del sistema inmune<sup>(12)</sup>. El tejido linfoide asociado al intestino (GALT) permanece en constante contacto con la microbiota intestinal, lo cual le permite mantener una comunicación bidireccional<sup>(22)</sup>.

Por un lado, el GALT protege al intestino mediante la generación de células B que producen inmunoglobulina A (IgA) y que monitoriza constantemente el estado del contenido luminal<sup>(13)</sup>; por el otro, la estimulación bacteriana ayuda al correcto estado y desarrollo del GALT, aspecto importante por las implicaciones de este último con procesos de inflamación sistémica<sup>(12)</sup>.

En este sentido, la microbiota intestinal termina asociándose con enfermedades crónicas cuya fisiopatología involucra inflamación como obesidad, enfermedad inflamatoria intestinal, esteatosis alcohólica, cirrosis hepática, diabetes *mellitus*, aterosclerosis y algunos tipos de cáncer, así como una relación directa con las alteraciones necesarias para el desarrollo del síndrome metabólico<sup>(7)</sup>.

### Microbiota intestinal y su relación con el estado inflamatorio

La dieta, la diarrea exudativa, un aumento en la concentración de ácidos biliares, la herencia, entre otros fac-

tores, pueden generar un estado de disbiosis y con ello aumentar la expresión de los lipopolisacáridos (LPS)<sup>(23)</sup>.

Los LPS son moléculas proinflamatorias que generalmente se encuentran en la pared celular de bacterias gramnegativas; después de la muerte de la bacteria estas son liberadas y luego absorbidas por el intestino<sup>(19)</sup>, lo que contribuye a la degradación de la capa mucosa y provoca la translocación tanto de LPS como de otros metabolitos bacterianos como el ácido fenilacético, la trimetilamina (TMA) y el propionato de imidazol<sup>(23)</sup> al sistema circulatorio, estado denominado *endotoxemia*<sup>(23,24)</sup>.

Los receptores de reconocimiento celular de las células del sistema inmune innato, receptores Toll-like (TLR), se activan en respuesta a estos estímulos microbianos<sup>(8)</sup>, lo que a su vez activa la transcripción y la síntesis de diferentes citocinas<sup>(8)</sup>.

Por ejemplo, en el caso de los LPS, estos contienen lípido A, el cual inicia una cascada de señalización<sup>(19)</sup> al actuar como ligando para los TLR2 y TLR4; una vez activados, estimularán la liberación de distintas citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), la interleucina 6 (IL-6), interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ) y otras citocinas proinflamatorias<sup>(8,13)</sup>, las cuales aumentan el estrés oxidativo<sup>(19)</sup> y propician el desarrollo de un estado inflamatorio<sup>(8)</sup>.

Esta inflamación crónica de bajo grado alcanza y afecta a órganos remotos como el hígado, el tejido adiposo y el sistema cardiovascular, lo que da pie a las diferentes alteraciones observadas en el SM<sup>(23,24)</sup>.

### Microbiota intestinal y su relación con la obesidad

La microbiota intestinal participa en la homeostasis energética, y los estados de inflamación desempeñan un papel importante en la fisiopatología de la obesidad debido a que también está implicada en el control de peso; algunos mecanismos que profundizan en este último punto son los siguientes<sup>(16)</sup>:

El intestino y el hipotálamo tienen un complejo sistema de comunicación, el cual no solo se basa en el sistema nervioso, sino también en la secreción de hormonas relacionadas con el balance energético<sup>(8)</sup>.

Estudios tanto en ratones como en humanos han demostrado que los AGCC producidos por la microbiota intestinal estimulan hormonas íntimamente relacionadas con el control del apetito<sup>(17,25)</sup>.

La microbiota mejora la producción intestinal del péptido anorexigénico YY (PYY), una hormona liberada por las células epiteliales del íleon y del colon, y

estimula a la hormona leptina asociada con los adipocitos, lo que aumenta los niveles de saciedad y promueve la reducción de la ingesta de energía<sup>(17)</sup>.

Trabajos recientes han demostrado que los AGCC tienen propiedades neuroactivas que les permite la modulación directa del control del apetito<sup>(17)</sup>.

El acetato si bien estimula la producción en el estómago de concentraciones más altas de grelina, una hormona esencial para la regulación del apetito<sup>(19)</sup>, también puede cruzar la barrera hematoencefálica y mejorar la neurotransmisión hipotalámica, reprimir apetito y reducir ingesta de energía<sup>(17)</sup>.

De manera similar, el butirato puede suprimir la actividad de neuronas orexigénicas en el hipotálamo y los aferentes vagales en el tronco encefálico, mediando en la reducción de la ingesta de alimentos y protegiendo contra los efectos de la alimentación rica en grasas<sup>(17)</sup>.

Es importante señalar que, en comparación con las personas delgadas, las personas obesas tienen una diversidad bacteriana notablemente menor, razón por la cual la disminución de la riqueza de genes microbianos fecales se asocia con marcadores fisiológicos para el desarrollo de obesidad<sup>(17)</sup>. Un ejemplo de esto sería la reducción en los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes* ya que cuando se altera la acción enzimática de estos filos, también lo hace la composición de las sales biliares, lo que a su vez altera la señalización de hormonas, facilita la absorción de grasas y propicia el desarrollo de obesidad<sup>(21)</sup>.

### Microbiota intestinal y su relación con el desarrollo de resistencia a la insulina

Los AGCC influyen en el metabolismo de carbohidratos al estimular la secreción de péptidos a nivel intestinal, como el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el péptido similar al glucagón 2 (GLP-2).

Estas hormonas, también denominadas *incretinas*, son producidas por las células enteroendocrinas del tubo digestivo<sup>(8,16)</sup>. Como *incretinas* ejercen una fuerte influencia sobre el vaciado gástrico, promueven el estado de saciedad, protegen a las células  $\beta$  frente a la apoptosis y mantienen la homeostasis de la glucosa.

Bajo la estimulación de las *incretinas*, la insulina se secreta solo en caso de hiperglucemia<sup>(19)</sup>, lo cual ayuda a evitar estados de hiperinsulinemia persistente<sup>(8,19)</sup>.

La estimulación de las *incretinas*, derivada de la microbiota intestinal, se puede explicar a través de la estimulación al receptor FFAR2 (receptor de ácidos grasos libres-2) acoplado a la proteína G en la mucosa

del colon<sup>(25)</sup>, con lo que los AGCC estarían estimulando la secreción de GLP-1; de este modo, estarían proporcionando indirectamente señales que suprimen la secreción de glucagón e inducen secreción de insulina, lo que promueve la homeostasis de la glucosa<sup>(25)</sup>.

En un estado de endotoxemia metabólica se ve alterada la secreción de GLP-1 y GLP-2<sup>(17)</sup>. Medicamentos como la metformina parecen inducir modificaciones benéficas en la microbiota intestinal y, por lo tanto, promover el aumento de GLP-1<sup>(19)</sup>; sin embargo, el aumento de propionato de imidazol mediado por estados de disbiosis puede interferir con la metformina debido a que ambas buscan actuar sobre el AMPk, la primera activándolo y la segunda desactivándolo<sup>(26)</sup>.

En pacientes con DM se ha observado una cantidad alta de *Bacteroidetes* y *Proteobacterias* frente a una cantidad notablemente baja de *Firmicutes*<sup>(19)</sup>.

Los *Firmicutes* producen butirato, AGCC que han demostrado tener efectos antiinflamatorios y promover el aumento de la sensibilidad a la insulina, por lo que un descenso en este filo impactaría negativamente al huésped<sup>(19)</sup>. Este desequilibrio entre *Firmicutes* y *Bacteroidetes* modifica significativamente los tipos de AGCC producidos. Los *Bacteroidetes* producen principalmente acetato y propionato, y un aumento en la producción de acetato combinado con la reducción de butirato acentúa el aumento del grado de la RI<sup>(19)</sup>.

Los desequilibrios entre géneros producen cambios en las vías metabólicas y de señalización que influyen en la autoinmunidad mediada por células T y trastornos autoinmunes; de tal manera que los cambios en la diversidad de la microbiota se reconocen en la progresión de muchos trastornos metabólicos, incluyendo la DM2 y diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1)<sup>(27)</sup>.

### Microbiota intestinal y salud cardiovascular

La microbiota intestinal también tiene relación con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares<sup>(28)</sup>, y un mecanismo de relación entre ambos se encuentra nuevamente en un estado de disbiosis<sup>(29)</sup>.

Al haber un mayor número de bacterias gramnegativas, mayor será la cantidad de LPS y estas endotoxinas son consideradas como *compuestos proaterogénicos*<sup>(28)</sup>. Los LPS favorecen la oxidación de las LDL, la generación de citocinas proinflamatorias, el aumento de estrés oxidativo, la disminución de óxido nítrico (NO) y la elevación de la endotelina-1 (ET-1), situaciones que en su conjunto conducen a la vasoconstricción y el aumento de la presión arterial<sup>(29)</sup>.

Las personas que llevan una dieta alta en grasas, en la que hay una reducción del flujo sanguíneo, presentan un cuadro de translocación de endotoxinas; por lo tanto, cuando el LPS ingresa al torrente sanguíneo, induce la formación de células espumosas y la acumulación de colesterol<sup>(28)</sup>. Por otro lado, cambios ateroscleróticos estarían sucediendo como resultado de un aumento de las cepas *Clostridiaceae* y *Peptostreptococcaceae*, cepas que estarían fuertemente vinculadas con el aumento en la producción de N-óxido de trimetilamina (TMAO)<sup>(28)</sup>.

Los mecanismos mediante los cuales este otro metabolito proaterogénico TMAO aumenta el riesgo cardiovascular son: aumentar el calcio sérico, activar las vías protrombóticas, apoyar a la diferenciación de monocitos a macrófagos y la formación de células espumosas, alterar la remodelación cardíaca, disminuir el NO y activar tanto el factor nuclear-κB (NF-κB) como demás interleucinas proinflamatorias.

Por tal motivo, la relación entre enfermedades cardiovasculares y la microbiota intestinal estaría basada en múltiples mecanismos que involucran disbiosis, permeabilidad intestinal y estado de endotoxemia<sup>(28)</sup>.

## Nutrición y estilo de vida

La dieta aparece como el elemento clave para la relación simbiótica entre la microbiota intestinal y el ser humano, esto quiere decir que el ser humano es capaz de influir y modular tanto la estructura como la composición de su microbiota a través de su dieta<sup>(15)</sup>.

Con respecto a los macronutrientes, el consumo de proteínas se correlaciona positivamente con la diversidad microbiana. Sin embargo, el aumento de determinados géneros puede estar asociado con el tipo de proteína, por ejemplo, el consumo de proteína de origen animal se asocia con el aumento de géneros como *Bacteroides*, *Alistipes* y *Bilophila*, pero no es así en personas cuya alimentación se basa únicamente en proteína de origen vegetal<sup>(10)</sup>.

En cuanto a los lípidos, una dieta alta en grasas saturadas aumentaría la proporción relativa de *Faecalibacterium prausnitzii*<sup>(7)</sup> y una disminución de *Bifidobacterium*, *Bacteroidetes*, *Bacteroides*, *Prevotella* y *Lactobacillus*<sup>(10)</sup>, lo que a largo plazo se estaría asociando con un mayor número de bacterias que contienen LPS, así como una mayor fuga de este compuesto desde la luz intestinal hasta el plasma<sup>(13)</sup>.

Una dieta baja en grasas conduciría a una mayor abundancia de *Bifidobacterium* con un efecto reductor sobre los niveles de glucosa y colesterol total<sup>(7)</sup> y una

dieta enriquecida en ácidos grasos monoinsaturados y ácidos grasos poliinsaturados, eleva las *Bifidobacterium* y *Akkermansia muciniphila* con implicaciones benéficas para el estado de salud<sup>(10)</sup>.

En relación con los carbohidratos, se ha observado que los azúcares simples, como la sacarosa y la fructosa, causan una rápida desregulación de la microbiota y, por ende, del huésped<sup>(10)</sup>.

Al contrario, la fibra, como carbohidrato complejo, tiene un efecto regulador al ser un carbohidrato no digerible y llega al intestino grueso donde se somete a la fermentación por parte de los microorganismos residentes<sup>(7)</sup>; esta propiedad la cataloga como prebiótico<sup>(7)</sup>, que es todo aquel ingrediente alimentario no digerible que estimula selectivamente el crecimiento y la actividad de un número limitado de especies de bacterias<sup>(18)</sup>.

Los prebióticos sustentan preferentemente el crecimiento de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*<sup>(10,17)</sup> al modular el pH intestinal, también crean un entorno bactericida para enteropatógenos como *Clostridium perfringens* y *Escherichia coli*<sup>(17)</sup>.

El efecto microbiano de los prebióticos refuerza la función de barrera de la mucosa y la inmunidad entérica, y estimula la producción de hormonas que regulan la señalización de hambre y saciedad<sup>(17)</sup>.

Los AGCC producidos de las fibras prebióticas, particularmente el propionato, puede unirse a los receptores en la superficie de las células epiteliales, lo que promueve secreción de incretinas y PYY con su respectivo impacto sobre la modulación del hambre y la saciedad<sup>(17)</sup>.

Otros alimentos considerados como prebióticos son las alcachofas, el plátano, los frijoles, las lentejas, la papa, el ajo, la cebolla, el puerro, la soya, el trigo, la avena cruda y la cebada, los cuales son ricos en compuestos como la inulina, la rafinosa, la estaquiosa, la polidextrosa, los xiloolosacáridos y los arabinooligosacáridos, los fructooligosacáridos y los galactooligosacáridos<sup>(7)</sup>.

En una situación en la que la microbiota se encuentre alterada, podría verse afectada positivamente o inclusive podría ser parcialmente restaurada mediante la suplementación con probióticos<sup>(16)</sup>. Los probióticos, definidos como microorganismos vivos que se administran en determinadas cantidades, han demostrado tener efectos benéficos a la salud<sup>(30)</sup> debido a que la mayoría pertenece a especies con funciones similares a las de la microbiota simbiótica. Los probióticos han mostrado la capacidad de hidrolizar sales biliares y reducir la acumulación de la grasa, la inflamación sistémica y los valores de leptina<sup>(21)</sup>.

En cuanto a las condiciones y patologías en las que han podido ser confirmados dichos beneficios se incluyen gastroenteritis, gastroenteritis por rotavirus, diarrea del viajero, diarrea inducida por radioterapia, entre otras, como la obesidad<sup>(30)</sup>.

La acción de los probióticos sobre la obesidad está mediada por los AGCC, aunque existen varias hipótesis. El mecanismo más probable implica la capacidad del propionato y el butirato para unirse a los receptores acoplados a la proteína G, lo que estimula la producción del PYY y GLP-1; aunado a esto, los AGCC activarían la gluconeogénesis intestinal y la glucosa liberada desencadenaría una señalización en distintos órganos: en el cerebro estaría induciendo saciedad y sensibilidad a la insulina; en el páncreas, un aumento de insulina y reducción de la síntesis de glucagón; en el hígado podría afectar la tasa de lipólisis y propiciar un menor almacenamiento de lípidos; en el músculo esquelético, un aumento de la síntesis de glucógeno y una reducción de la glucólisis; y en el tejido adiposo, una reducción de la adiposidad mediada por insulina<sup>(16)</sup>. Sin embargo, serán la cepa y la dosis indicada las que dictaminen los posibles efectos y eficacia.

Los probióticos más usados, comúnmente grampositivos, son: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y levaduras como *Saccharomyces boulardii*<sup>(30)</sup>.

Hay alimentos que contienen probióticos, como los productos lácteos, los cuales han comprobado tener efectos benéficos como reguladores de la presión arterial. En especial, se habla de los lácteos fermentados, de manera más específica aquellos que contienen cepas de *Lactobacillus helveticus*, y sus efectos inhibitorios sobre la enzima convertidora de angiotensina (ECA), que, sumado a sus efectos hipocolesterolemiantes, contribuyen al efecto hipotensor de esta cepa<sup>(31)</sup>.

Otro ejemplo es la *Akkermansia muciniphila*, perteneciente al filo *Verrucomicrobia*, que ha demostrado ser factible y segura como probiótico y efectos benéficos en pacientes obesos como una mejoría de la sensibilidad de la insulina, niveles bajos de colesterol plasmático (c-LDL), triglicéridos, niveles de glucosa y niveles de LPS, y un aumento de la actividad antioxidante plasmática, lo que puede ayudar a reducir la endotoxemia metabólica<sup>(32)</sup>.

La *Akkermansia* puede consumirse como probiótico o se puede hacer uso de prebióticos para inducir su crecimiento de manera selectiva. Dentro de los alimentos que apoyarían un incremento de dicha cepa se destaca el nopal, las semillas de chía, la proteína de soya o la suplementación con extracto de granada, resveratrol, poli-

dextrosa, EpiCor o butirato de sodio. Seguir una dieta alta en FODMAP (oligo, di, monosacáridos y polioles fermentables) también es una opción para aumentar la concentración de *Akkermansia muciniphila*<sup>(32)</sup>.

En relación con este último punto, ciertos patrones alimentarios determinarían la composición de la microbiota. Estudios señalan que un incremento en la ingesta de proteínas y grasa animal, junto con la ausencia del consumo de fibra dietética, aumenta la abundancia de anaerobios tolerantes de las sales biliares (*Alistipes*, *Bilophila* y *Bacteroides*)<sup>(10,15)</sup>, pero disminuye niveles de especies que metabolizan carbohidratos complejos (*Roseburia*, *Eubacterium rectale* y *Ruminococcus bromii*)<sup>(15)</sup>.

La adherencia a un patrón de dieta basado en el estilo mediterráneo, caracterizado por un alto contenido en productos ricos en polifenoles (aceite de oliva extra virgen, vino tinto, vegetales, legumbres, cereales integrales y frutos secos), un consumo elevado de ácidos mono- y poliinsaturados y un bajo consumo de grasas saturadas y azúcares refinados podría influir positivamente en la microbiota intestinal, por ejemplo, puntuaciones más altas de bifidobacterias<sup>(10)</sup>.

Es importante remarcar que los polifenoles no solo inducen un aumento de bifidobacterias y *Lactobacillus*, sino también impactan sobre especies de *Clostridium*, como el caso *Clostridium perfringens* y *Clostridium histolyticum*, los cuales disminuyen<sup>(10)</sup>.

Los estilos de vida y hábitos también guardan íntima relación con el estado de la microbiota intestinal. Wutthi-In y colaboradores en 2020 realizó un estudio en 111 pacientes tailandeses con SM para identificar patrones comunes o enterotipos. Si bien los perfiles de la microbiota intestinal de estos pacientes fueron diversos, los autores pudieron clasificarlos en tres grupos o enterotipos: el enterotipo 1, identificable por *Ruminococaceae*; el enterotipo 2, identificable por *Prevotella*; y el enterotipo 3, identificable por *Bacteroides*<sup>(5)</sup>.

Wutthi-In y colaboradores detectaron que el enterotipo 2 pertenecía a personas que, además de tener SM, presentaban una alta frecuencia de tabaquismo y consumo de alcohol<sup>(5)</sup>; esto sugiere una relación potencial entre estos comportamientos y el enriquecimiento del género *Prevotella*<sup>(5)</sup>, género implicado con un peor estado de salud bucal<sup>(33)</sup>.

Por otro lado, estudios señalan que la práctica de ejercicio serviría como modulador de la microbiota intestinal<sup>(34)</sup>, lo que mejora tanto respuesta inmune como perfil metabólico. El nivel de mejora<sup>(21)</sup> dependería de varios factores como la intensidad, la duración del entrenamiento, el tipo de ejercicio que se realice<sup>(34)</sup>

e, inclusive, el peso, ya que se observa un mayor predominio de *Bacteroides* si el ejercicio es realizado por personas que padecen obesidad, o de *Faecalibacterium* y *Lachnospiraen* en sujetos de peso normal<sup>(21)</sup>.

En términos generales, los efectos del ejercicio parecen ser de tipo protectores, lo que favorece la diversidad del ecosistema microbiano tanto de forma cuantitativa como cualitativa<sup>(34)</sup>.

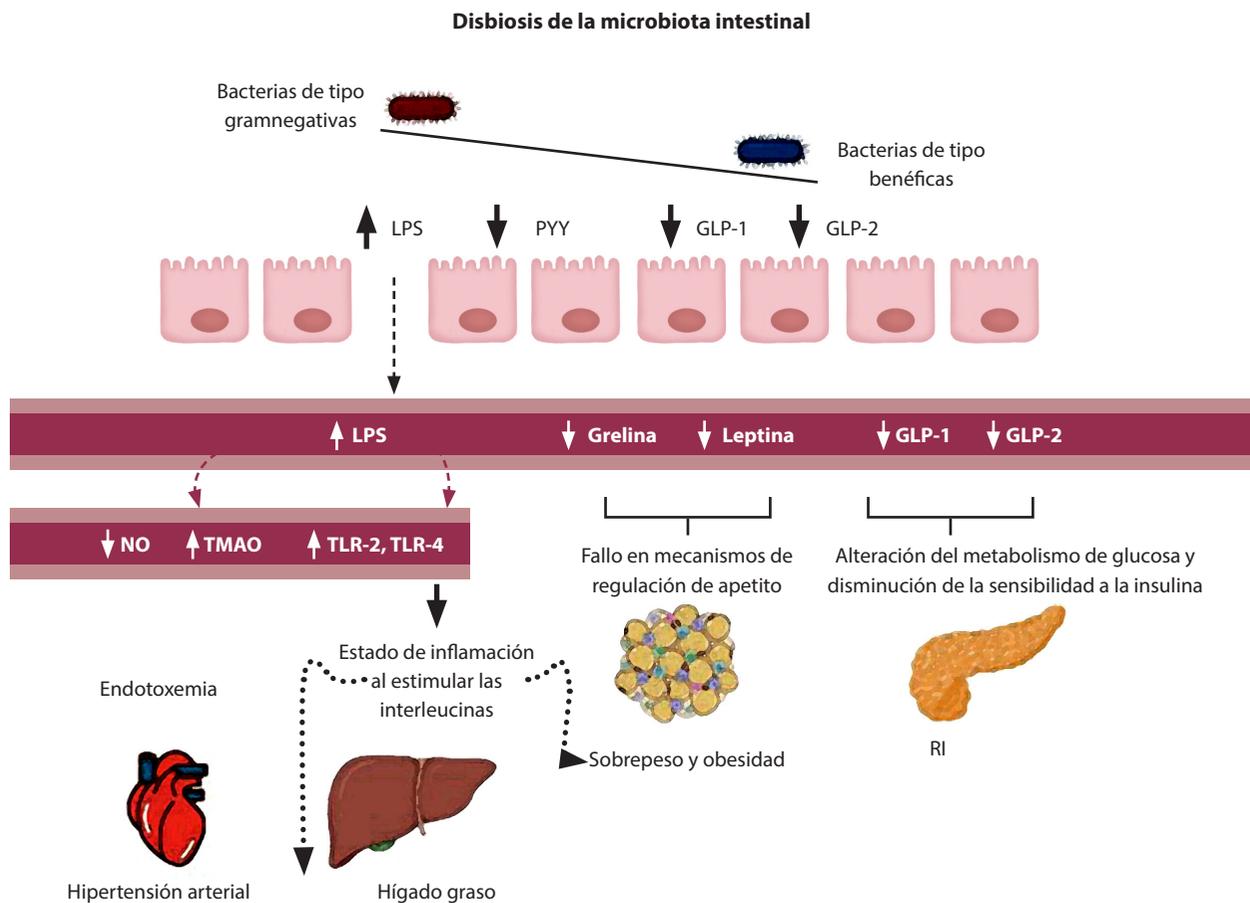
Campaniello y colaboradores realizaron un análisis a distintos estudios que vinculan tipo de ejercicio y/o duración-intensidad con su efecto sobre ciertos filos. Los resultados muestran ser muy diversos pero contundentes; no obstante, a pesar de existir hipótesis, el modo de acción por el cual el ejercicio determina estos

cambios aún no está claro, y son necesarios más estudios para esclarecer la relación<sup>(34)</sup>.

## CONCLUSIÓN

La microbiota intestinal se ha considerado un órgano por todas sus implicaciones en la homeostasis del huésped, así como su comunicación con distintos órganos a través de distintos ejes.

Un estado de eubiosis mantiene funciones benéficas para el control del apetito, regulación de la presión arterial y los niveles de glucosa; por otro lado, un estado de disbiosis conlleva en primera instancia una disminución de neuropéptidos e incretinas a nivel intestinal,



**Figura 1.** Microbiota intestinal y su vinculación con las alteraciones metabólicas que conforman el SM. Se muestran las reacciones en cadena generadas por la disbiosis intestinal. En la imagen se puede observar cómo el desbalance entre bacterias gramnegativas y bacterias de tipo benéficas deriva en una disminución de la producción de neuropéptidos e incretinas. Un estado de permeabilidad intestinal le permitirá el paso al LPS, el cual, una vez en el torrente sanguíneo, estimulará el aumento de niveles de TMAO, lo que propicia endotoxemia; de igual forma, el efecto estimulante sobre los TLR propiciará el desarrollo de un estado inflamatorio que, aunado a la disminución de neuropéptidos, propiciará obesidad y RI. GLP: péptido similar al glucagón; LPS: lipopolisacárido; NO: óxido nítrico; PYY: péptido YY; RI: resistencia a la insulina; TLR: receptores tipo Toll; TMAO: N-óxido de trimetilamina.

producción de toxinas proaterogénicas, que, aunado a la permeabilidad intestinal, logran pasar al torrente sanguíneo y afectar a distintos órganos (**Figura 1**). Por esta razón, procurar un estado saludable de la microbiota pasa a ser un factor importante de protección de factores de riesgo para el desarrollo de SM como la obesidad, la dislipidemia y la resistencia a la insulina.

El consumo de probióticos, como lácteos fermentados, y prebióticos como alcachofas, plátano, frijoles, lentejas, papa, ajo, cebolla, puerro, soya, trigo, avena cruda y cebada, a la par de estilos de vida saludables alejados del consumo de alcohol o cigarrillos, ayudan en el mantenimiento de una adecuada microbiota intestinal. Con respecto al ejercicio y su papel benéfico en la modulación de la microbiota, si bien hay indicios de numerosos mecanismos faltan más estudios que lo esclarezcan.

### Financiamiento

El presente estudio no tuvo financiación.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### Declaración de autoría

R. A. Reyes Díaz y N. M. Cruz Lara contribuyeron igualmente a la concepción y el diseño de la investigación; R. A. Reyes Díaz contribuyó al diseño de la investigación; N. M. Cruz Lara contribuyó a la adquisición y el análisis de los datos; R. A. Reyes Díaz y N. M. Cruz Lara contribuyeron a la interpretación de los datos y redactaron el manuscrito. Todos los autores revisaron el manuscrito, acuerdan ser plenamente responsables de garantizar la integridad y la precisión del trabajo, y leyeron y aprobaron el manuscrito final.

### Referencias bibliográficas

- Carvajal Carvajal C. Síndrome metabólico: definiciones, epidemiología, etiología, componentes y tratamiento. *Med. leg. Costa Rica*. 2017;34(1):175-93.
- Martínez MP, Vergara ID, Molano KQ, Pérez MM, Ospina AP. Síndrome metabólico en adultos: Revisión narrativa de la literatura. *Archivos de medicina*. 2021;17(2):1-5. doi: 10.3823/1465
- Fragozo-Ramos MC. Síndrome metabólico: revisión de la literatura. *Medicina & Laboratorio*. 2022;26(1):47-62. doi: 10.36384/01232576.559
- Ramírez-López LX, Aguilera Astrid M, Rubio CM, Aguilar-Mateus ÁM. Síndrome metabólico: una revisión de criterios internacionales. *Rev. Colomb. Cardiol*. 2021;28(1):60-6. doi: 10.24875/rccar.m21000010
- Wutthi-In M, Cheevadhanarak S, Yasom S, Kerdphoo S, Thiennimitr P, Phrommintikul A, et al. Gut Microbiota Profiles of Treated Metabolic Syndrome Patients and their Relationship with Metabolic Health. *Sci Rep*. 2020;10(1):10085. doi: 10.1038/s41598-020-67078-3
- Pereira-Rodríguez JE, Melo-Ascanio J, Caballero-Chavarró M, Rincón-Gonzales G, Jaimes-Martin T, Niño-Serrato R. Síndrome metabólico. Apuntes de interés. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc*. 2016;22(2):109-16.
- Padrón Pereira CA. Microbiota intestinal humana y dieta. *CYT*. 2019;12(1):31-42. doi: 10.18779/cyt.v12i1.315
- Valero Y, Colina J, Herrera H. La microbiota intestinal y su rol en la diabetes. *An Venez Nutr*. 2015;28(2):132-44.
- Andreo-Martínez P, García-Martínez N, Sánchez-Samper EP. La microbiota intestinal y su relación con las enfermedades mentales a través del eje microbiota-intestino-cerebro. *Rev Dis Cli Neuro*. 2017;4(2):52-8. doi: 10.14198/DCN.2017.4.2.05
- Mozzak M, Szulińska M, Bogdański P. You Are What You Eat-The Relationship between Diet, Microbiota, and Metabolic Disorders-A Review. *Nutrients*. 2020;12(4):1096. doi: 10.3390/nu12041096
- González Cervantes RM, Bravo Ruiseco Sánchez G. La microbiota del humano. *Ciencia-Academia Mexicana de Ciencias*. 2017;68(2):60-67.
- Icaza-Chávez, M. E. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Revista de gastroenterología de México*. 2013;78(4):240-48. doi: 10.1016/j.rgmx.2013.04.004
- Nagpal R, Kumar M, Yadav AK, Hemalatha R, Yadav H, Marotta F, et al. Gut microbiota in health and disease: an overview focused on metabolic inflammation. *Benef Microbes*. 2016;7(2):181-94. doi: 10.3920/bm2015.0062
- Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Sáenz de Pipaon M, et al. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología*. 2021;44(7):519-35.
- Álvarez Calatayud G, Guarner F, Requena T, Marcos A. Dieta y microbiota. Impacto en la salud. *Nutr. Hosp*. 2018;35(spe6):11-5. doi: 10.20960/nh.2280
- Green M, Arora K, Prakash S. Microbial Medicine: Prebiotic and Probiotic Functional Foods to Target Obesity and Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2890. doi: 10.3390/ijms21082890
- Campaniello D, Bevilacqua A, Speranza B, Racioppo A, Sinigaglia M, Corbo MR. A narrative review on the use of probiotics in several diseases. Evidence and perspectives. *Front Nutr*. 2023;10:1209238. doi: 10.3389/fnut.2023.1209238
- Arce-Hernández W. Disbiosis intestinal: alteración de la relación mutualista entre microbiota y sistema inmune. *AA*. 2020; 67(Noviembre):171-82.

19. Pascale A, Marchesi N, Marelli C, Coppola A, Luzi L, Govoni S, et al. Microbiota and metabolic diseases. *Endocrine*. 2018;61(3):357-71. doi: 10.1007/s12020-018-1605-5
20. Rodríguez Veintimilla D, Frias Toral E. Microbiota intestinal y cáncer Gastrointestinal *Rev. Nutr. Clin. Metab.* 2021;4(1):94-102 doi: 10.35454/rncm.v4n1.175
21. Sarmiento-Andrade Y, Suárez R, Quintero B, Garrochamba K, Chapela SP Microbiota intestinal y obesidad: nuevos conocimientos. *Frente. Nutrición.* 2022;9:1018212. doi: 10.3389/fnut.2022.1018212
22. Lucas Moreno BD, González Soltero MDR, Bressa C, Bailén Andriano M, Larrosa Pérez M. Modulación a través del estilo de vida de la microbiota intestinal. *Nutr Hosp.* 2019;36(3):35-9. doi: 10.20960/nh.02805
23. Wang PX, Deng XR, Zhang CH, Yuan HJ. Gut microbiota and metabolic syndrome. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(7):808-16. doi: 10.1097/CM9.0000000000000696
24. Yang G, Wei J, Liu P, Zhang Q, Tian Y, Hou G, et al. Role of the gut microbiota in type 2 diabetes and related diseases. *Metabolism.* 2021;117:154712. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154712
25. Devaraj S, Hemarajata P, Versalovic J. La microbiota intestinal humana y el metabolismo corporal: Implicaciones con la obesidad y la diabetes. *Acta bioquím. clín. latinoam.* 2013;47(2):421-34.
26. Molinaro A, Bel Lassen P, Henricsson M, Wu H, Adriouch S, Belda E, et al. Imidazole propionate is increased in diabetes and associated with dietary patterns and altered microbial ecology. *Nat Commun.* 2020;11(1):5881. doi: 10.1038/s41467-020-19589-w
27. Martínez Martínez R, Castañeda Guillot CD, Pimienta Concepción I. Microbiota intestinal y diabetes. *Universidad y Sociedad.* 2022;14(2):158-63.
28. Álvarez VM, Cortés BMV, Quirós MLM. El impacto de la microbiota en la enfermedad cardiovascular. *Revista Médica Sinergia.* 2021;6(02):1-12. <https://doi.org/10.31434/rms.v6i2.643>
29. Rosario-Castro S, Rojas-García D, Pilar Sánchez I. Relación entre la composición de la microbiota y la hipertensión arterial esencial. Una revisión narrativa. *Med. Lab.* 2023;27(1):65-79. doi: 10.36384/01232576.623
30. Merino Rivera JA, Taracena Pacheco S, Díaz Greene EJ, Rodríguez Weber FL. Microbiota intestinal: "el órgano olvidado". *Acta méd. Grupo Ángeles.* 2021;19(1):92-100.
31. Villarreal DA. El papel de la nutrigenómica y los nutraceuticos en la prevención de las enfermedades cardiovasculares; revisión de la literatura. *Rev. cuba. cardiol. cir. cardiovasc.* 2019;25(3):1-27.
32. Amaral Montesino C, Abrego Sánchez A, Díaz Granados MA, González Ponce R, Salinas Flores A, Rojas García OC. *Akkermansia muciniphila*, una ventana de investigación para la regulación del metabolismo y enfermedades relacionadas. *Nutr. Hosp.* 2021;38(3):675-76. doi: 10.20960/nh.03598
33. Yamashita Y, Takeshita T. The oral microbiome and human health. *J Oral Sci.* 2017;59(2):201-6. doi: 10.2334/josnusd.16-0856
34. Campaniello D, Corbo MR, Sinigaglia M, Speranza B, Racioppo A, Altieri C, et al. How Diet and Physical Activity Modulate Gut Microbiota: Evidence, and Perspectives. *Nutrients.* 2022;14(12):2456. doi: 10.3390/nu14122456