

Modulación de la microbiota intestinal: efecto de los prebióticos y probióticos en la prevención y tratamiento del Síndrome metabólico

Autora: Rosa Fernández Palomares

Consultora: Begoña Manuel Keenoy

06/02/2013

MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL: EFECTO DE LOS PREBIÓTICOS Y PROBIÓTICOS EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME METABÓLICO.

Resumen:	3
Abstract:	3
Introducción:	3
Estrategia de búsqueda y selección de artículos	4
Microbiota intestinal.	4
Composición de la microbiota intestinal humana.	4
Cómo actúa la microbiota intestinal en el desarrollo del Síndrome metabólico.	6
<i>Microbiota, obesidad y dieta</i>	6
<i>Microbiota e Inflamación.</i>	7
<i>Metabolitos bacterianos y Síndrome metabólico</i>	9
Modificando la microbiota: Prebióticos y probióticos en la mejora del estado de salud.	10
Prebióticos y probióticos.	11
<i>Prebióticos</i>	11
<i>Probióticos</i>	12
Efectos de los prebióticos y probióticos en el Síndrome metabólico.	13
<i>Prebióticos y probióticos en el metabolismo lipídico</i>	14
<i>Prebióticos y probióticos en la obesidad.</i>	16
<i>Prebióticos y probióticos en la endotoxemia metabólica e integridad de la mucosa intestinal</i>	19
<i>Prebióticos y probióticos en la hipertensión arterial.</i>	20
<i>Prebióticos y probióticos en la hiperglucemia y resistencia a insulina.</i>	21
Conclusión.	22
Bibliografía.	22

Modulación de la microbiota intestinal: efecto de los prebióticos y probióticos en la prevención y tratamiento del Síndrome metabólico.

Resumen:

La microbiota intestinal se definiría como el conjunto de microorganismos que residen en el intestino humano y que establecen relaciones simbióticas entre ellos y con el hospedador. Este ecosistema es parcialmente responsable del mantenimiento de la salud del hospedador. En este momento hay muchos estudios que relacionan el papel que juega la microbiota intestinal en desarrollo de desórdenes metabólicos como obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares. El Síndrome metabólico (SM) se caracteriza por un conjunto de factores que aumentan el riesgo de padecer Enfermedad Cardiovascular (ECV) y Diabetes Mellitus tipo II (DMII). Se incluyen la Hipertensión Arterial (HTA), alteración de la glucosa en ayunas, niveles elevados de triglicéridos (TGL) y lipoproteínas de baja densidad (cLDL), niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y obesidad (particularmente obesidad central). La presencia de al menos tres de estos factores constituye el diagnóstico del SM. Entre las estrategias para la prevención y tratamiento del SM destaca el papel de la dieta a través del uso de prebióticos y probióticos. Éstos parecen ejercer un efecto beneficioso sobre la salud del hospedador mediante la modulación de la microbiota intestinal. La utilización de biomarcadores (tanto a nivel del hospedador como a nivel de la microbiota intestinal) que permitan medir cambios correlacionados con el uso de prebióticos y probióticos, nos permitirán valorar el efecto beneficioso o neutro que éstos puedan ejercer sobre la salud del hospedador. Para ello he realizado una búsqueda en las revistas electrónicas científicas y en las bases de datos *Pubmed*, *Elsevier*, *ScienceDirect* y *Scopus*.

Abstract:

The human gut microbiota is defined as the group of microorganisms in the human gut which establish a symbiotic relationship between them and with the host. This ecosystem is partially responsible for maintaining a healthy host. At this moment, there are many studies that relate the gut microbiota with the development of metabolic disorders like obesity, diabetes and cardiovascular diseases. Metabolic Syndrome (MetS) is defined as the cluster of factors which increase the risk of cardiovascular disease (CVD) and Type II diabetes (T2D). This cluster include elevated blood pressure, dysglycemia, higher levels of low density lipoprotein (LDLc) and triglycerides, lower levels of high density lipoprotein (HDLc) and obesity, (particularly central obesity). The presence of at least of three of these five risk factors, constitutes a diagnosis of MetS. One promising approach to prevent and treat MetS is to adapt the diet through the use of prebiotics and probiotics. They seem to exert a beneficial effect in host health through gut microbiota modulation. The use of biomarkers (at both the host as gut microbiota level) allows us to measure changes related to the use of prebiotics and probiotics and assess the effects (beneficial or neutral) on host health. In order to document this question, I have conducted a wide search in electronic journals and scientific databases like *Pubmed*, *Elsevier*, *ScienceDirect* and *Scopus*.

Introducción:

El Síndrome metabólico (SM) es una agrupación de factores de origen metabólico que incrementan el riesgo de padecer Enfermedad Cardiovascular (ECV) y Diabetes Mellitus tipo II (DMII). Tiene un alto coste socioeconómico y es considerado, a día de hoy, como epidemia a escala mundial. *Reaven*, (1) fue el primero en proponer una definición a este complejo de factores y lo denominó "Síndrome X" (posteriormente denominado SM). A partir de ahí, numerosas organizaciones internacionales y grupos de expertos, han intentado consensuar todos los parámetros necesarios para el diagnóstico del SM. La falta de un acuerdo total entre criterios diagnósticos, establece una prevalencia mundial que varía entre el 23 y el 39% (1). En 2009, la publicación de un artículo en la revista *Circulation*, (2) resultado de un encuentro entre las distintas organizaciones internacionales, estableció la prevalencia del SM en el 30% en los países occidentales.

En 2011, la OMS excluyó para el diagnóstico del SM a pacientes que hubieran padecido o tuvieran algún episodio cardiovascular y que ya tuvieran diagnosticada DMII. A este nuevo concepto se le ha denominado SMP (Síndrome Metabólico Premórbido) y su prevalencia mundial está aún por determinar (3).

Para el diagnóstico del SM se exigen tres de los cinco criterios definidos en el último consenso: glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl o tratamiento antidiabético; presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg o diastólica ≥ 85 mmHg; colesterol HDL < 40 mg/dl en los hombres o < 50 mg/dl en las mujeres; triglicéridos ≥ 150 mg/dl; perímetro abdominal ≥ 102 cm para los hombres o ≥ 88 cm para las mujeres (3,4).

Los factores genéticos y ambientales (estilo de vida) están bien caracterizados en el desarrollo de la obesidad y alteraciones metabólicas pero ambos no explican la totalidad de la alta prevalencia de esta patología y de los desórdenes metabólicos en las sociedades actuales. En este aspecto, la microbiota intestinal ha sido propuesta como un nuevo factor que contribuye en el desarrollo de aumento de peso, resistencia a insulina, alteraciones del metabolismo de glucosa y otros riesgos cardiometabólicos entre los individuos (5). La microbiota intestinal es esencial en la obtención de energía 'extra' procedente de la dieta, en la producción de vitaminas y otros componentes nutricionales esenciales. Regula muchos aspectos de la inmunidad innata y adquirida y protege al hospedador de la invasión de patógenos e inflamación crónica. Algunos investigadores relacionan los desequilibrios en la microbiota intestinal con la susceptibilidad a infecciones, desórdenes inmunológicos, obesidad y resistencia a insulina (5). Datos experimentales apuntan al uso de prebióticos y probióticos como elementos esenciales en la terapia de estas patologías mejorando el equilibrio de la microbiota, disminuyendo la sensación de hambre, disminuyendo la adiposidad central, mejorando el perfil lipídico y la integridad de la mucosa intestinal con descenso del tono inflamatorio (5). Pero la evidencia sobre el impacto en la mejora de los factores asociados al SM es aún escasa en lo que a estudios en humanos se refiere. A lo largo de esta revisión se pretende determinar si existen diferencias en la composición de la microbiota intestinal en personas sanas y personas con características de SM, conocer la utilidad de los prebióticos y probióticos en el tratamiento del SM, conocer los biomarcadores que se emplean para medir el efecto que estos prebióticos y probióticos ejercen sobre el individuo y su microbiota, determinar si existe una relación directa entre el uso de éstos con cambios en la composición de la microbiota y la expresión génica y por último determinar la dosis necesaria y el tiempo de aplicación para ver un efecto beneficioso sobre la salud del hospedador.

Estrategia de búsqueda y selección de artículos.

Para esta revisión se realizó una búsqueda a través de (Pubmed, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/; Scopus, www.scopus.com/; Science direct, www.sciencedirect.com; Elsevier, www.elsevier.es) y se seleccionaron artículos originales y revisiones publicadas hasta Diciembre de 2012 mediante la combinación de palabras relacionadas con la microbiota intestinal (microflora intestinal, microbioma), obesidad (fermentación colónica, LPS, ácidos grasos de cadena corta), síndrome metabólico (dislipemia, hipertensión arterial, resistencia a insulina), diabetes mellitus, prebióticos (Fructooligosacáridos, inulina, galactooligosacáridos, fibra dietética) y probióticos (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*). Se clasificaron atendiendo a tres criterios: tipología de la microbiota intestinal, microbiota intestinal en el mantenimiento de la salud y bienestar y su relación con diversas patologías, y uso de prebióticos y probióticos en la modulación de la misma.

Microbiota intestinal.

Composición de la microbiota intestinal humana.

Se ha estimado que la cantidad de células microbianas es aproximadamente 10 veces superior al número de células en el ser humano y se sugiere que éstas codifican unas 150 veces más genes únicos que el genoma humano (unos 3.3 millones de genes)(7). La mayor parte de estos microorganismos se localizan a lo largo del tracto digestivo, situándose la mayor concentración de éstos en el colon (10^{10-12} unidades formadoras de colonias (ufc)/mL). Entre los nuevos métodos utilizados para estudiar la ecología microbiana de las complejas comunidades bacterianas, el enfoque metagenómico es considerado como el método 'gold estándar' para la secuenciación de alta calidad. La metagenómica es el estudio de las comunidades microbianas a través de la secuenciación de bases, análisis funcional y/o composicional de todos los genomas microbianos contenidos en una muestra (8). La alteración en los patrones alimentarios, como también la edad y la genética, no solo afecta al equilibrio energético sino que tiene mayor

impacto en la modificación de la microbiota intestinal y en la expresión de genes de la misma. Todo ello puede promover la obesidad e incrementar el riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas (9). Los estudios metagenómicos en muestras fecales revelan que a pesar de la diversidad en la población microbiana en los ecosistemas naturales, la microbiota intestinal humana está representado en casi su totalidad por dos *phylum* o filotipos: *Firmicutes* y *Bacteroidetes* con una media de abundancia del 38.8% (SD=11.3) y 27.8% (SD=16.6) respectivamente, y seguidos de los *phylum* *Actinobacteria* 8.2% (SD=6.8), *Proteobacteria* 2.1% (SD=3.5), *Verrucomicrobia* 1.3% (SD=2.1) y *Euryarchaeota* 0.9% (SD=2.5) (fig.1) (10). El *phylum* *Firmicutes* comprende alrededor de 274 géneros donde predominan los gram-positivos. Está dividido en tres clases: *Clostridia* (anaerobios), *Bacilli* (facultativos: *Lactobacillus* y *Enterococcus*) y *Mollicutes*. El *phylum* *Bacteroidetes* está compuesto por tres grandes clases de bacterias gram-negativas: *Cytophaga*, *Flavobacterium* y *Bacteroidetes*. Dentro de la clase *Bacteroidetes*, el género *Bacteroides* es el que tiene mayor representación de este *phylum* en el intestino humano. En tercer lugar el *phylum* *Actinobacteria* comprende bacterias gram-positivas con alto contenido en guanina-citosina (GC) e incluye el género *Bifidobacterium*, que es ampliamente utilizado como probiótico (9). Cada uno de estos *phylum* está representado en la microbiota intestinal por una serie de géneros bacterianos concretos (tabla 1).

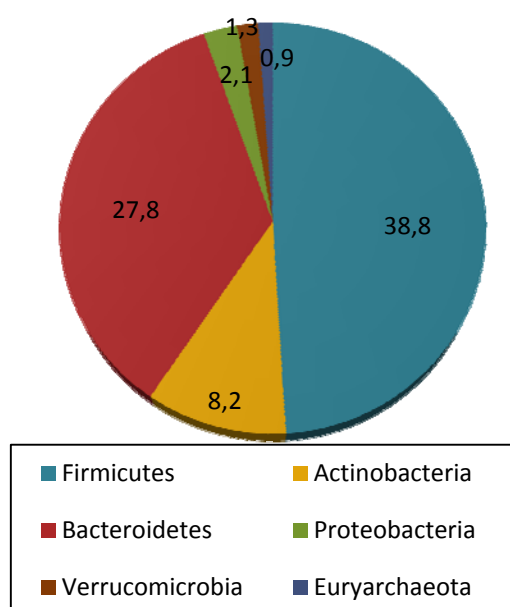


Figura 1. Abundancia a nivel de *phylum* de la microbiota intestinal. Fuente: Arumugam et al (10).

Tabla 1. Abundancia a nivel de género.

Phylum	Géneros mayoritarios.
Firmicutes	<i>Faecalibacterium</i> > <i>Lachnospiraceae</i> > <i>Roseburia</i> > <i>Ruminococcus</i> .
Bacteroidetes	<i>Bacteroides</i> > <i>Prevotella</i> > <i>Alistipes</i> > <i>Parabacteroides</i>
Actinobacteria	<i>Bifidobacterium</i> > <i>Collinsella</i> .

Fuente: Arumugam et al (10).

A lo largo de la vida la composición de la microbiota incrementa tanto en diversidad como en riqueza y llega a su máximo desarrollo en la edad adulta con una composición bacteriana que permanece relativamente estable a lo largo de la vida. Aunque la composición es individual, variando entre una y otra persona, se encuentra dentro de un número estable de géneros y especies bacterianos denominados 'enterotipos' (10). Las bacterias del *enterotipo 1*, caracterizado por la presencia de *Bacteroides*, obtienen su energía principalmente de la fermentación de carbohidratos y proteínas, sobretodo polisacáridos de origen vegetal. Son más efectivos en la síntesis de Biotina (vitamina B8), Riboflavina (vitamina B2) Ácido pantoténico (vitamina B5) y Ácido ascórbico (vitamina C). El *enterotipo 2*, rico en *Prevotella* y *Desulfovibrio*, es especialmente hábil en la degradación de mucinas, glicoproteínas constituyentes del 'biofilm' mucoso que rodea la pared del tracto digestivo, en la síntesis de Tiamina (vitamina B1) y Ácido fólico (vitamina B9). Finalmente, el *enterotipo 3*, rico en *Ruminococcus* y *Akkermansia*, además de degradar mucinas, es capaz de degradar celulosa presente en la pared de los tejidos vegetales. También es rico en transportadores de membrana, principalmente azúcares, indicando un óptimo aprovechamiento de su actividad glicolítica. Estos *enterotipos* no están correlacionados con características del hospedador como Índice de masa corporal (IMC), edad, género, o nacionalidad (10). Las dos fuentes principales de sustratos fermentativos procedentes de la dieta lo constituyen los carbohidratos no digeribles y las proteínas que escapan a la digestión en el

intestino delgado. Las principales especies sacarolíticas presentes en el colon pertenecen al género *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Lactobacillus* y *Clostridium* y las especies proteolíticas al género *Bacteroides* y *Clostridium* (11).

Cómo actúa la microbiota intestinal en el desarrollo del Síndrome metabólico.

Existe una relación recíproca entre el hospedador y su microbiota intestinal. Las modificaciones en la alimentación provocan cambios en el número de bacterias, en la proporción de ciertos filotipos y en transcripción de sus genes jugando un papel importante en desarrollo de factores asociados al Síndrome metabólico. Los componentes bacterianos y sus metabolitos, se han relacionado con el desarrollo de enfermedades metabólicas.

Microbiota, obesidad y dieta.

Algunos autores han señalado un aumento en la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* en la microbiota intestinal como marcador de la predisposición a la obesidad y DMII. Sin embargo, otros no reportan en sus estudios diferencias significativas de esta relación entre obesos y normopesos tanto en modelos animales como en humanos (11).

A nivel de género y/o especie varios estudios sí han encontrado diferencias significativas comparando sujetos sanos con obesos y diabéticos. En mujeres embarazadas los grupos de Collado et al. (12) y Santa Cruz et al. (13) relacionan el sobrepeso con un aumento en la población de patógenos oportunistas como *S. aureus* (*Firmicutes*) y *E. coli* (γ -*Proteobacteria*). Fei et al (14) reportan un sobrecrecimiento de *Enterobacterias* y *Enterobacter* en sujetos con obesidad mórbida; Cani et al. (14) muestran además, que se produce una reducción en las poblaciones de *Bifidobacterium* y Zhang et al (16) un enriquecimiento de las poblaciones sulfato-reductoras como *Desulfovibrio*.

También se ha reportado en obesos una mayor concentración de *Prevotella* (*Bacteroidetes*) y descenso en el género *Bacteroides* (*Bacteroidetes*) (17). En concordancia con estos resultados, la pérdida de peso en pacientes obesos, con sobrepeso o sometidos a cirugía bariátrica reportan un descenso en las poblaciones de enterobacterias, sulfato-reductoras, *C. hystoliticum*, *E. rectale* y *C.coccoides* (*Firmicutes*) y un aumento en la población de *B.fragilis* (17).

Los cambios en los hábitos alimentarios podrían explicar hasta el 57% de la variación en la composición de la microbiota intestinal, mientras que los polimorfismos genéticos del hospedador no explicarían más del 12% de la predisposición a padecer SM. Esto indica que la dieta juega un papel importante en el cambio de poblaciones clave de la microbiota intestinal pudiendo transformar el fenotipo saludable en una entidad inductora de enfermedad o viceversa (tabla 2) (18).

Tabla 2. Papel de la dieta en los cambios de la composición de la microbiota intestinal.

Dieta	Efecto en la población bacteriana
Alta en grasas	↓ <i>Bifidobacteria spp</i>
Alta en grasas y azúcares simples	↑ <i>Clostridium innocuum</i> , <i>Catenibacterium mitsuokai</i> <i>Enterococcus spp.</i> ↓ <i>Bacteroides spp.</i>
Restricción de carbohidratos	↑ <i>Bacteroidetes</i>
Restricción de calorías	↓ <i>Clostridium coccoides</i> , <i>Lactobacillus spp</i> , <i>Bifidobacteria spp</i> (previene el crecimiento de las bacterias).
Carbohidratos complejos	↓ <i>Mycobacterium avium subsp paratuberculosis</i> y <i>Enterobacteriaceae.</i> ↑ <i>Bifidobacterium longum subsp longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> y <i>Bifidobacterium thetaiotaomicron.</i>
Azúcares refinados	↑ <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Clostridium difficile.</i>
Vegetariana	↓ <i>Escherichia coli</i>
Alta en AGPI ω 6 de aceite de cártamo	↓ <i>Bacteroidetes</i> ↑ <i>Firmicutes</i> , <i>Actinobacteria</i> y <i>Proteobacteria.</i>

Fuente: Adaptado de Brown et al. (18). AGPI ω 6: Ácidos grasos poliinsaturados omega 6.

Estudios llevados a cabo en ratones y humanos, demuestran que el fenotipo obeso posee una microbiota intestinal caracterizada por el incremento de su capacidad de obtener energía a partir de la dieta mediante la sobreexpresión de genes relacionados con el metabolismo fermentativo. *Bäckhed et al* demostraron que suministrar microbiota normal a ratones previamente libres de gérmenes resulta, al final de 14 días, en un aumento de la masa grasa de un 60% y una disminución de la sensibilidad a insulina (19).

Turnbaugh et al. (20,21) demostraron que ratones alimentados con una dieta occidental (rica en grasas y azúcares) poseían una microbiota intestinal enriquecida en enzimas y rutas metabólicas relacionadas con la hidrólisis de polisacáridos de la dieta, síntesis de ácidos grasos, metabolismo de azúcares simples y proteínas del sistema fosfotransferasa (PTS).

Así mismo en gemelos humanos, *Turnbaugh et al.* (21) observaron que el fenotipo obeso se caracterizaba por una mayor proporción de genes del sistema fosfotransferasa y genes relacionados con el metabolismo de azúcares y carbohidratos. De todo el 'pool' de genes microbianos el 75% pertenecía a *Actinobacteria* y el otro 25% a *Firmicutes*. Este 'pool' de genes podría funcionar como biomarcador de la microbiota intestinal en el fenotipo obeso (21).

Microbiota e Inflamación.

La microbiota intestinal ejerce un papel importante en mantenimiento de la homeostasis del hospedador. Compete por los nutrientes y receptores y desplaza a los patógenos, produce factores antimicrobianos, regula la tasa de recambio de los enterocitos, promueve el desarrollo y diferenciación de las células epiteliales, fortifica la barrera intestinal y mantiene el buen funcionamiento de la inmunidad de la mucosa intestinal mediante la inducción de la secreción de IgA. Desde el punto de vista del hospedador, la unión física, química e inmunitaria de la barrera intestinal son pilares en el mantenimiento del número y localización de la población microbianas y de los efectos beneficiosos en la salud que ello conlleva (23).

Las células epiteliales intestinales están sometidas constantemente a estrés citotóxico, metabólico y patogénico que puede producir una rotura en la barrera intestinal, el paso de componentes microbianos y la respuesta proinflamatoria correspondiente. En esta sección se discute el papel que juegan los factores externos como la dieta en la modificación de la microbiota intestinal hacia unas poblaciones que producen una ruptura de la integridad de la barrera intestinal y el desarrollo de un estado inflamatorio crónico asociado a la obesidad.

De forma general hay dos tipos de receptores de reconocimiento de patrones bacterianos (*PRRs*, por sus siglas en inglés) en nuestro organismo: los llamados receptores tipo-toll (*TLRs*, por sus siglas en inglés) y receptores tipo NOD (*NLRs*, por sus siglas en inglés) que pueden activar el sistema inmune mediante una respuesta inflamatoria. La mayor parte de los *TLRs* son receptores de superficie mientras que los *NOD* (*NOD1* y *NOD2*) son citoplasmáticos (24).

TLR4 y LPS: *Cani et al.* (25) demostraron que la alimentación rica en grasas aumentaba el LPS (lipopolisacárido) plasmático de dos a tres veces su valor normal (de 10-50 veces menor que los niveles asociados a septicemia o infecciones) a la vez que disminuía la población de *Bifidobacterium* spp., implicada en el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal. Este incremento en LPS estaba relacionado con un aumento de peso corporal, aumento del tejido adiposo, incremento de la glucemia en ayunas, resistencia a insulina y un estado inflamatorio crónico: niveles elevados de (TNF- α (Factor de necrosis tumoral), IL-1 e IL-6 (Interleucinas) y PAI-1 Inhibidor del activador del plasminógeno) (fig.2) (25,26).

El TNF- α liberado al torrente sanguíneo, parece estar asociado con la fosforilación y activación de la señal intracelular JNK (c-Jun-terminal Kinase) en el músculo esquelético. Inhibe la transducción de la señal en respuesta a la insulina mediante la fosforilación de la serina del IRS-1(Receptor de sustrato de insulina). Esto conduce a una hiperinsulinemia y a un excesivo almacenamiento de lípidos en el tejido adiposo y hepático (fig.3).

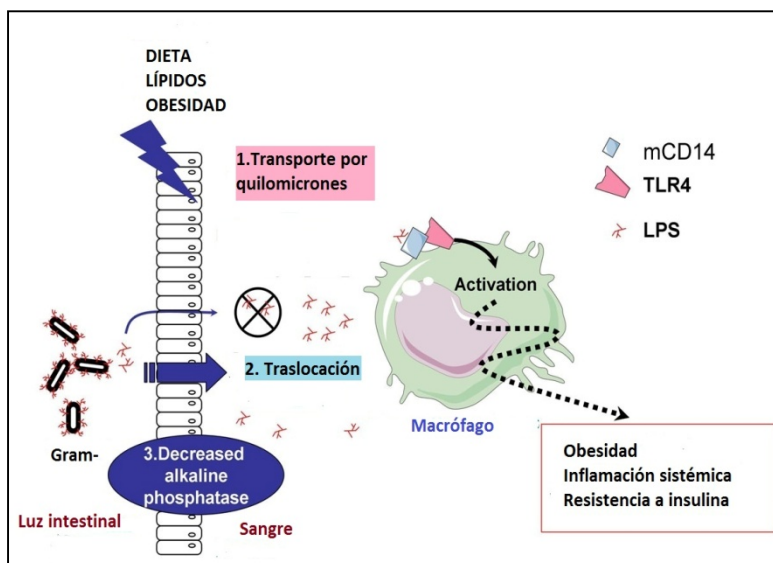


Figura 2. Endotoxemia metabólica. Fuente: Adaptado de *Delzenne et al. (27)*. Un incremento en los niveles de LPS caracteriza a pacientes obesos y con diabetes. El LPS procedente de la muerte de las bacterias gram-negativas es transportado al torrente sanguíneo mediante quilomicrones (sintetizados en mayor cantidad consecuencia de una dieta alta en grasas). En el torrente sanguíneo, el LPS es reconocido por el receptor CD14/TLR4 de los macrófagos, activando una ruta de señalización que finaliza con la activación del factor nuclear potenciador de las cadenas κ de las células B activadas (NF- κ B) y posterior síntesis y liberación de citoquinas pro-inflamatorias: TNF- α , IL-1 e IL-6 al torrente sanguíneo conduciendo a un estado de inflamación crónica, obesidad y resistencia a insulina. El LPS sanguíneo aumenta cuando se produce una ruptura en la integridad de la barrera intestinal, una elevada permeabilidad y una menor degradación del LPS por la fosfatasa alcalina intestinal.

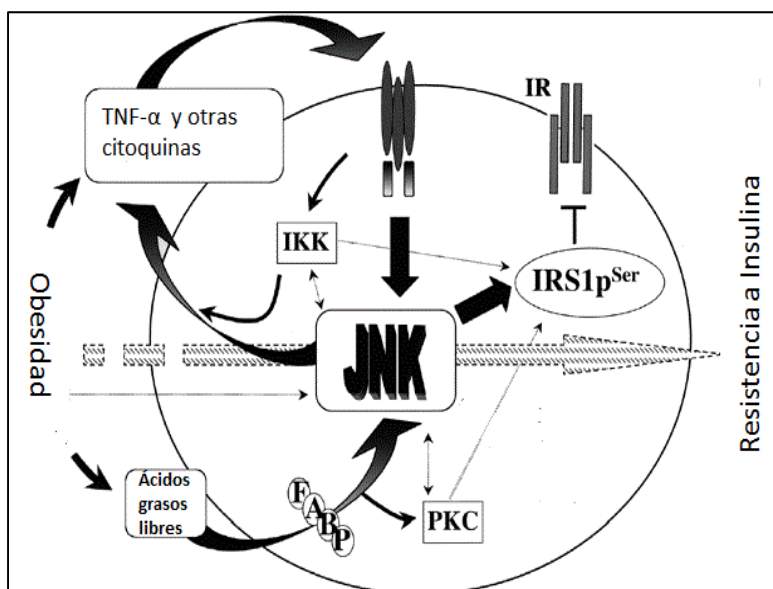


Figura 3. Inactivación del IRS-1 por la acción del TNF- α .

Fuente: Adaptado de *Le Roith et al. (28)*. El TNF- α activa la ruta de señalización de JNK produciendo una fosforilación de una serina del receptor de insulina IRS-1. Esto inhibe la unión de la insulina a su receptor y a la elevación de ésta en el torrente sanguíneo. La activación de JNK a su vez aumenta la liberación de citoquinas proinflamatorias iniciando un círculo vicioso. La activación de IKK por las citoquinas proinflamatorias también activa a JNK. De manera similar los ácidos grasos libres pueden iniciar la misma secuencia de eventos mediante la activación de JNK o la PKC para interferir con la acción de la insulina. Esta ruta está fuertemente controlada por la FABP. IRS-1: Receptor de sustrato de insulina. IKK: enzima quinasa β , PKC: proteína quinasa C, FABP: proteína de unión a ácidos grasos, IR: receptor de insulina.

TLR2: Este receptor reconoce un amplio rango de moléculas que incluyen lípidos estructurales, lipoproteínas y lipopéptidos encontrados en la superficie bacteriana. Los estudios realizados en ratones TLR2 KO (29) libres de gérmenes, muestran que la falta de este receptor protege a los ratones de desarrollar obesidad y resistencia a insulina cuando se les somete a una dieta rica en grasas.

Sin embargo, cuando estos ratones TLR2 KO entran en contacto con gérmenes y reciben una dieta alta en grasas, presentan un fenotipo típico de SM ya que la microbiota intestinal es capaz de revertir el efecto protector de la falta de este receptor. Se observa además un incremento de hasta tres veces la proporción de *Firmicutes* y una ligera elevación de los *Bacteroidetes* comparados con ratones 'wild-type'. Estos cambios en la microbiota están asociados a un incremento en la absorción de LPS. Además, se encuentra aumentada la permeabilidad del epitelio intestinal permitiendo mayor paso de LPS desde el intestino al torrente sanguíneo. TLR2 Y TLR4, mediante distintos mecanismo de señalización, son capaces de aumentar los niveles de LPS plasmático e inducir la denominada 'endotoxemia metabólica' (25,29).

TLR5: Vijay-Kumar et al (31) mostraron que ratones TLR-5 KO, exhibían hiperfagia y características propias de SM como hiperlipidemia, hipertensión arterial, resistencia a insulina e incremento de la adiposidad. También mostraron que la falta de este receptor, expresado mayoritariamente en las células de la mucosa intestinal, provocaba un

cambio a nivel de especie en la microbiota intestinal y que ésto favorecía el desarrollo de la inflamación crónica y sus consiguientes resultados.

NOD1 Y NOD2: Los 'Nucleotid oligomerization domain' 1 y 2 son receptores intracelulares de peptidoglicano bacteriano (PGN). NOD1 reconoce principalmente fragmentos de PGN que contengan meso ácido diaminopimélico (meso-DAP) que está representado ampliamente en bacterias gram-negativas y algunas gram-positivas. NOD2 reconoce monosacáridos con un dipéptido como muramil dipéptido (MDP) que se encuentra tanto en gram-positivas como gram-negativas. *Schertzer et al.* (32) mostraron que, después de una dieta alta en grasas, los ratones deficientes en NOD1/2^{-/-} presentaban mayor sensibilidad a insulina, tenían reducida la acumulación de lípidos y mantenían un estado inflamatorio más bajo en el tejido adiposo y hepático que los controles. Para demostrar si los NOD eran responsables, en parte, del desarrollo de resistencia a insulina, utilizaron derivados del PGN específicos de NOD1 y NOD2. Los resultados mostraron que una exposición a meso-DAP producía una activación aguda del receptor e inducía resistencia a la insulina vía NOD2. Estos resultados están en la línea con la idea de que cambios introducidos en la dieta modifican la microbiota, tales como un aumento en el ratio gram-negativas a gram-positivas puede ser un factor importante en el desencadenamiento de la adiposidad y la resistencia a la insulina. Acorde con estos resultados, los obtenidos por los estudios realizados en adipocitos humanos por el equipo de *Zhou YJ* (32) demostraron que la activación del NOD1 activa también la ruta de señalización de JNK que inhibe a IRS-1. Otros estudios en células musculares, demostraron que la sólo activación del NOD2 con MDP inducía resistencia a insulina ya fuera por la liberación de citoquinas proinflamatorias vía NF-κB o por la activación vía JNK IRS-1 (33).

Estos datos sugieren que los fragmentos de peptidogluano bacterianos vía activación NOD1 y NOD2 causan resistencia a insulina, pero cada tejido responde de forma distinta al PGN. Las células musculares responden a los PGN vía activación del NOD2 y las células de tejido adiposo y hepático responden vía activación del NOD1.

GLP-2: (*Glucagon-like-peptide-2*). Datos recientes sugieren que el GLP-2 juega un papel importante en la regulación de la permeabilidad de la mucosa del intestino lo cual podría afectar a los niveles plasmáticos de componentes microbianos que incrementan el tono inflamatorio. El incremento en la secreción de GLP-2 está relacionado con una mejora en la función protectora de la mucosa intestinal. La utilización de prebióticos para incrementar la secreción de GLP-2 constituye una nueva herramienta para el tratamiento de la inflamación crónica (5).

Metabolitos bacterianos y Síndrome metabólico.

Los ácidos grasos de cadena corta, AGCC, tales como butirato (C4), propionato (C3) y acetato (C2) son los principales productos del metabolismo fermentativo bacteriano. Además de constituir una fuente de energía para las células intestinales, funcionan como ligandos para al menos dos receptores: receptor G acoplado a la proteína GPR41 y GPR43 denominados también, Receptor de ácidos grasos libres FFA3 y FFA2, respectivamente (34,36). Datos recientes demuestran que la expresión de FFA2 (GPR-43) y FFA3 (GPR-41) está aumentada en las células L enteroendocrinas y que FFA2 media la secreción de GLP-1 vía AGCC en cultivos *in vitro* (36). Como la dislipemia es un factor asociado a la obesidad y la diabetes, estos mismos estudios se llevaron a cabo en ratones obesos confirmando que la activación del FFA2 por el acetato inhibe la lipólisis y disminuye la concentración plasmática de ácidos grasos libres (fig. 4) (36).

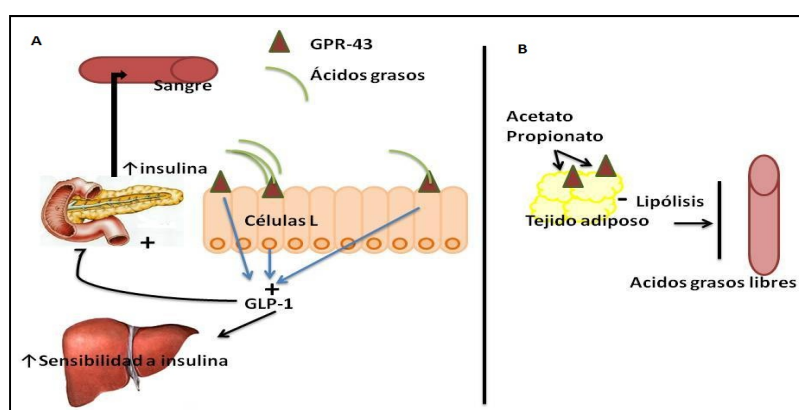


Fig. 4 (A) Liberación de GLP-1 en las células L enteroendocrinas mediada por AGCC. Fuente: *Ulven et al.* (35) y *Ge et al.* (36). Los AGCC procedentes de la fermentación bacteriana estimulan la liberación de Glucagón-like peptide-1 (GLP-1) por parte de las células L mediante el receptor GPR-43 situado en la membrana de estas células. La liberación de GLP-1 estimula la secreción de insulina en las células β-pancreáticas y aumenta la sensibilidad a insulina en los tejidos diana como el hígado. **(B). Expresión de GPR-43 en tejido adiposo murino.** Los ligandos naturales para el GPR-43 (acetato y propionato) inhiben la lipólisis en el tejido adiposo murino con la consiguiente reducción de ácidos grasos libres en plasma. GPR-43: receptor G acoplado a proteínas, AGCC: Ácidos grasos de cadena corta.

El FFA3 (GPR41) se expresa en varios tejidos incluyendo páncreas, células del sistema inmune, bazo y tejido adiposo. Estudios realizados en tejido adiposo humano con técnicas inmunohistoquímicas, revelaron que hay una gran expresión de este receptor en el tejido adiposo blanco de humanos. Los AGCC estimulan la liberación de leptina vía activación FFA3 tanto en tejido adiposo humano como de ratón. Recientes estudios demuestran que tanto el propionato como el butirato incrementan la expresión del gen de la leptina. Inversamente, utilizando ARNsi se inhibe casi completamente la habilidad del propionato para inducir la expresión del gen de la leptina (24).

Bäked *et al.* (19) encontraron que sus ratones CONV-D (ratones que han crecido libres de gérmenes hasta la edad adulta y que en ese momento se les ha inoculado microbiota de ratones normales) tenían incrementados los niveles de glucosa, insulina y leptina; también la densidad de los capilares intestinales y cambios en la expresión del metabolismo lipídico como la sobreexpresión de genes relacionados con la lipogénesis. Los ratones CONV-D presentaban una menor expresión del factor adiposo inducido por el ayuno (*Fiaf* por sus siglas en inglés) en el epitelio intestinal (fig.5) (37).

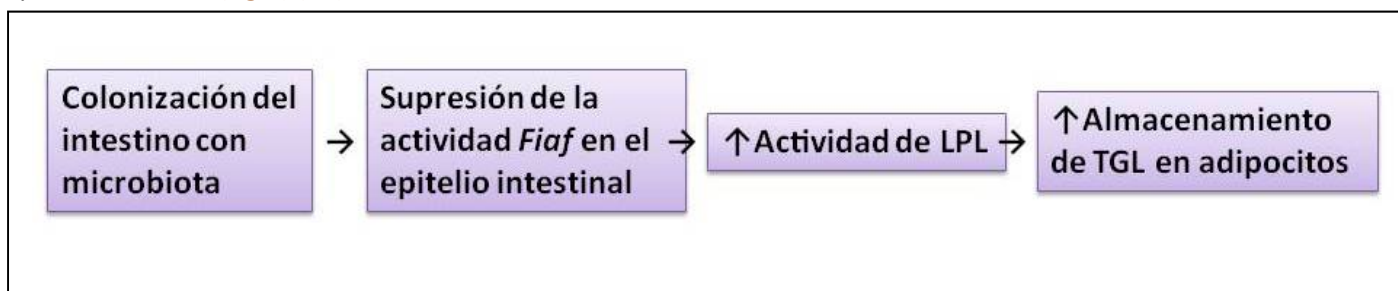


Fig. 5 Efectos de la colonización de microbiota normal en ratones CONV-D. Fuente: Adaptado de Bäked *et al.* (19). *Fiaf* inhibe la actividad lipoproteína lipasa (LPL) dificultando la incorporación de ácidos grasos a la célula y la acumulación de triglicéridos en el tejido adiposo. Por lo tanto, al aumentar la actividad de la LPL tiene lugar un mayor almacenamiento de triglicéridos en los adipocitos. *Fiaf*: factor adiposo inducido por el ayuno. TGL: triglicéridos. LPL: lipoproteína lipasa.

La proteína quinasa activada por AMP (AMPK, por sus siglas en inglés) se ha visto que también juega un papel importante en el metabolismo lipídico. Los ratones libres de gérmenes (19) son resistentes a la obesidad inducida por dieta y expresan gran cantidad de AMPK fosforilada en el músculo esquelético e hígado. La AMPK fosforilada regula positivamente la oxidación de ácidos grasos y la absorción de glucosa en el músculo e inhibe la síntesis de ácidos grasos y la gluconeogénesis en el hígado. En el tejido adiposo, la AMPK fosforilada inhibe la síntesis de ácidos grasos y la lipólisis. Por lo tanto, la AMPK fosforilada, juega un papel importante en el mantenimiento del peso corporal y en prevenir el efecto tóxico de los lípidos (fig. 6) (37).

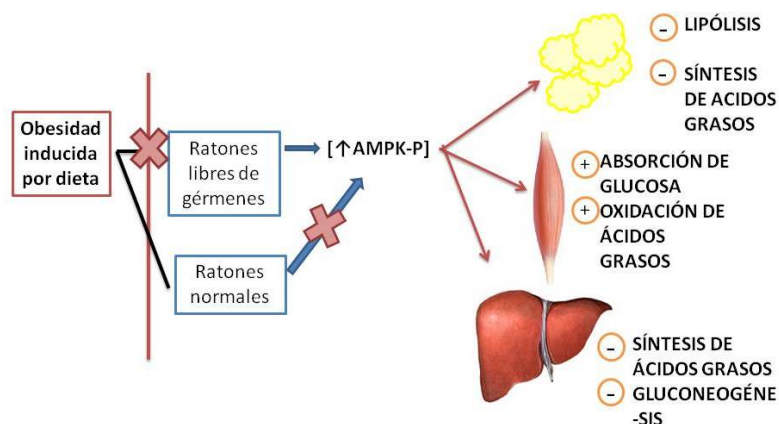


Fig. 6 Efecto del AMPK-P en el mantenimiento de peso corporal y metabolismo lipídico. Fuente: Adaptado de Bäked *et al.* (19). Los ratones libres de gérmenes son resistentes a la obesidad inducida por dieta y presentan elevadas concentraciones de AMPK-P que interviene en la regulación del metabolismo lipídico en sus tejidos diana. Sin embargo los ratones obesos presentan menores concentraciones de AMPK-P. AMPK-P: proteína activada por adenosin mono fosfato –fosforilada.

Modificando la microbiota: Prebióticos y probióticos en la mejora del estado de salud.

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 y que promueven la salud (especies y/o géneros sacarolíticos; 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'. En esta sección se profundizará en la descripción de estos compuestos y su utilización en la prevención y/o tratamiento del SM.

Prebióticos y probióticos.

Prebióticos.

Los prebióticos fueron originalmente definidos por *Gibson y Roberfroid* como ingredientes no digeribles que ejercen un efecto beneficioso para el consumidor por la estimulación del crecimiento y/o actividad de una o un grupo de bacterias en el colon (38). Posteriormente, el concepto de prebiótico ha sido actualizado y debe presentar tres criterios:

- 1) Que sea resistente a la acidez gástrica e hidrólisis por las enzimas del hospedador y resistente a la absorción gastrointestinal.
- 2) Que funcione como sustrato para la fermentación por los microorganismos presentes en el intestino humano.
- 3) Que estimulen el crecimiento y/o actividad de las bacterias intestinales asociadas con una mejora en el estado de salud y bienestar (11,38).

Estos prebióticos forman parte de lo que se denomina fibra dietética: sustancias de origen vegetal, hidratos de carbono o derivados de los mismos (excepto la lignina) que resisten la hidrólisis por los enzimas digestivos humanos y llegan intactos al colon donde algunos pueden ser hidrolizados y fermentados por la microbiota intestinal (39).

La mayoría de los datos científicos, tanto experimentales como humanos, han sido obtenidos usando ingredientes o suplementos pertenecientes a dos grupos: los llamados *fructanos tipo inulina* y los *galactooligosacáridos* (GOS). Han demostrado la capacidad para estimular el crecimiento selectivo de bifidobacterias y *Lactobacillus*, produciendo un cambio en la composición de la microbiota (38,40,41) como demuestran *Beards et al.* (41) en sus estudios 'in vitro' (tabla 3).

Tabla 3. Fibra dietética y prebióticos.

Nombre	Método de síntesis	Efecto en microbiota intestinal
Oligosacáridos resistentes: scFOS β (2-1)fructanos lineales	Transfructosilación a partir de sacarosa, o hidrólisis de la inulina de la achicoria.	↑Bifidobacterium, Lactobacillus ↓Bacteroides, clostridia
FOS β (2-1)fructanos lineales	Transfructosilación a partir de sacarosa, o hidrólisis de la inulina de la achicoria.	↑Bifidobacterium, Lactobacillus ↓Bacteroides, clostridia
Inulina β (2-1)fructanos lineales	Hidrólisis de la inulina de la achicoria.	↑Bifidobacterium, Lactobacillus ↓Bacteroides, clostridia
Inulina de cadena larga (ICI) β (2-1)fructanos lineales	Hidrólisis de la inulina de la achicoria.	↑Bifidobacterium, Lactobacillus ↓Bacteroides, clostridia
GOS β (1-6)- β (1-4) galactopiranosil - α (1-4) glucopiranosil	Leche humana	↑Bifidobacterium, Lactobacillus ↓Bacteroides, Candida, Enterobacteria
TOS	Transglicosilación enzimática de la lactosa	↑Bifidobacterium, Lactobacillus
Lactulosa D-galactosa β (1-4) fructosa.	Isomerización alcalina de la lactosa.	↑Bifidobacterium, Lactobacillus, Streptococcus. ↓C.perfringens, Bacteroides, Lactobacillus, Streptococcus, Enterobacteria y Eubacterium
Levanos	Producidos por bacterias	

IMOS Oligosacáridos unidos a glucosa $\alpha(1-4)$ y $\alpha(1-6)$.	Derivados del almidón en un proceso enzimático de dos etapas.	↑Bifidobacteria
Lactosacarosa	Mezcla de sacarosa y lactosa usando la enzima β -fructofuranosidasa.	↑Bifidobacterium ↓Bacteroides, Clostridium
XOS Polímeros de D-xilano.	Hidroxilación del xilano mediante la enzima endo-1,4 xilanasas.	↑Bifidobacterium
SOS α -galactosil derivados de la sacarosa.	Aislados de la soja y concentrados para su comercialización.	↑Bifidobacterium ↓ Clostridia
Glucooligosacáridos	A partir de la sacarosa en presencia de maltosa.	
Polisacáridos no almidón. >20 residuos de monosacáridos: β -glucanos, celulosa, hemicelulosa, pectinas, gomas y mucílagos.		↑Bifidobacteria
Almidones resistentes: AR1 o atrapado, AR2 o cristalizado, AR3 o retrógrado y AR4 o modificado.	Productos de la degradación del almidón que no son absorbidos en el intestino delgado.	↑Bifidobacteria
Hidratos de carbono sintéticos: polidextrosa, metilcelulosa, y otros derivados de la celulosa.		↑Bifidobacterium, Lactobacillus ↓Bacteroides

Fuente: Roberfroid et al. (11) Candela et al. (38), Cho et al. (40), Beards et al. (41), Gibson et al. (42), Marti del Moral et al. (43), FOS: fructooligosacáridos; scFOS: fructooligosacáridos de cadena corta, GOS:galactooligosacáridos; TOS:trans galactooligosacáridos; IMOS: isomaltoligosacáridos; XOS: xilooligosacárido; SOS: oligosacáridos derivados de la soja. En rosa: prebióticos que cumplen los tres criterios establecidos por Gibson y Roberfroid. En amarillo: prebióticos que no cumplen los tres criterios; se necesitan más datos de estudio.

Probióticos.

El concepto de probiótico fue definido por la FAO/OMS como 'preparación de o un producto con contenido viable de microorganismos en un número suficiente como para alterar la flora del hospedador y ejercer un efecto saludable en él' (40). Los probióticos mayormente utilizados pertenecen a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* y otros utilizados en menor grado que pertenecen a los géneros *Saccharomyces*, *Streptococcus* y *Enterococcus*. El estudio de los probióticos es complicado por el hecho de que la eficacia de los mismos puede ser específica de cepa y los estudios de un probiótico no se pueden extrapolar a otro. Además los resultados obtenidos para una misma cepa y/o especie dependen en muchos casos de la dosis y el tiempo de aplicación (8). Los beneficios incluyen la inmunomodulación, actividad antagonista hacia los patógenos gastrointestinales, efectos en el metabolismo lipídico y de la lactosa y propiedades antimutagénicas y anticarcinogénicas (40).

Carman et al. utilizan el término 'características asociadas a la microflora', (MAC, por sus siglas en inglés) y señalan que los cambios en la MAC llevados a cabo por las intervenciones dietéticas (alimentos prebióticos o no) son los mejores indicadores de los cambios en la microbiota intestinal y el modo más apropiado para conocer las consecuencias de dichos cambios (tabla 4) (43).

Tabla 4. Características indicadoras de cambios en la microbiota intestinal.

Perfiles de ácidos grasos de las bacterias presentes en las heces o en el colon.
Cociente entre las sales biliares primarias y secundarias.
Cociente entre esteroides primarios y secundarios.
Cociente del contenido molar en ácidos grasos de cadena corta (AGCC).

Tomado de Marti del Moral A et al. (43).

Efectos de los prebióticos y probióticos en el SM.

El uso de prebióticos provee a la microbiota intestinal de una fuente de sustrato adicional para su metabolismo fermentativo. Esto unido a la administración de probióticos, eleva la concentración de ácidos grasos de cadena corta en el intestino, los cuales se han relacionado con efectos beneficiosos para la salud del hospedador. A lo largo de esta sección se abordará el uso de estos ingredientes y su efecto en los factores asociados al SM como son la hipertensión arterial, obesidad, dislipemia, resistencia a insulina e hiperglucemia.

La producción de AGCC en orden decreciente es acetato>propionato>butirato en un relación molar de 60:20:20, respectivamente. Esta relación varía en función del número y tipo de microbiota presente en el colon, del tipo de sustrato y del tiempo de tránsito en el intestino (40,41) (tabla 5). Además se producen gases (CO₂, CH₄, e H₂), biomasa bacteriana y calor.

Tabla 5. Concentración de AGCC derivados de la fermentación de prebióticos.

Sustrato	Concentración (en orden decreciente)
Inulina cc	Acetato>propionato>butirato
Inulina cl	Acetato>>butirato>propionato
GOS	Acetato>butirato
Inulina derivada de FOS	Acetato>>butirato>propionato
Almidón resistente	Propionato>butirato
Polidextrosa	Acetato>>propionato>butirato
Galactomananos	Acetato
Isomaltosa	Butirato>propionato
Oligofruktosa	Acetato>>butirato

Fuente: *Beards et al. (41)*. cc:cadena corta, cl:cadena larga.

Acetato: es rápidamente absorbido en el colon y viaja al hígado a través de la circulación portal y después a la circulación sistémica. Es el principal AGCC en la sangre. La presencia de Acetil CoA sintetasa en el tejido adiposo y glándulas mamarias permite el uso del acetato para la lipogénesis una vez que el acetato es liberado al torrente sanguíneo. El acetato es el principal sustrato para la síntesis de colesterol y ha sido relacionado con la hiperlipidemia (40).

Propionato: funciona como sustrato para la gluconeogénesis y a la vez como inhibidor de la misma, y ha sido asociado con la inhibición de la lipogénesis en el hígado. La inhibición de la gluconeogénesis está relacionada con sus metabolitos intermedios como metil malonil CoA y succinil CoA los cuales son inhibidores específicos de la piruvato carboxilasa.

El propionato puede ejercer también un efecto indirecto en el metabolismo de la glucosa hepática por disminuir las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres, los cuales se sabe que están estrechamente relacionados con la gluconeogénesis (40). Estudios en animales sugieren que el propionato inhibe la síntesis de colesterol inhibiendo la 3-hidroxi-metil-glutaril-CoA reductasa. El uso de inulina en individuos con DMII a 8g/día e hiperlipidemia a 18g/día resulta en un descenso de los niveles de colesterol en sangre. Sin embargo, este efecto no se observa en individuos sanos (40).

Butirato: constituye la principal fuente de energía de los enterocitos y juega un papel importante en la regulación de la proliferación y diferenciación celular y puede ejercer un efecto beneficioso en la enfermedad inflamatoria intestinal (40).

La fermentación llevada a cabo por el género *Bifidobacterium* produce acetato> lactato> formiato> etanol y el género *Lactobacillus* rinde ácido láctico (11). El lactato producido por estas especies, no aparece en cantidades significativas cuando se miden los ácidos grasos en las heces. Esto es debido a que el ácido láctico sirve como sustrato fermentativo para otras bacterias presentes en el intestino que producen a su vez butirato (*Eubacterium hallii* y *Anaerostipes caccae*). Estas dos especies, también son capaces de transformar el acetato en butirato incrementando así la concentración total de butirato en el colon (44,45).

Prebióticos y probióticos en el metabolismo lipídico.

En humanos no se han llevado a cabo muchos estudios acerca del efecto de los prebióticos y probióticos en el metabolismo lipídico, pero los que hay, señalan la utilidad de los oligosacáridos (principalmente fructanos tipo inulina y glucomananos) para reducir el colesterol LDL (cLDL) y los triglicéridos (TGL). El descenso de la fracción cLDL se atribuye más específicamente a la acción de los glucomananos presumiblemente por su efecto en la excreción de esterol por las heces (42). *No están claras las dosis ni en tiempo de la aplicación de la inulina, pero se ha visto que son más eficientes dosis bajas (de 7-10g/día) que dosis altas (15-20g/día) para disminuir los lípidos sanguíneos (tabla 6).* En cuanto a los probióticos, se ha postulado que el descenso en los niveles de colesterol en sangre puede deberse a distintos mecanismos (46):

- asimilación de colesterol por las células de la microbiota intestinal en crecimiento o su incorporación a la membrana bacteriana.
- deconjugación de sales biliares mediante rotura del enlace amida que une el ácido biliar a la taurina o glicina (fig. 7).
- precipitación y conversión de colesterol a coprosterol que es excretado por las heces.

Las sales biliares deconjugadas, son menos solubles y tienen más dificultad para ser reabsorbidas en el intestino delgado y llegar al hígado por la circulación enterohepática para ser reutilizadas en el hígado. Al aumentar su excreción en las heces, el hígado necesitará utilizar el colesterol sanguíneo para la síntesis de las mismas causando así un descenso de los niveles de cLDL y colesterol total sanguíneo.

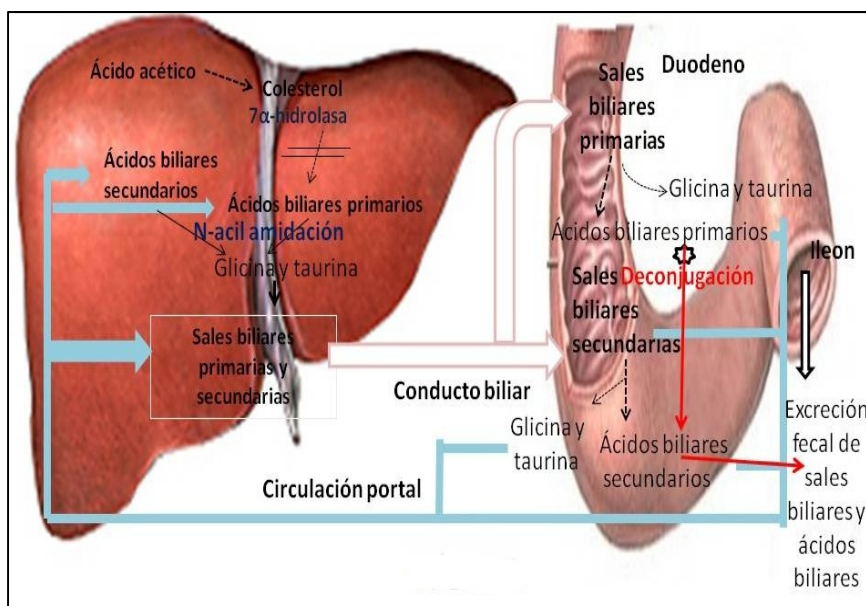


Fig.7. Síntesis y transporte de sales y ácidos biliares. Fuente: Kumar et al. (46). Los ácidos biliares primarios sintetizados de novo en el hígado (ácido cólico y quenodeoxicólico) a partir del colesterol son metabolizados vía conjugación (N-acilamidación) con glicina o taurina para formar las sales biliares primarias antes de ser secretadas a través del conducto biliar. Los ácidos biliares ya sean en forma conjugada o deconjugada, son absorbidos por difusión pasiva a lo largo del intestino y por transporte activo en el íleon terminal. Entren de nuevo en el hígado a través de la circulación portal, son reconjugados y almacenados como sales en la vesícula biliar. Aproximadamente el 95% de los ácidos biliares son absorbidos para su reutilización. El resto, es eliminado con las heces. Un consumo de probióticos aumentará la actividad deconjugativa y la eliminación de ácidos biliares.

Tabla 6. Efecto de los prebióticos en los niveles plasmáticos de lípidos, glucosa e insulina.

Referencia	Prebiótico	Población estudiada	Dosis Gr/día duración(semanas)	Efectos en los lípidos sanguíneos	Efectos en los niveles de glucosa/insulina	Tipo de estudio
Yamashita et al. (1984)	FOS	18 DMII NO INSU-DEP	8g/2sem	↓CoIT. ↓cLDL	↓Glucosa	DC,Paralelo
Walsh et al.(1984)	Glucomananos	20 obesos	3/8	↓CoIT. ↓cLDL	DND	DC
Hidaka et al.(1991)	FOS	37 hiperlipémicos	8/5	↓CoIT.	NS	DC,Paralelo
Vido et al. (1993)	Glucomananos	30 niños obesos	2/2	↓TGL	DND	DC
Arvill et al. (1995)	Glucomananos	63 Normolipidémicos	3,9/4	↓TGL ↓CoIT	DND	DC,Cruzamiento
Luo et al. (1996)	FOS	12 Normolipidémicos	20/4	↓cLDL	NS	DC,Cruzamiento
Pedersen et al (1997)	INULINA	66 Normolipidémicos	14/4	↓TGL	DND	DC,Cruzamiento
Davison et al. (1998)	INULINA	21 hiperlipidémicos	18/6	↓CoIT. ↓cLDL	DND	DC,Cruzamiento
Jackson et al. (1999)	INULINA	54 hipercolesterolemia	10/8	↓TGL	NS/↓Insulina	DC,paralelo
Brighenti et al (1999)	INULINA	12 sanos	9/4	↓TGL ↓cLDL	NS	Secuencial
Alles et al. (1999)	FOS	20 DMII NO INSU-DEP	15/3	NS	NS	SC,Cruzamiento
Van Dokkum et al. (1999)	INULINA,FOS/GOS	12 sanos	15/3	NS	NS	DC
Luo et al. (2000)	FOS	10 DMII NO INSU-DEP	20/4	NS	NS	DC,Cruzamiento
Causey et al. (2000)	INULINA	12 hiperlipémicos	20/3	↓TGL	NS	DC,Cruzamiento
Vuksan et al. (2000)	Glucomananos, DAHC	11 hiperlipémicos	8-13/3	↓TGL ↓cLDL	NS	Cruzamiento
Balcazar-Muñoz et al. (2003)	INULINA	12 hiperlipemicos	7/4	↓TGL ↓CoIT	NS	DC,Paralelo
Letexier et al. (2003)	INULINA, DAHC	8 sanos, no obesos	10/3	↓TGL	NS	DC,Cruzamiento
Chen et al. (2003)	Glucomananos	22 DMII NO INSU-DEP, hiperlipémicos	3,6/4	↓TGL ↓cLDL	↓Glucosa en ayuno	DC,Cruzamiento
Giacco et al. (2004)	FOS	30 con hipercolesterolemia	10,6/8	NS	↓Respuesta postprandial de insulina	DC,Cruzamiento
Daubioul et al. (2005)	FOS	7 esteatohepatitis no alcohólica	16/8	NS	NS	DC,Cruzamiento
Martino et al. (2005)	Glucomananos	40 niños hiperlipémicos	2—3/8	↓CoIT. ↓cLDL	DND	Paralelo
Yoshida et al. (2006)	Glucomananos	18 sanos no obesos, 16 DMII NO INSU-DEP	10/3	↓cLDL	DND	Cruzamiento
Vogt et al. (2006)	Lactulosa y ramosa	18 hombres sanos	25/4	↓TGL	DND	Cruzamiento
Wood et al. (2007)	Glucomananos, DAHC	30 obesos	3/12	↓cLDL	DND	DC,Paralelo
Alliet et al. (2007)Y.SANZ	GOS y lcFOS(9:1)	Niños < 6 años con hipercolesterolemia	0,6g/100ml	NS	DND	DC, C-P al azar

Fuente: Adaptado de Gibson y Roberfroid (42). DC:doble ciego, SC: simple ciego C:control P:placebo NS: no significativo DND: datos no disponibles CoIT:colesterol total HDL: high density lipoprotein LDL: low density lipoprotein TGL: triglicéridos FOS: fructooligosacáridos GOS: galactooligosacáridos lcGOS :galactooligosacáridos de cadena larga DAHC: dieta alta en hidratos de carbono, DMII NO INSU-DEP:diabetes mellitus II no insulino dependiente.

Además, las sales deconjugadas no solubilizan de forma correcta los lípidos procedentes de la dieta y su absorción se ve disminuida. Las bacterias que poseen actividad deconjugativa, pertenecen a distintas cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (tabla 7).

Tabla 7. Bacterias con actividad de deconjugación.

Organismos probióticos con actividad 7 α -hidrolasa.

<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	<i>L.casei</i>
<i>B.animalis</i>	<i>L.fermentum</i>
<i>B.breve</i>	<i>L.gasseri</i>
<i>B.infantis</i>	<i>L.helveticus</i>
<i>B.longum</i>	<i>L.paracasei</i> subsp. <i>Paracasei</i>
<i>Bifidobacterium</i> sp.	<i>L.rhamnosus</i>
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>L.plantarum</i>

Fuente: Adaptado de Kumar M. et al. (46).

Los productos lácteos fermentados por distintas cepas en algunos casos disminuyen los lípidos plasmáticos y en otros los resultados no son significativos. Diferencias en el diseño experimental, la cantidad de ufc/mL de microorganismos, la edad y los niveles plasmáticos de colesterol anteriores al estudio pueden explicar la variabilidad de los efectos.

El producto fermentativo de leche *Gaio*^R que es producido por la fermentación de una cepa de *Enterococcus faecium* y dos cepas de *Streptococcus thermophilus* reduce los niveles plasmáticos de colesterol a corto plazo (tabla 8), pero sin embargo, después de 2 meses o más, no se diferencian de forma significativa con respecto al control. Como explicación, proponen que en periodos largos de administración, los niveles de *E.faecium* disminuyen y por tanto, su efecto hipocolesterolemiante es menor (47). Varios estudios han encontrado que la cepa de *Lactobacillus acidophilus* en cultivo tiene capacidad de asimilar el colesterol en presencia de bilis (46,47).

Un estudio realizado en cerdos, comprobó que la cepa de *L. acidophilus* RP32, inhibió significativamente el incremento de colesterol sérico cuando fue alimentado con una dieta alta en grasas. Sin embargo, otro estudio llevado a cabo por el grupo de Klaver et al. concluyó que la eliminación de colesterol, no era debida a la absorción del colesterol por parte de esta cepa, si no que más bien se debía la coprecipitación de las sales biliares deconjugadas y eliminación de estos productos por las heces (47).

Tahri et al. estudiaron el efecto de la posible asimilación de colesterol por parte de las especies de *Bifidobacterium*. Encontró que en las células en crecimiento había colesterol incorporado del medio a la membrana de las mismas pero con el prerrequisito de la presencia de sales biliares. Concluyó que el efecto de la desaparición del colesterol se debía tanto a la coprecipitación de sales biliares deconjugadas como a la asimilación por parte de las células bacterianas en crecimiento (47).

Prebióticos y probióticos en la obesidad.

Numerosos estudios en modelos animales han descrito el efecto de los prebióticos sobre el peso corporal y la grasa. El descenso observado en la masa grasa, a veces no tiene un efecto significativo en la pérdida de peso corporal y ha sido observado en todos los tejidos adiposos (epididimal, visceral o subcutáneo). En estudios con roedores, alimentándose con ingredientes con efecto prebiótico, se ha visto que la reducción de la masa grasa estaba relacionada con una reducción en la ingesta (11). El efecto 'sacietogénico' de los carbohidratos no digeribles, resulta de una sobre producción de péptidos anorexigénicos (GLP-1, glucagon like-peptide y PYY) y un descenso en la producción de péptidos orexigénicos (greлина). Delzenne et al. mostraron que la alimentación con fructanos tipo inulina disminuía el apetito y la ganancia de peso. También disminuía el desarrollo de la masa grasa con un significativo aumento de la secreción en la circulación portal del GLP-1 y PYY (péptidos anorexigénicos) acompañada de una mejor tolerancia a la glucosa en el test de tolerancia a la glucosa (fig.8) (11,42). En otros estudios, se ha visto que la alimentación de ratas con almidón resistente produce un descenso en el tamaño de los adipocitos, un descenso en la expresión de la enzima ácido graso sintasa y una reducción en la ganancia de peso relativa a la

Tabla 8. Efectos de los probióticos en los lípidos sanguíneos.

Referencia	Organismo probiótico	Sistema de experimentación	Dosis	Resultados	tipo de estudio
Mann et al. (1974)	<i>Lactobacillus</i> sp. (leche fermentada)	Tribu Maasai de Africa		Población con colesterol bajo	
Mann et al. (1977)	Desconocido (yogurt)	26 Sujetos humanos		Colesterol reducido	
Grunewald et al. (1982)	Leche fermentada probiótica	Ratas		Reducción de la eficacia del colesterol	
Gilliland et al. (1985)	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Medio de cultivo		Eliminación del colesterol y mayor supervivencia en medio con colesterol	
Lin et al. (1989)	<i>L.bulgaricus</i> y <i>L.acidophilus</i>	Humanos		↓ colesterol	
Mohan et al. (1990)	<i>Lactobacillus sporogenes</i>	Humanos		↓ Colesterol, ↓ LDL	
Tahri et al. (1996)	<i>Bifidobacterium</i>	Medio de cultivo		Eliminación del colesterol	
Taranto et al. (1998)	<i>Lactobacillus reuteri</i>	Ratones		↓ Colesterol sanguíneo, ↓ triglicéridos	
Xiao et al. (1998)	<i>Bifidobacterium</i> en la leche	Ratas, humanos		↓ Colesterol sanguíneo, ↓ triglicéridos, ↓ LDL, ↑ HDL	
Gilliland et al. (1999)	<i>L.acidophilus</i>	Humanos		↓ Colesterol	
Lin et al. (2000)	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Medio de cultivo		Asimilación de colesterol	
Abd et al. (2005)	Yogurt con <i>B.lactis</i> o <i>B.longum</i>	Ratas		↓ Colesterol sanguíneo, ↓ triglicéridos, ↓ LDL, ↑ HDL	
Klein et al. (2008)	<i>Enterococcus faecium</i>	Humanos		↓ Colesterol sanguíneo, ↓ triglicéridos, ↓ LDL, ↑ HDL	
Kumar et al. (2010)	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Medio de cultivo		Asimilación de colesterol	
Jones et al. (2011)	Hidrolasa de sales biliares microencapsulada y <i>lactobacillus reuteri</i> NCIMB 30242	Humanos		↓ Col total, ↓ LDL, ↓ ApoB-100, ↓ Col no HDL.	
Bukowska et al. (1998)	<i>L.plantarum</i> 299v en leche fermentada	Hipercolesterolémicos y fumadores	5,0x10 ⁷ ufc/día 6 semanas	↓ LDL	CP aleatorio/DC
Kiesling et al. (2002)	<i>L.acidophilus</i> 145 10 ⁶⁻⁸ ufc/g <i>B.longum</i> 913 10 ⁵ ufc/g FOS 1% en yogurt con cultivos iniciadores de <i>S.thermophilus</i> y <i>Lactococcus lactis</i> .	15 Mujeres sanas y 14 hipercolesterolémicas	300g/día durante 3 periodos de 7 semanas	↑ HDL ↓ LDL/HDL ratio COL y LDL NS	CP aleatorio/DC
Simons et al. (2006)	<i>L.fermentum</i> PCC 2x10 ⁹ ufc/cápsula	Hipercolesterolémicos	2 cáp/día. 10 semanas	NS	C/DC

Greany et al. (2008)	<i>L.acidophilus</i> DDS-1 <i>B.longum</i> UABL-14 (10 ⁹ ufc) +FOS (10-15g)/cápsula.	55 sujetos normocolésterolémicos.	3 cáp/día. 2 meses o 2 ciclos mensuales	NS	CP aleatorio/SC
Andersson et al. (1995)	<i>Lactococcus lactis</i> , <i>Lactococcus cremoris</i> en leche fermentada desnatada.	9 pacientes ileostomizados de 29-67 años	1litro/día durante 3 semanas	NS	Cruzamiento con dos semanas sin probiótico.
Agerbaek et al. (1995)	<i>Enterococcus faecium</i> +2cepas de <i>S.thermophilus</i> en leche fermentada	58 sujetos normolipidémicos	200ml/día 6 semanas.	-6%Col T -10% LDL	CPaleatorio/DC
Richelsen et al. (1996)	<i>Enterococcus faecium</i> +2cepas de <i>S.thermophilus</i> en leche fermentada	87 sujetos normolipidémicos	200ml/día 6 meses.	NS en ColT ni LDL	CPaleatorio/DC
Sessions et al. (1998)	<i>Enterococcus faecium</i> +2cepas de <i>S.thermophilus</i> en leche fermentada	78H y 76M hiperlipidémicos	200ml/día 3 meses	NS en ColT ni LDL	Multicéntrico DC/Pcontrolado
Bertolani et al. (1999)	<i>Enterococcus faecium</i> +2cepas de <i>S.thermophilus</i> en leche fermentada	11H 21M hiperlipidémicos	200g/día. 8 semanas	-5.3%ColT, -6.5%LDL NS TGL niHDL	Prospectivo, aleatorio, DC, Pcontrolado.
Schaafsma et al. (1998)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (Actimel)+FOS	30H Normolipidémicos	3yogurt/día. 2 periodos de 3 semanas con ausencia de 1 semana entre ambos.	-4.4% Col T, -5.4% LDL -5.3% LDL/HDL ratio	Aleatorio, DC Pcontrolado
De Roos et al. (1999)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> L-1 en yogurt	78 Normolipidémicos	500ml/día. 6 semanas.	NS en HDL, LDL, ColT	Aleatorio Pcontrolado y paralelo
Larsen et al. (2000)	<i>Enterococcus faecium</i> +2cepas de <i>S.thermophilus</i> en yogurt.	20H 50M sobrepeso y Obesa.		-8.4%LDL	DC/Aleatorio Pcontrolado.

Fuente: Adaptado de Kumar et al (46), Pereira et al. (47), Sanz et al (48). DC:doble ciego C:control P:placebo ColT:colesterol total HDL: high density lipoprotein LDL: low density lipoprotein TGL: triglicéridos NS: no significativo FOS: Fructooligosacárido.

alimentación de almidón digerible lo que podría ser interesante para la prevención del aumento de peso a largo plazo (42). Zhou et al. (49) demostraron con experimentos *in vitro* que el butirato incrementaba los niveles del péptido PYY y el gen del *proglucagón*, precursor del péptido GLP-1 en el intestino, en una forma dosis dependiente (fig. 8). Si la hipótesis que proponen Zhou et al (49) se cumple para humanos y el incremento en los niveles de butirato (mediado por la fermentación dependiente de lactato y acetato por *Eubacterium hallii* y *Anaerostipes caccae*) (44,45) es aplicable a la microbiota intestinal humana, el uso de prebióticos como la inulina y FOS, que incrementan las poblaciones de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, daría como resultado final un aumento en los niveles de butirato y elevadas concentraciones de PYY y GLP-1.

En humanos se ha visto que el consumo de fibra dietética está relacionado con una disminución del aumento de peso a largo plazo. Sin embargo, los estudios llevados a cabo muestran resultados no concluyentes (50).

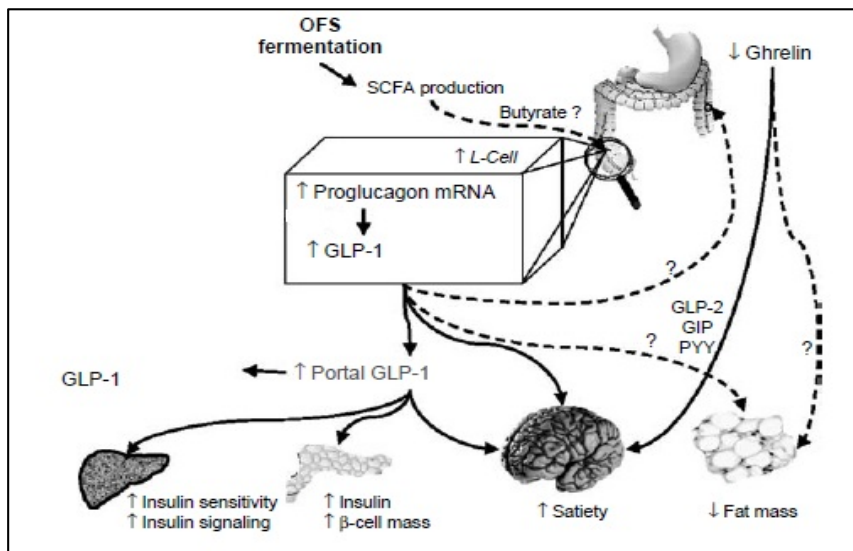
Figura 8. Adaptado de Cani et al. en Handbook of prebiotics (42). Efectos de los fructooligosacáridos en el trato gastrointestinal. Los fermentación de los FOS por la microbiota incrementa la concentración de butirato en el colon y éste hace que aumente el número de células L enteroendocrinas y a su vez éstas elevan la producción del péptido PYY y la expresión del gen *proglucagón*, precursor del GLP-1.

A parte de los prebióticos, los probióticos también se emplean como herramientas para el tratamiento de la obesidad.

Lee et al. comprobaron en ratones obesos que la administración de *Lactobacillus rhamnosus* PL60 reducía el peso sin disminuir la ingesta. Esta pérdida era debida a la producción de ácido linoleico conjugado (ALC) por esta cepa y su efecto en la masa grasa. Estudios similares resultaron con la cepa de *Lactobacillus plantarum* PL62. Sin embargo, estos resultados aun no se han demostrado en humanos (51). En lo que concierne a la obesidad central se han realizado escasos estudios. Kadooka et al. mostraron que el empleo de *Lactobacillus gasseri* 2055 en humanos, redujo significativamente varios parámetros como son la grasa visceral y subcutánea, el peso corporal, el IMC, la circunferencia de cadera y cintura y el total de masa grasa (52).

Prebióticos y probióticos en la endotoxemia metabólica e integridad de la mucosa intestinal.

El tratamiento con prebióticos y/o antibióticos en ratones se ha relacionado con un aumento en la población de *Bifidobacterium* spp, un descenso en los niveles de expresión de citoquinas proinflamatorias, del tono inflamatorio y un aumento en la expresión y actividad de las proteínas relacionadas con la función de la barrera intestinal (Zónula ocludens-1 (ZO-1) y Ocludina). También se reporta un aumento de la secreción de *glucagon-like peptide 2* GLP-2, factor de crecimiento intestinal con actividad anti inflamatoria que mejora la integridad de la barrera intestinal (fig. 9)(27,52,54). Recientes estudios en modelos animales, muestran que los probióticos pertenecientes al género *Bifidobacterium* spp ejercen un papel importante en la reducción de la permeabilidad intestinal, endotoxemia y en el proceso inflamatorio (54). Sin embargo en humanos los datos son aún escasos. En un estudio, la eficacia de un probiótico VSL-3 en pacientes de la unidad de cuidados intensivos, mostró que a pesar de que los que consumieron el VSL-3 tuvieran mayores concentraciones séricas de IgG e IgA no se produjo ningún cambio significativo en la permeabilidad intestinal. En otro estudio el consumo de leche fermentada con una mezcla de probióticos (*S.thermophilus*, *L. bulgaricus*, *L.acidophilus* y *Bifidobacterium longum*) mostró en pacientes con síndrome del colon irritable, una mejora en la integridad de la membrana con respecto a aquellos que tomaron leche normal (56).



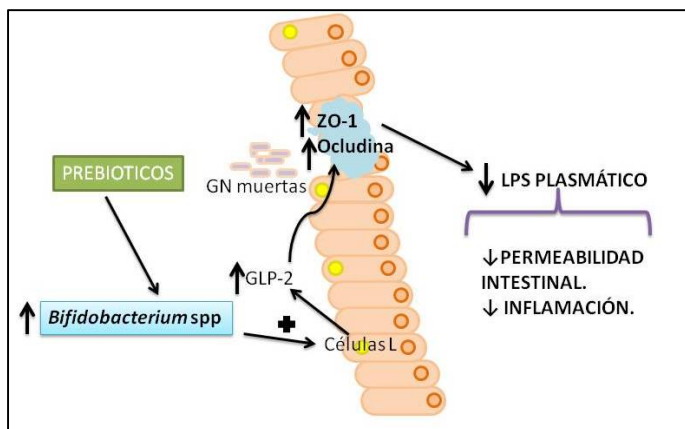


Figura 9. Efecto de los prebióticos en el descenso de los niveles plasmáticos de LPS y la inflamación crónica. Fuente: adaptado de Delzenne et al. (27) El uso prebiótico modifica la microbiota incrementando las poblaciones de *Bifidobacterium* y estimulando la liberación de GLP-2 por las células L. La liberación de GLP-2 mejora la actividad y distribución de ZO-1 y Ocludina disminuyendo así la permeabilidad de la pared intestinal, los niveles de LPS plasmáticos y el tono inflamatorio característico del Síndrome metabólico. ZO-1: Zónula ocludens; LPS: lipopolisacáridos; GLP: glucagon-like peptide 2; GN: Bacterias gram- negativas que liberan LPS de su membrana al morir.

Prebióticos y probióticos en la hipertensión arterial.

La hipertensión es otro componente del SM y un importante factor de riesgo cardiovascular. Se ha visto que la suplementación de la dieta con *Plantago psyllium* disminuye la presión sistólica en ratas hipertensas y ratas de Zucker diabéticas y obesas. Otro estudio realizado con ratas Goto Kakizaki diabéticas muestra igualmente un descenso en la presión sistólica seguido de un consumo a largo plazo de fibra dietética.

Otros datos de estudios prospectivos analizaron la relación entre la ingesta de fibra dietética y el riesgo de desarrollar hipertensión y comprobaron que la ingesta de fibra dietética estaba inversamente relacionada con la presión arterial y que, por lo tanto puede funcionar como preventivo de hipertensión (56).

Los efectos en la presión sanguínea que tienen las dietas suplementadas con fibra, han sido estudiados en diferentes ensayos y modelos animales en las últimas décadas y confirmados con estudios en pacientes (tabla 9).

Tabla 9. Papel de la fibra dietética en la hipertensión.

Referencia	Fibra	pacientes	Dosis y tiempo	Efecto en la PA	Tipo de estudio
Burke et al. 2001	Psyllium+Prot	Hipertensos	15gr/día 8 semanas	↓PA sistólica y necesidad de medicación.	CP aleatorio
Jenkins et al. 2002	β-Glucano o Psyllium	68 Hiperlipidémicos	8gr/día 2 y 4 semanas	↓leve de la PA	CP aleatorio cruzamiento
He et al. 2004	Fibra soluble de salvado de avena	110 hipertensos estadio 1	Varios grupos; 12 semanas.	↓PA sistólica y diastólica	DC PC aleatorio
Whelton et al. 2005	Fibra soluble		8 semanas mínimo	↓PA sistólica y diastólica	Meta-análisis
Maki et al. 2007	β-Glucano de avena	60 hipertensos	7.7g/día. 12 semanas	↓PA sistólica y diastólica	DC CP aleatorio paralelo
Queenan et al. 2007	β-Glucano de avena	75 ↑Col	6gr/día. 6 semanas	NS	DC CP aleatorio paralelo
	β-Glucano de avena	41 DMII	3gr/día. 3 semanas	↓PA sistólica PA diastólica: NS	DC CP aleatorio paralelo
Keenan et al. 2002	Cereal de avena	18 Hipertensos e hiperinsulinémicos	5.5g/día. 6 semanas	↓PA sistólica y diastólica	Aleatorio, controlado, paralelo
Pins et al. 2002	Cereal de avena	88 hipertensos medicados	5.4g/día. 12 semanas	↓PA sistólica y diastólica	Aleatorio, controlado, paralelo

Fuente: Galisteo et al. (50) y Cloetens et al. (56). Prot: proteínas, Col:colesterol, DMII:diabetes mellitus II, PA:presión arterial, DC:doble ciego. C:control P:placebo, NS:no significativo.

En relación a los probióticos y la presión arterial, se ha visto que los productos lácteos fermentados especialmente con *Lactobacillus*, producen péptidos bioactivos que inhiben la actividad de la enzima convertidora de angiotensina ECA, y esto disminuye la PA. *Nakamura et al.* utilizaron leche agria Calpis fermentada con *L.helveticus* y *S.cerevisiae* e identificaron dos péptidos *Ile-Pro-Pro* (Isoleucina-Prolina-Prolina) y *Val-Pro-Pro* (Valina-Prolina-Prolina) y ambos con actividad inhibitoria de ECA *in vitro*.

Posteriormente, estos autores comprobaron que la administración de esta leche o los péptidos de forma oral, disminuía la PA sistólica en ratas hipertensas (51).

En humanos, el estudio de *Seppo et al.* en pacientes hipertensos que tomaron leche fermentada con *L.helveticus* LBK-16H con biopéptidos activos durante un periodo de 21 semanas, mostraron al término del estudio una reducción significativa de la PA. En concordancia con este resultado, *Aihara et al.* comprobaron también una reducción de los niveles de PA en pacientes con niveles incipientes de hipertensión administrándoles diariamente comprimidos que contenían leche en polvo fermentada con *L.hevéticus* CM4 durante 4 semanas (51).

Prebióticos y probióticos en la hiperglucemia y resistencia a insulina.

Otro de los factores importantes asociados al SM es la resistencia a insulina acompañada o no de hiperglucemia. Los estudios clínicos y epidemiológicos demuestran la importancia del cambio en el estilo de vida en la mejora de la sensibilidad a insulina y tolerancia a glucosa. Uno de esos cambios está asociado a la dieta. El consumo de prebióticos juega un papel importante en el manejo de la resistencia a insulina y la prevención de la DMII (56). La fermentación de la microbiota intestinal procedente del almidón, oligosacáridos resistentes (FOS, Inulina, GOS, XOS, IMOS), polisacáridos no almidón (pectinas, goma y β -glucanos) se ha sugerido que afecta al metabolismo de la glucosa (58).

Los efectos de los FOS e inulina en la glucemia e insulinemia no están aún bien comprendidos y los datos de los que se dispone son en algunos casos contradictorios indicando que los efectos pueden depender de condiciones fisiológicas (ayuno vs postprandial) o de enfermedad (diabetes). Estudios realizados por *Kot et al* en ratas en las que se les suministraba FOS a dosis del 10% en la dieta durante 30 días, redujeron la glucemia postprandial en un 17% y la insulinemia en un 26%. Sin embargo, durante un test de tolerancia a glucosa después de estar en ayuno toda la noche, no se obtuvo ninguna diferencia significativa comparada con las ratas control (58).

En otros estudios, la suplementación con psyllium previno la resistencia a insulina incrementando en la membrana de las células musculares el transportador GLUT-4, por un mecanismo diferente al de la activación de la ruta de la fosfatidil inositol quinasa 3. Una hipótesis, sugiere que los ácidos grasos procedentes de la fermentación bacteriana (propionato y butirato) estimulan el receptor activado proliferador del peroxisoma (PPAR γ) el cual se ha visto que incrementa el contenido de GLUT-4 en adipocitos (50).

Jaskari et al. demostraron que los oligómeros de β -glucano producidos por la hidrólisis enzimática del β -glucanos eran utilizados como sustratos selectivos de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. Al mismo tiempo los niveles de Clostridia y anaerobios disminuyeron (56). En otro estudio *in vitro*, se comprobó que los β -glucanos también aumentaban las poblaciones del grupo *Enterococcus*. La fermentación de estos β -glucanos rinde más propionato que el obtenido en controles suplementados con inulina o FOS (56). Los ensayos clínicos llevados a cabo no obtienen resultados consistentes en cuanto a la dosis requerida, tiempo de suplementación y estado de salud del sujeto. A rasgos generales se puede decir que los β -glucanos reducen los niveles de glucosa postprandial y no ejercen una disminución significativa de los niveles de glucosa en ayunas. El efecto de la lenta aparición de la glucosa e insulina en sangre después de una comida suplementada con β -glucanos son debidos principalmente al retraso de la absorción de carbohidratos en el intestino inducido por ellos mismos (56).

En cuanto al uso de probióticos se ha visto que la administración de *Lactobacillus acidophilus* NCFM mejora la sensibilidad a insulina en una cohorte de pacientes con DMII (17). Así mismo la suplementación de fructosa con *L.acidophilus* NCDC14 y *L.casei* NCDC19 en ratas, se ha visto que retrasa el desarrollo de resistencia a insulina, la hiperglucemia e hiperinsulinemia (48).

Conclusión.

El descubrimiento de que diferentes patologías muestran un patrón ligeramente distinto en la composición de la flora intestinal, nos permite estudiar cómo podemos mejorar estas situaciones a través de intervenciones dietéticas, con las que se consiga alterar esta composición hacia un estado de equilibrio protector. Gracias a los avances científicos, podemos conocer cómo actúan los alimentos en el organismo y así poder manejar una gama de productos que ejerzan una acción determinada en el organismo para obtener una mejora en la salud del individuo. Entre estos productos, se ha sugerido que los prebióticos y los probióticos podrían ser elementos válidos en el tratamiento de diversas patologías como el Síndrome metabólico.

Los estudios realizados con estos ingredientes han obtenido resultados prometedores en modelos animales. Sin embargo, en humanos los resultados son en algunos casos, no concluyentes, ya sea por el tipo de estudio y sujetos estudiados, duración del mismo, dosis empleada y el tipo de pre o probiótico utilizado. Se necesitan más estudios y de forma estandarizada, para establecer dosis concretas, tiempo de uso y tipo de ingrediente/s. Si en un futuro se llegan a obtener los mismos resultados en humanos que en modelos animales o estudios '*in vitro*', se abrirán las puertas hacia una nueva herramienta en la prevención y/o tratamiento de enfermedades que hasta ahora han sido tratadas con fármacos.

Bibliografía.

1. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med*. 2011 May 5;9(48):1-13.
2. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; Hational Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640-5.
3. Fernández-Bergés D, Félix-Redondo FJ, Lozano L, Pérez-Castán JF, Sanz H, Cabrera De León A, et al. Prevalence of metabolic syndrome estimated with the new World Health Organization recommendations. The HERMEX study. *Gac Sanit*. 2011 Nov-Dec;25(6):519-24.
4. Fernández-Bergés D, Cabrera de León A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M, et al. Metabolic syndrome in Spain: prevalence and coronary risk associated with harmonized definition and WHO proposal. DARIOS study. *Rev Esp Cardiol (Engl)*. 2012 Mar;65(3):241-8.
5. 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*. 2011 Apr;12(4):272-81.
6. Mallappa RH, Rokana N, Duary RK, Panwar H, Batish VK, Grover S. Management of metabolic syndrome through probiotic and prebiotic interventions. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 Jan;16(1):20-7.
7. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010 Mar 4;464(7285):59-65.
8. Marik PE. Colonic flora, Probiotics, Obesity and Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012 Jul;3(87).
9. Greiner T, Bäckhed F. Effects of the gut microbiota on obesity and glucose homeostasis. *Trends Endocrinol Metab*. 2011 Apr;22(4):117-23.
10. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011 May 12;473(7346):174-80.
11. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr*. 2010 Aug;104 Suppl 2:S1-63.
12. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am. J. Clin. Nutr*. 2008 88 (4), 894–899.
13. Santacruz A, Collado MC, Garcia-Valdes L, Segura MT, Martin-Lagos JA, Anjos T, et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *Br. J. Nutr*. 2010. 104 (1), 83–92.
14. Fei N, Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice. *ISME J*. 2012 Dec 13.
15. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM, Gibson GR, Delzenne NM. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia*. 2007.50 (11), 2374–2383.

16. Zhang C, Zhang M, Wang S, Han R, Cao Y, Hua W, et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. *ISME J.* 2010. 4 (2), 232–241.
17. Angelakis E, Armougom F, Million M, Raoult D. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. *Future Microbiol.* 2012 Jan;7(1):91-109.
18. Brown K, DeCoffe D, Molcan E, Gibson DL. Diet-Induced Dysbiosis of the Intestinal Microbiota and the Effects on Immunity and Disease. *Nutrients* 2012, 4, 1095-1119.
19. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Nat Acad Sci U S A.* 2004 Nov 2; 101(44):15718-23.
20. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006 Dec 21;444(7122):1027-31.
21. Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, Gordon JI Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe.* 2008 Apr 17; 3(4): 213-23.
22. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunencko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009 Jan 22;457(7228):480-4.
23. Yu LC, Wang JT, Wei SC, Ni YH. Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: From physiology to pathology. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2012 Feb 15;3(1):27-43.
24. Harris K, Kassis A, Major G, Chou CJ. Is the GutMicrobiota a New Factor Contributing to Obesity and Its Metabolic Disorders?. *Journal of Obesity* 2012,1-14.
25. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes,* 2007 July 56, 1761-1771.
26. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Molecular Aspects of Medicine* 2012. *Mol Aspects Med.* 2013 Feb;34(1):39-58.
27. Delzenne NM, Neyrinck AM, Cani PD. Modulation of the gut microbiota by nutrients with prebiotic properties: consequences for host health in the context of obesity and metabolic síndrome. *Microbial Cell Factories* 2011, 10(Suppl 1)S1-S10.
28. Le Roith D, Taylor SI, Olefsky JM. *Diabetes Mellitus: A Fundamenral and Clinical Text.* 3ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2004. 1540 pag.
29. Caricilli AM, Picardi PK, de Abreu LL, Ueno M, Prada PO, Ropelle ER, et al. Gut microbiota is a key modulator of insulin resistance in TLR 2 knockout mice. *PLoS Biol.* 2011 Dec;9(12).
30. Andreasen AS, Kelly M, Berg RM, Müller K, Pedersen BK. Type 2 diabetes is associated with altered NF- κ B DNA binding activity, JNK phosphorylation, and AMPK phosphorylation in skeletal muscle after LPS. *PLoS One.* 2011;6(9).
31. Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, Cullender TC, Mwangi S, Srinivasan S, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science.* 2010 Apr 9;328(5975):228-31.
32. Schertzer JD, Tamrakar AK, Magalhães JG, Pereira S, Bilan PJ, Fullerton MD, et al. NOD1 activators link innate immunity to insulin resistance. *Diabetes.* 2011 Sep;60(9):2206-15.
33. Zhou YJ, Zhou H, Li Y, Song YL. NOD1 activation induces innate immune responses and insulin resistance in human adipocytes. *Diabetes Metab.* 2012 Dec;38(6):538-43.
34. Tamrakar AK, Schertzer JD, Chiu TT, Foley KP, Bilan PJ, Philpott DJ et al. NOD2 activation induces muscle cell-autonomous innate immune responses and insulin resistance. *Endocrinology* 2010 Dec;151 (12):5624-37
35. Ulven T. Short-chain free fatty acid receptors FFA2/GPR43 and FFA3/GPR41 as new potential therapeutic targets. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2012;3(111).
36. Ge H, Li X, Weiszmann J, Wang P, Baribault H, Chen JL, et al. Activation of G protein-coupled receptor 43 in adipocytes leads to inhibition of lipolysis and suppression of plasma free fatty acids. *Endocrinology.* 2008 Sep;149(9):4519-26.
37. Manco M, Putignani L, Bottazzo GF. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk. *Endocr Rev.* 2010 Dec; 31(6):817-44.
38. Candela M, Maccaferri S, Turrone S, Carnevali P, Brigidi P. Functional intestinal microbiome, new frontiers in prebiotic design. *Int J Food Microbiol.* 2010 Jun 15;140(2-3):93-101.
39. Escudero E, González P. La fibra dietética. *Nutr. Hosp.* 2006;21.Suppl1:61-72.

40. Cho SS, Finocchiaro ET. Handbook of prebiotics and probiotics ingredients. Health Benefits and Food Applications. New York. CRC PRESS.2009
41. Beards E, Tuohy K, Gibson G. Bacterial, SCFA and gas profiles of a range of food ingredients following in vitro fermentation by human colonic microbiota. *Anaerobe*. 2010 Aug;16(4):420-5.
42. Gibson GR, Roberfroid M. Handbook of prebiotics. New York.CRC PRESS. 2008
43. Marti del Moral A., Moreno-Aliaga M.^a J., Martínez Hernández J. Alfredo. Efecto de los prebióticos sobre el metabolismo lipídico. *Nutr. Hosp.* 2003 Ago; 18(4): 181-188.
44. Belenguer A, Duncan SH, Calder AG, Holtrop G, Louis P, Lobley GE, et al. Two routes of metabolic cross-feeding between *Bifidobacterium adolescentis* and butyrate-producing anaerobes from the human gut. *Appl Environ Microbiol.* 2006 May;72(5):3593-9.
45. Duncan SH, Louis P, Flint HJ. Lactate-utilizing bacteria, isolated from human feces, that produce butyrate as a major fermentation product. *Appl Environ Microbiol.* 2004 Oct;70(10):5810-7.
46. Kumar M, Nagpal R, Kumar R, Hemalatha R, Verma V, Kumar A, et al. Cholesterol-lowering probiotics as potential biotherapeutics for metabolic diseases. *Exp Diabetes Res.* 2012(2012):902-917.
47. Pereira DI, Gibson GR Effects of consumption of probiotics and prebiotics on serum lipid levels in humans. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2002; 37(4):259-81.
48. Sanz Y, Santacruz A. Probiotics and Prebiotics in Metabolic Disorders and Obesity. *Bioactive Foods in Promoting Health: Probiotics and Prebiotics.* 2010. Cap16: 237-258.
49. Zhou J, Hegsted M, McCutcheon KL, Keenan MJ, Xi X, Raggio AM, Martin RJ. Peptide YY and proglucagon mRNA expression patterns and regulation in the gut. *Obesity (Silver Spring).* 2006 Apr;14(4):683-9.
50. Galisteo M, Duarte J, Zarzuelo A. Effects of dietary fibers on disturbances clustered in the metabolic syndrome. *J Nutr Biochem.* 2008 Feb;19(2):71-84.
51. Hanning IB, Linbeck JM, Ricke SC. Probiotics and Heart Health: Reduction of Risk Factors Associated with Cardiovascular Disease and Complications Due to Foodborne Illness. *Bioactive Foods in Promoting Health: Probiotics and Prebiotics.* 2010. Cap26:423-439.
52. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, Ogawa A, Ikuyama K, Akai Y, Okano M, Kagoshima M, Tsuchida T. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2010 Jun;64(6):636-43.
53. Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity and metabolic dysfunction. *J. Clin. invest.* 2011; 121(6):2126-2132.
54. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut.* 2009 Aug;58(8):1091-103.
55. Bogsan CSB, Florence ACR, Perina N, Barbuti RC, Navarro-Rodriguez T, Eisig JN, et al. Probiotics intake and metabolic syndrome: A proposal. *Trends in Food Science and Technology.* 2011;(22):457-464.
56. O'Flaherty S, Saulnier DM, Pot B, Versalovic J. How can probiotics and prebiotics impact mucosal immunity? *Gut Microbes.* 2010 Sep;1(5):293-300.
57. Cloetens L, Ulmius M, Johansson-Persson A, Akesson B, Onning G. Role of dietary beta-glucans in the prevention of the metabolic syndrome. *Nutrition Reviews* 2012 August 70(8):444–458.
58. Parnell JA, Reimer RA. Prebiotic fiber modulation of the gut microbiota improves risk factors for obesity and the metabolic syndrome. *Gut Microbes.* 2012 Jan-Feb;3(1):29-34.