



Universidad Autónoma de Querétaro  
Facultad de Ciencias Naturales  
Maestría en Nutrición Clínica Integral

Probióticos, prebióticos, simbióticos y microbiota: efectos significativos en el tratamiento del síndrome metabólico. Revisión sistemática cualitativa.

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de Maestro en Nutrición Clínica Integral

Presenta  
Miguel Ángel Vázquez Vargas

Dirigido por:  
Dra. Barbara Ixchel Estrada Velasco  
Presidente

Co-dirigido por:  
Dr. Oscar Martínez González  
Secretario  
Dra. Adriana Alejandra Márquez Ibarra  
Sinodal  
Dra. María Ludivina Robles Osorio  
Sinodal  
Dra. Rosalva Hernández Oviedo  
Sinodal

Centro Universitario, Querétaro, Qro.  
Fecha de aprobación por el Consejo Universitario: Noviembre/2025  
México

La presente obra está bajo la licencia:  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

### Usted es libre de:

**Compartir** — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

### Bajo los siguientes términos:



**Atribución** — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.



**NoComercial** — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).



**SinDerivadas** — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

**No hay restricciones adicionales** — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

### Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.

## Resumen

El síndrome metabólico es una condición clínica caracterizada por la presencia de obesidad central, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia e hipertensión arterial. Estos componentes aumentan significativamente el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular y hepatopatía grasa no alcohólica. Entre los principales factores de riesgo se encuentran la predisposición genética, el sedentarismo y las dietas ricas en azúcares y grasas, que favorecen el sobrepeso y la obesidad.

Diversos estudios han demostrado que una dieta hipercalórica altera la composición y funcionalidad de la microbiota intestinal, generando disbiosis y activando vías metabólicas e inflamatorias que contribuyen al desarrollo del síndrome metabólico. En este contexto, se ha propuesto que la modulación de la microbiota mediante el uso de probióticos, prebióticos y simbióticos podría representar una estrategia terapéutica eficaz para contrarrestar los efectos del síndrome metabólico.

Esta revisión sistemática cualitativa tuvo como objetivo evaluar la evidencia clínica más reciente sobre el impacto de estos agentes en el tratamiento del síndrome metabólico. Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, LILACS, Cochrane y SciELO, considerando artículos publicados entre 2019 y 2024 en español e inglés. La estrategia PRISMA fue empleada para identificar, seleccionar y sintetizar los estudios relevantes. Las palabras clave fueron definidas mediante tesauros especializados y combinadas mediante operadores booleanos básicos (AND, OR, NOT).

De los 18 ensayos clínicos incluidos, 3 utilizaron probióticos, 9 prebióticos y 6 simbióticos. Los resultados evidencian mejoras significativas en parámetros como glucemia, perfil lipídico, composición corporal, inflamación sistémica y regulación hormonal. La eficacia de estas intervenciones depende del tipo de compuesto, la duración del tratamiento y el perfil individual del paciente.

Estos hallazgos respaldan el potencial terapéutico de los moduladores de la microbiota en el manejo del SM, y subrayan la necesidad de continuar investigando su aplicación clínica en contextos personalizados.

Palabras clave: Probióticos, prebióticos, simbióticos, microbiota, síndrome metabólico, obesidad, tratamiento.

## Abstract

Metabolic syndrome is a clinical condition characterized by the presence of central obesity, insulin resistance, hypertriglyceridemia, hyperinsulinemia, and arterial hypertension. These components significantly increase the risk of developing type 2 diabetes, cardiovascular disease, and non-alcoholic fatty liver disease. The main risk factors include genetic predisposition, a sedentary lifestyle, and diets high in sugars and fats, which promote overweight and obesity.

Several studies have demonstrated that a hypercaloric diet alters the composition and functionality of the intestinal microbiota, leading to dysbiosis and activating metabolic and inflammatory pathways that contribute to the development of metabolic syndrome. In this context, modulation of the microbiota through the use of probiotics, prebiotics, and synbiotics has been proposed as an effective therapeutic strategy to counteract the effects of metabolic syndrome.

This qualitative systematic review aimed to evaluate the most recent clinical evidence regarding the impact of these agents in the treatment of metabolic syndrome. A literature search was conducted in the PubMed, LILACS, Cochrane, and SciELO databases, considering articles published between 2019 and 2024 in Spanish and English. The PRISMA strategy was employed to identify, select, and synthesize relevant studies. Keywords were defined using specialized thesauri and combined using basic Boolean operators (AND, OR, NOT).

Of the 18 clinical trials included, 3 used probiotics, 9 prebiotics, and 6 synbiotics. The results showed significant improvements in parameters such as blood glucose, lipid profile, body composition, systemic inflammation, and hormonal regulation. The effectiveness of these interventions depends on the type of compound used, the duration of treatment, and the individual patient profile.

These findings support the therapeutic potential of microbiota modulators in the management of metabolic syndrome and highlight the need for continued research into their clinical application in personalized contexts.

Keywords: Probiotics, prebiotics, synbiotics, microbiota, metabolic syndrome, obesity, treatment..

## Dedicatorias

### **A mi familia: Rosario, Tamara y Josafat**

Por su amor incondicional, apoyo constante y paciencia durante este largo camino. Su compañía ha sido mi fuente de fortaleza y motivación.

### **A mis maestros y asesores:**

Por compartir su conocimiento, guiarme en mi desarrollo académico y profesional, y ofrecerme su invaluable orientación en este proyecto.

### **A mis compañeros y amigos:**

Por su solidaridad, palabras de ánimo y compañía en los momentos difíciles. Este logro también es compartido con ustedes.

### **A quienes siempre creyeron en mí:**

Por confiar en mis capacidades, incluso cuando yo dudaba. Su fe en mi potencial me impulsó a dar lo mejor de mí en cada etapa.

## Agradecimientos

A mis asesores y profesores, quienes con su conocimiento, paciencia y dedicación me han guiado en el desarrollo de esta investigación, permitiéndome crecer como profesional y académico.

A la Facultad de Ciencias Naturales de la Universidad Autónoma de Querétaro, por proporcionar los recursos, el espacio y las oportunidades para la realización de esta investigación.

A todas aquellas personas que, de alguna manera, contribuyeron a la construcción de este trabajo, ya sea con su experiencia, conocimientos, consejos o simplemente con su apoyo.

En la preparación de este manual se recogieron las opiniones desinteresadas del núcleo académico de la Maestría de Nutrición Clínica Integral de la Facultad de Ciencias Naturales de la Universidad Autónoma de Querétaro, así como de investigadores, académicos y personal administrativo de la Dirección de Investigación y Posgrado de la misma.

## Índice General

.....	1
Resumen .....	2
Abstract .....	3
Dedicatorias.....	4
Agradecimientos .....	5
Índice General .....	6
• Índice de Cuadros .....	9
• Índice de Figuras.....	10
• Abreviaturas y Siglas .....	11
I. Introducción.....	15
II. Epidemiología .....	17
III. Marco Teórico.....	24
3.1. Síndrome Metabólico .....	24
3.1.1. Componentes del Síndrome Metabólico .....	28
3.1.1.1. Obesidad .....	28
3.1.1.2. Resistencia a la Insulina .....	30
3.1.1.3. Hipertensión arterial.....	33
3.1.1.4. Dislipidemia .....	35
3.1.2. Fisiopatología del Síndrome Metabólico .....	36
3.1.3. Rutas inflamatorias del SM .....	39
3.1.4. Comorbilidades y complicaciones del síndrome metabólico .....	41
3.2. Microbiota.....	42
3.3. Probióticos .....	47
3.4. Prebióticos .....	51
3.5. Simbióticos.....	55
IV. Antecedentes. ....	57
4.1. Microbiota y Síndrome Metabólico .....	57
4.2. Probióticos, Prebióticos y Síndrome Metabólico .....	59
V. Planteamiento del Problema .....	62
VI. Objetivos. ....	64
6.1. Objetivo General .....	64

6.2.	Objetivos Específicos .....	64
VII.	Material y Métodos.....	65
7.1.	Tipo de Estudio .....	65
7.2.	Criterios de Búsqueda.....	65
7.3.	Cadenas de Búsqueda:.....	65
7.4.	Criterios de Selección .....	66
7.5.	Criterios de Eliminación.....	66
7.6.	Criterios de Inclusión.....	66
7.7.	Criterios de Exclusión.....	67
7.8.	Consideraciones Éticas.....	68
7.9.	Estrategia .....	68
7.10.	Análisis de Calidad de los Artículos .....	70
VIII.	Resultados .....	73
8.1.	Flujo del Proceso de Búsqueda de Literatura .....	73
8.2.	Análisis de Calidad de los Artículos .....	75
8.3.	Resultados de los Artículos Seleccionados.....	78
8.3.1.	Efecto de los Probióticos en el Tratamiento del SM .....	79
8.3.2.	Efecto de los Prebióticos en el Tratamiento del SM .....	81
8.3.3.	Efecto de los Simbióticos en el Tratamiento del SM .....	87
IX.	Discusión.....	104
9.1.	Efectos de cepas probióticas sobre los componentes del SM .....	104
9.1.1.	Obesidad.....	104
9.1.2.	Resistencia a la insulina.....	105
9.1.3.	Hipertensión arterial .....	106
9.1.4.	Dislipidemia.....	106
9.1.5.	Mecanismos inmunometabólicos y modulación del microbioma .....	107
9.1.6.	Variabilidad interindividual y medicina personalizada.....	107
9.2.	Efectos de los prebióticos sobre los componentes del SM .....	107
9.2.1.	Obesidad.....	108
9.2.2.	Resistencia a la insulina.....	108
9.2.3.	Hipertensión arterial .....	109
9.2.4.	Dislipidemia.....	109



9.2.5.	Mecanismos inmunometabólicos y modulación microbiana .....	109
9.2.6.	Variabilidad interindividual y personalización .....	110
9.2.7.	Implicaciones clínicas y desafíos futuros .....	110
9.3.	Efectos de los simbióticos sobre los componentes del SM .....	111
9.3.1.	Obesidad .....	111
9.3.2.	Resistencia a la insulina .....	112
9.3.3.	Hipertensión arterial .....	112
9.3.4.	Dislipidemia .....	112
9.3.5.	Mecanismos funcionales e inmunometabólicos .....	113
9.3.6.	Criterios de formulación y aplicación clínica .....	113
9.3.7.	Implicaciones y desafíos .....	114
9.4.	Efectos de los moduladores de la microbiota intestinal según el periodo de intervención .....	114
X.	Conclusiones .....	116
XI.	Referencias bibliográficas .....	119

- Índice de Cuadros

Cuadro 1: Prevalencia del Síndrome Metabólico en México .....	18
Cuadro 2: Prevalencia de Obesidad Abdominal .....	20
Cuadro 3: Criterios para el Diagnóstico de .....	25
Cuadro 4: Filos y géneros bacterianos predominantes en la microbiota intestinal en humanos.....	46
Cuadro 5: Efectos benéficos de los prebióticos, probióticos y simbióticos sobre los parámetros del Síndrome Metabólico en humanos .....	93

- Índice de Figuras

Figura 1: Fisiopatología del Síndrome Metabólico.....	38
Figura 2: Microorganismos predominantes en el intestino humano y sus condiciones óptimas de crecimiento.....	44
Figura 3: Mecanismos de acción de los prebióticos .....	54
Figura 4: Diagrama de flujo del proceso de búsqueda de literatura .....	74
Figura 5: Evaluación Global (A) y Evaluación por Artículo (B).....	76

## • Abreviaturas y Siglas

<b>Abreviatura/Sigla</b>	<b>Significado</b>
5-HT	Serotonina (5-Hidroxitriptamina)
AACE	American Association College of Clinical Endocrinology
ADA	American Diabetes Association
AGCC / SCFA	Ácidos grasos de cadena corta
AHA/NHLBI	American Heart Association/National Heart Lung and Blood Institute
ALAD	Asociación Latinoamericana de Diabetes
ALT	Alanina aminotransferasa
ATP-III	Adult Treatment Panel III
AXOS	Arabinoxilooligosacáridos
BG	Betaglucanos
C-LDL	Colesterol de baja densidad
C-HDL	Colesterol de alta densidad
CC	Circunferencia de cintura
CT	Colesterol total
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
DT2	Diabetes tipo 2
Dx	Diagnóstico
ECV	Enfermedades cardiovasculares
EGSIR	European Group for the Study of Insulin Resistance
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
EPA	Ácido eicosapentaenoico

<b>Abreviatura/Sigla</b>	<b>Significado</b>
EHGNA	Enfermedad hepática grasa no alcohólica
FAO	Food and Agriculture Organization
FGF21	Factor de crecimiento de fibroblastos 21
FINS	Niveles séricos de insulina en ayuno
FOS	Fructooligosacáridos
GA	Glucemia en ayuno
GGT	Gamma-Glutamil Transferasa
GLP-1	Péptido similar al glucagón tipo 1
GLP-2	Péptido similar al glucagón tipo 2
GPI	Índice de Propensión Glicémica
GPR41	Receptor acoplado a proteínas G 41
GPR43	Receptor acoplado a proteínas G 43
GSH-Px	Glutación peroxidasa
HbA1c	Hemoglobina glucosilada
HFF	Fracción grasa hepática
HG	Hiperglucemia
HI	Hiperinsulinemia
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HMO	Oligosacáridos de leche humana
HTA	Hipertensión arterial
HTG	Hipertrigliceridemia
IA	Insulina en ayuno
IDF	International Diabetes Federation
IFN- $\gamma$	Interferón gamma

<b>Abreviatura/Sigla</b>	<b>Significado</b>
IgA	Inmunoglobulina A
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IL-10	Interleucina 10
IL-22	Interleucina 22
IHF	Lípidos intrahepáticos
IMC	Índice de masa corporal
INEGI	Instituto Nacional de Geografía y Estadística
ISAPP	International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics
LBP	Proteína de unión a lipopolisacáridos
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LPL	Lipoproteína lipasa
LPS	Lipopolisacáridos
MAL	Microalbuminuria
MCP-1	Proteína quimioatrayente de monocitos tipo 1
MCT	Triglicéridos de cadena media
NCEP ATPIII	National Cholesterol Education Program, 3er Adult Panel
NF-κB	Factor nuclear kappa B
No-HDL	Colesterol que no pertenece a HDL
OCDE	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos
OMS	Organización Mundial de la Salud
OTU	Unidades Taxonómicas Operativas
PA	Presión arterial
PAM	Presión arterial media

<b>Abreviatura/Sigla</b>	<b>Significado</b>
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PUFA n-3	Ácidos grasos poliinsaturados n-3
PYY	Péptido YY
RI	Resistencia a la insulina
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SOD	Superóxido dismutasa
SM	Síndrome metabólico
sVCAM-1	Molécula de adhesión celular vascular soluble
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
TGC / TG	Triglicéridos
TGO	Transaminasa Oxaloacética
TNF- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral alfa
UFC	Unidades Formadoras de Colonias
VAI	Índice de adiposidad visceral
ZJU	Índice de esteatosis hepática (Universidad de Zhejiang)

---

## I. Introducción

El Síndrome Metabólico (SM) es un conjunto de trastornos de origen metabólico que se caracterizan principalmente por la obesidad central y la Resistencia a la Insulina (RI). Estas alteraciones metabólicas están fuertemente influenciadas por hábitos alimentarios desordenados y poco saludables, así como por un estilo de vida sedentario. La obesidad central, también conocida como obesidad abdominal, se refiere a la acumulación excesiva de grasa en la región abdominal, lo cual está asociado con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) y diabetes tipo 2 (DT2). La RI, por su parte, es una condición en la que las células del cuerpo no responden adecuadamente a la insulina, lo que lleva a niveles elevados de glucosa en sangre y puede progresar a DT2 si no se maneja adecuadamente (Cuéllar et al., n.d.).

El estilo de vida sedentario y los hábitos alimentarios poco saludables, como el consumo excesivo de alimentos ricos en grasas saturadas, azúcares refinados y baja ingesta de fibra, contribuyen significativamente al desarrollo y progresión del SM. Estos factores no solo promueven la acumulación de grasa abdominal, sino que también afectan negativamente la sensibilidad a la insulina y otros procesos metabólicos clave (Rojas-Martínez et al., 2021).

La relación de la dieta con la salud ha sido un tema tratado desde la antigüedad, las culturas americanas y orientales ya utilizaban ciertos alimentos con finalidad medicinal<sup>2</sup>; estudios realizados en los últimos años han demostrado que la composición, es decir, la diversidad y abundancia de la microbiota puede ser modificada a través de la dieta y de la ingesta de ciertas bacterias y compuestos conocidos como probióticos, prebióticos y simbióticos (Gil, 2017).

En el presente trabajo se revisó la evidencia científica sobre los efectos de los probióticos, prebióticos y simbióticos en el manejo clínico del SM para evaluar su impacto en la regulación de la disbiosis intestinal para identificar su potencial como complemento terapéutico, a través de una revisión sistemática cualitativa



La importancia de la revisión sistemática cualitativa y el análisis de la bibliografía sobre las intervenciones y la suplementación con prebióticos y probióticos radica en ordenar la evidencia que respalde el posible efecto benéfico, sinérgico y potenciador de dichos componentes en el tratamiento de las complicaciones del SM. Estas revisiones permiten identificar patrones y resultados consistentes en diferentes estudios, proporcionando una base sólida para recomendaciones clínicas y futuras investigaciones.

## II. Epidemiología

El SM está alcanzando niveles pandémicos a nivel mundial, afectando actualmente a alrededor del 25% de la población adulta en los países desarrollados. Esta creciente prevalencia del SM se desarrolla en paralelo con el aumento de la obesidad y la DT2, condiciones que a menudo coexisten y comparten factores de riesgo y mecanismos patogénicos (Araujo et al., 2022).

La prevalencia mundial del síndrome metabólico no es homogénea. El síndrome metabólico presenta una prevalencia asociada a la edad del 24,3 % en Europa, que aumenta en Estados Unidos hasta el 35 % o incluso el 50 % en personas mayores de 60 años (Cortés-Martín et al., 2021).

En un estudio realizado por Rojas-Martínez y colaboradores en 2021, se examinaron las tendencias en la prevalencia del SM y sus componentes en México. Los investigadores analizaron los datos de 27,800 adultos mexicanos que participaron en las Encuestas Nacionales de Salud y Nutrición (ENSANUT) de los años 2006, 2012, 2016 y 2018.

Los resultados revelaron que la prevalencia del SM en adultos mexicanos, según la definición armonizada de los criterios de diagnóstico, presentó las siguientes cifras a lo largo de los años estudiados:

Cuadro 1: Prevalencia del SM en México

<b>Año</b>	<b>Prevalencia del SM</b>
2006	40.2%
2012	57.3%
2016	59.99%
2018	56.31%

Nota: Datos tomados de (Rojas-Martínez et al., 2021)

En conclusión, se estimó que 36.5 millones de adultos mexicanos padecían SM, 15.8 millones de hombres y 20.7 millones de mujeres. De ellos, dos millones presentaban un alto riesgo de desarrollar DT2 en los próximos 10 años, y 2.5 millones están en riesgo de ECV. Estas cifras reflejan la alta predisposición de la población mexicana a desarrollar SM (Rojas-Martínez et al., 2021). La significativa prevalencia del SM resalta la urgente necesidad de implementar políticas de salud pública y estrategias de intervención destinadas a la prevención y control de esta condición.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el componente más prevalente en el SM es la obesidad. Según datos recientes de la OMS, en 2022, más de 2,500 millones de adultos tenían sobrepeso, de los cuales 890 millones eran obesos.

En México, la prevalencia de obesidad abdominal asociada al SM ha experimentado cambios significativos a lo largo de los años. Según datos de la ENSANUT, la prevalencia de obesidad abdominal en adultos mexicanos fue la siguiente:

Cuadro 2: Prevalencia de Obesidad Abdominal

<b>Año</b>	<b>Prevalencia de obesidad abdominal</b>
2006	73.99%
2012	72.2%
2016	78.45%
2018	81.37%
2022	81.00 %

Nota: Datos tomados de (Rojas-Martínez et al., 2021) complementado con ENSANUT 2022.

Según el estudio de Rojas-Martínez et al., 2021), la frecuencia de obesidad abdominal ha continuado creciendo a lo largo de los años, pasando de 33.3 millones de casos (12.5 millones de hombres y 20.8 millones de mujeres) en 2006 a 52.7 millones de casos (21.7 millones de hombres y 31 millones de mujeres) en 2018.

Estos datos reflejan la alarmante prevalencia y el continuo incremento de la obesidad abdominal en México. La alta frecuencia de obesidad abdominal como componente del SM subraya la necesidad de políticas públicas enfocadas en la prevención y el control de la obesidad, así como de programas de intervención temprana para reducir el riesgo asociado con esta condición.

Otro componente relevante del SM es la hiperglucemia (HG), durante el período analizado por Rojas-Martínez et al (2021) se observó un aumento en la hiperglucemia en México, en 2006, se estimó que había 14.7 millones de adultos mexicanos con hiperglucemia, y esta cifra aumentó a 20 millones para 2018. Este incremento refleja la creciente carga de enfermedades relacionadas con el metabolismo de la glucosa en la población adulta mexicana.

La expansión del SM representa un desafío significativo para la salud pública debido a sus graves consecuencias para la salud, incluyendo un mayor riesgo de ECV, hepáticas y renales. La asociación del SM con la obesidad y la DT2 subraya la necesidad de abordajes integrales que combinen la prevención y el tratamiento de estas condiciones interrelacionadas.

De acuerdo con la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), en México existe una acumulación significativa de factores de riesgo como diabetes, obesidad, hipertensión arterial (HTA), sedentarismo y colesterol elevado, lo que ha llevado a una tendencia creciente en ECV.

En conjunto, las ECV y la diabetes son las principales causas de muerte en el mundo y en el continente americano, incluyendo México. Además, representan una causa común

de discapacidad, muerte prematura y gastos excesivos para su prevención, control y tratamiento de las complicaciones (Crocí et al., 2021).

Las ECV constituyen la principal causa de muerte en México, superando incluso a las complicaciones derivadas de coronavirus disease 2019 (COVID-19) y la DT2. Según cifras de la Secretaría de Salud en México, cerca de 220 mil personas fallecieron por enfermedades cardiovasculares en 2021, de los cuales 177,000 son atribuidos a infarto al miocardio.

En México, de acuerdo con la ENSANUT) 2022, la prevalencia de prediabetes fue del 22.1% y la de diabetes del 18.4% (diabetes diagnosticada del 12.6% y no diagnosticada del 5.8%).

Datos estadísticos del Instituto Nacional de Geografía y Estadística (INEGI) indican que, en 2021, el 13% de las defunciones registradas en México se debió a la diabetes mellitus, con un total de 140,729 casos. De estos fallecimientos, el 51% correspondió a hombres (71,330) y el 49% a mujeres (69,396). Además, se observó que el 74.9% de las personas que murieron por diabetes no eran insulín dependientes (105,395), mientras que el 2.2% sí lo eran (3,109). A nivel nacional, la tasa de mortalidad por diabetes mellitus fue de 11.0 por cada 10,000 habitantes.

En conclusión, el SM representa un desafío multifacético que requiere esfuerzos coordinados a nivel global. La creciente prevalencia del SM y sus condiciones asociadas demanda acciones urgentes para prevenir y tratar esta condición de manera efectiva, mejorando así la salud y el bienestar de la población mundial (Araujo et al., 2022).

Entre los factores que contribuyen a la prevalencia del SM se encuentran el sedentarismo, las dietas ricas en grasas y azúcares, y predisposiciones genéticas. La identificación temprana y la intervención en individuos en riesgo son esenciales para mitigar el impacto de esta condición (Araujo et al., 2022).

La utilidad del diagnóstico del SM radica en identificar a personas con riesgo de DT2 o ECV. El SM se compone de marcadores de estadio clínico tardío, lo que permite realizar intervenciones preventivas o tratamientos mediante la inducción de cambios en el estilo de vida y en la alimentación de las personas. Estos cambios tienen como objetivo la prevención de enfermedades más complicadas y costosas, como la diabetes o el infarto del miocardio (Croci et al., 2021).



### III. Marco Teórico

#### 3.1. Síndrome Metabólico

El SM es una asociación clínica formada por un conjunto de síntomas y signos, cuya base fisiopatológica es la obesidad central y la RI. Existe una estrecha relación entre obesidad, hipertrigliceridemia (HTG), hiperinsulinemia (HI) e HTA que son los componentes más reconocidos del SM, las personas que presentan dicho cuadro clínico están más expuestas a DT2, ECV y enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). Tanto la susceptibilidad genética como los factores ambientales juegan un papel importante en la predisposición para desarrollar cada componente del SM (Cuéllar et al., n.d.).

La definición del SM es controversial, e incluso puede que no sea un síndrome en el sentido clínico estricto (Sebastián Domingo et al., 2018). Las diferentes definiciones coinciden en que en el SM deben estar presentes los siguientes componentes: 1) obesidad central, 2) RI, 3) HTA y 4) dislipidemia y factores de riesgo cardiovascular (Crocí et al., 2021; Cuéllar et al., n.d.; Ramírez-López et al., 2021) en la tabla 2, se describen los criterios de diagnóstico del SM de acuerdo con diferentes instituciones:

Cuadro 3: Criterios para el Diagnóstico del Síndrome Metabólico

Criterio	OMS 1998	EGSIR 1999	NCEP ATP III 2001	AACE 2003	IDF 2005	ALAD 2007	AHA/NHLBI + IDF 2009
IMC CC	IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> , o índice de cintura-cadera >0.90 hombres, >.85 mujeres	Circunferencia de cintura ≥ 94 cm hombres, ≥.80 mujeres	Circunferencia de cintura >102 cm en hombres, >.88 cm en mujeres	IMC > 25 kg/m <sup>2</sup> , o índice de cintura-cadera >102 hombres, >.88 mujeres	Circunferencia de cintura >.90 cm en hombres y > 80 cm en mujeres (para Asia y Latinoamérica.	Circunferencia de cintura-> 94 cm en hombres, > 88 cm en mujeres.	Circunferencia de cintura- cadera ≥ 102 cm en hombres, ≥ 88 cm en mujeres. Circunferencia de cintura elevada de acuerdo con la población y la definición específica de cada país.
TGC	Triglicéridos > 150 mg/dl	Triglicéridos > 150 mg/d	Triglicéridos = 150 mg/dl	Triglicéridos > 150 mg/dl	Triglicéridos > 150 mg/dl o en tratamiento con hipolipemiente específico	Triglicéridos > 150 mg/dl o tratamiento con hipolipemiente	Triglicéridos > 150 mg/dl o en tratamiento con hipolipemiente específico
HDL-C	HDL-C < 35 mg/dl hombres, < 40 mh/dl mujeres	HDL-C < 39 mg/dl en ambos sexos	HDL-C < 40 mg/dl en hombres, < 50 mg/dl en mujeres	HDL-C < 40 mg/dl hombres, < 50 mh/dl mujeres	HDL-C < 40 mg/dl en hombres, < 50 mh/dl mujeres o tratamiento con efecto sobre HDL-C	HDL-C < 40 mg/dl en hombres, < 50 mh/dl mujeres o tratamiento con efecto sobre HDL-C	HDL-C < 40 mg/dl en hombres, < 50 mh/dl mujeres o tratamiento con efecto sobre HDL-C
PA	Presión Arterial > 140/90 mmHg o medicación antihipertensiva	Presión Arterial > 140/90 mmHg o con	Presión Arterial > 130/85 mmHg	Presión Arterial > 130/85 mmHg	Presión Arterial > 130/85 mmHg o tratamiento hipertensivo	Presión Arterial > 130/85 mmHg o tratamiento hipertensivo	Presión Arterial > 130/85 mmHg o tratamiento hipertensivo

		tratamiento hipertensivo					
GA	Dos horas poscarga de glucosa >140 mg/dl+ glucemia plasmática en ayunas > 110 mg/dl o 2 horas poscarga de glucosa > 200 mg/dl	Glucosa en ayunas $\geq$ 110 mg/dl	Glucosa en ayunas > 110 mg/dl	Intolerancia a la glucosa o alteración de la glucosa en ayunas (pero no diabetes)	Glucosa en ayunas > 100 mg/dl o DM2 diagnosticada previamente	Glicemia anormal en ayunas, intolerancia a la glucosa o diabetes.	Glucosa en ayunas > 100 mg/dl o DM2 diagnosticada previamente
MAL	Excreción urinaria de albúmina > 20 ug/min o índice de albumina/creatinina > 30 mg/g	N/A	N/A	Otros factores de resistencia a la insulina (antecedentes familiares de diabetes, síndrome de ovario poliquístico, estilo de vida sedentario)	N/A	N/A	N/A

Dx	3 o más de cualquiera de los criterios	N/A	3 o más de cualquiera de los criterios		Obesidad abdominal más 2 de los 4 restantes	Obesidad abdominal más 2 de los 4 restantes	3 o más de cualquiera de los criterios
----	--	-----	--	--	---	---	--

OMS: Organización Mundial de la Salud; EGSIR: European Group for the Study of Insulin Resistance; NCEP ATPIII: National Cholesterol Education Program. 3rd Adult Panel; AACE: American Association College of Clinical Endocrinology; IDF: International Diabetes Federation ALAD: Asociación Latinoamericana de Diabetes, AHA/NHLBI: American Heart Association/National Heart Lung and Blood Institute. IMC: Índice de masa muscular; CC: Circunferencia de cintura; TGC: triglicéridos; C-HDL: colesterol de alta densidad; PA: presión arterial; GA: glucosa en ayuno; MAL: microalbuminuria; Dx: Diagnostico.

Para los fines de este trabajo definiremos el SM como el conjunto de síntomas y signos de origen metabólico que tienen como base fisiopatológica la obesidad central y la RI.

### 3.1.1. Componentes del Síndrome Metabólico

#### 3.1.1.1. Obesidad

La obesidad es un trastorno metabólico multifactorial caracterizado por un exceso de grasa corporal que afecta negativamente la salud en general y su fisiopatología implica una compleja interacción de factores que se pueden clasificar en causas, mecanismos y consecuencias (Kaufer-Horwitz & Pérez Hernández, 2021; Velasco-Súarez et al., 2023).

#### Causas y factores de riesgo

1. Desbalance Energético: La obesidad se desarrolla cuando hay una ingesta calórica excesiva en relación con el gasto energético, a menudo debido a una dieta rica en calorías y baja en nutrientes esenciales (Miramontes et al., 2020).
2. Genética: Los factores genéticos juegan un papel significativo en la predisposición a la obesidad, influyendo en el metabolismo y la regulación del apetito (Cockrell Skinner et al., 2019.).
3. Factores Ambientales: Un estilo de vida sedentario, una dieta alta en grasas y azúcares, y el estrés crónico contribuyen al desarrollo de la obesidad (Da Paula Crespo Escobar, 2022).
4. Microbiota Intestinal: La microbiota intestinal desempeña un papel crucial en la regulación del metabolismo y la absorción de nutrientes. Alteraciones en la composición de la microbiota, conocidas como disbiosis, pueden afectar estos procesos y contribuir al desarrollo de la obesidad (Cuevas Sierra et al., 2024).
5. Factores Hormonales: Alteraciones en la producción y función de hormonas como la leptina, insulina y grelina pueden afectar la regulación del apetito y el almacenamiento de grasa (Velasco-Súarez et al., 2023).

## Mecanismos

1. Aumento de la Ingesta Calórica: La estimulación del apetito y la reducción de la saciedad pueden llevar a un consumo excesivo de alimentos (Miramontes et al., 2020).
2. Disminución del Gasto Energético: La reducción de la tasa metabólica basal y la termogénesis contribuyen a un menor gasto energético (Velasco-Súarez et al., 2023).
3. Alteraciones en el Metabolismo de la Grasa: Un aumento en la lipogénesis (formación de grasa) y una disminución en la lipólisis (descomposición de grasa) favorecen el almacenamiento de grasa (Velasco-Súarez et al., 2023).
4. Inflamación Crónica: La obesidad está asociada con la producción de citoquinas proinflamatorias que contribuyen a la RI y la disfunción metabólica (Velasco-Súarez et al., 2023).

## Consecuencias

1. Enfermedades Metabólicas: La obesidad aumenta el riesgo de desarrollar DT2, RI y dislipidemia (Velasco-Súarez et al., 2023).
2. ECV: La HTA, la enfermedad coronaria y el accidente cerebrovascular son más comunes en personas con obesidad (Velasco-Súarez et al., 2023).
3. Enfermedades Respiratorias: La apnea del sueño y el asma son problemas respiratorios asociados con la obesidad (Fernández, s.f.).
4. Enfermedades Osteoarticulares: La obesidad puede causar osteoartritis y dolor lumbar debido al exceso de peso que soportan las articulaciones (Kaufer-Horwitz & Pérez Hernández, 2021).
5. Enfermedades Psicológicas: La obesidad está relacionada con un mayor riesgo de depresión y ansiedad, afectando la calidad de vida (Castrillón & Grancolombiano, n.d.).

En los últimos cinco años, diversas investigaciones han abordado distintos aspectos de la obesidad. A continuación, se describen algunos hallazgos destacados:

1. **Inflamación y Obesidad:** La obesidad está asociada con un estado de inflamación crónica de bajo grado. El tejido adiposo actúa como un órgano endocrino, liberando citoquinas proinflamatorias que contribuyen a la RI y otras complicaciones metabólicas (Ellulu et al., 2017; Rohm et al., 2022).

2. **Microbiota Intestinal:** La composición de la microbiota intestinal puede influir en el desarrollo de la obesidad. Las alteraciones en la microbiota pueden afectar la absorción de nutrientes y la regulación del metabolismo (Arreola-Ornelas et al., 2023; Cuevas Sierra et al., 2024).

3. **Genética y Epigenética:** Se han identificado varios genes asociados con la obesidad. Estudios epigenéticos han demostrado cómo los factores ambientales pueden modificar la expresión de estos genes, afectando el riesgo de desarrollar obesidad (Gao et al., 2021).

4. **Sueño y Obesidad:** La restricción del sueño ha sido vinculada con un aumento en el riesgo de obesidad. La falta de sueño puede alterar las hormonas que regulan el apetito, como la leptina y la grelina, llevando a un aumento en la ingesta calórica (Chaput et al., 2023; Ding et al., 2018).

#### 3.1.1.2. Resistencia a la Insulina

La RI es una condición metabólica en la que las células del cuerpo no responden adecuadamente a la insulina, una hormona producida por el páncreas que permite que la glucosa en la sangre entre en las células para ser utilizada como energía. Como resultado, el cuerpo necesita producir más insulina para mantener los niveles de glucosa en sangre dentro de un rango normal (García Mendoza et al., 2023; Miramontes et al., 2020).

**Mecanismo Fisiológico:** La RI se desarrolla cuando las células del músculo, la grasa y el hígado no responden bien a la insulina y no pueden absorber la glucosa de la sangre fácilmente. Esto lleva a un aumento en la producción de insulina por el páncreas (Miramontes et al., 2020; Rohm et al., 2022).

## Causas y Factores de Riesgo

1. Genética: La predisposición genética a la RI es un factor significativo páncreas (Gao et al., 2021; García Mendoza et al., 2023).
2. Estilo de Vida: Una dieta alta en grasas y carbohidratos refinados, junto con la falta de actividad física, aumentan el riesgo de RI (García Mendoza et al., 2023; Miramontes et al., 2020).
3. Obesidad: Especialmente la acumulación de grasa abdominal, es un factor de riesgo importante para la RI (Ellulu et al., 2017; Rohm et al., 2022).

## Mecanismos

1. Inflamación Crónica: La inflamación de bajo grado, especialmente en el tejido adiposo, es crucial en el desarrollo de la RI. Los adipocitos hipertróficos liberan citocinas proinflamatorias como Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), Interleucina 6 (IL-6) y Proteína quimioatrayente de monocitos tipo 1 (MCP-1), que interfieren con la señalización de la insulina (Ellulu et al., 2017; García Mendoza et al., 2023).
2. Lipotoxicidad: La acumulación de lípidos en tejidos no adiposos, como el hígado y los músculos, debido a la incapacidad de los adipocitos para almacenar adecuadamente los ácidos grasos libres, contribuye a la RI (García Mendoza et al., 2023).
3. Genética y Epigenética: Se han identificado genes y modificaciones epigenéticas que influyen en la sensibilidad a la insulina, incluyendo aquellos relacionados con la señalización de la insulina y el metabolismo de los lípidos páncreas (Gao et al., 2021; García Mendoza et al., 2023)
4. Microbiota Intestinal: La composición de la microbiota intestinal puede influir en el desarrollo de la RI. Alteraciones en la flora intestinal pueden afectar el metabolismo y la inflamación, contribuyendo a la RI (Arreola-Ornelas et al., 2023; Cuevas Sierra et al., 2024; García Mendoza et al., 2023).
5. Estrés Oxidativo: El desequilibrio entre la producción de radicales libres y la capacidad antioxidante del cuerpo puede dañar las células y tejidos, afectando la señalización de la insulina (García Mendoza et al., 2023).



## Consecuencias

1. Prediabetes y DT2: La RI es un precursor común de estas condiciones (García Mendoza et al., 2023).
2. Síndrome Metabólico: Conjunto de condiciones que aumentan el riesgo de enfermedades cardíacas, derrames cerebrales y diabetes (Ellulu et al., 2017).

En los últimos cinco años, diversos estudios han profundizado en la fisiopatología de la RI y sus implicaciones clínicas. A continuación, se presenta un resumen de los principales hallazgos:

1. Inflamación y RI: La inflamación crónica de bajo grado en el tejido adiposo juega un papel crucial en el desarrollo de la RI, con adipocitos liberando citocinas proinflamatorias que interfieren con la señalización de la insulina (Ellulu et al., 2017; García Mendoza et al., 2023).
2. Lipotoxicidad: La acumulación de lípidos en tejidos no adiposos, como el hígado y los músculos, se debe a la incapacidad de los adipocitos para almacenar adecuadamente los ácidos grasos libres, contribuyendo a la RI (García Mendoza et al., 2023).
3. Genética y Epigenética: Se han identificado genes y modificaciones epigenéticas que influyen en la sensibilidad a la insulina (Gao et al., 2021; García Mendoza et al., 2023).
4. Microbiota Intestinal: La composición de la microbiota intestinal puede influir en el desarrollo de la RI, con alteraciones en la flora intestinal afectando el metabolismo y la inflamación (Arreola-Ornelas et al., 2023; Cuevas Sierra et al., 2024; García Mendoza et al., 2023).
5. Estrés Oxidativo: El estrés oxidativo, resultado del desequilibrio entre la producción de radicales libres y la capacidad antioxidante del cuerpo, puede dañar las células y tejidos, afectando la señalización de la insulina (García Mendoza et al., 2023).

### 3.1.1.3. Hipertensión arterial

La HTA es una enfermedad crónica caracterizada por un aumento persistente de la presión arterial. Se define clínicamente cuando la presión arterial sistólica es igual o superior a 140 mmHg y/o la presión arterial diastólica es igual o superior a 90 mmHg (Williams et al., 2018)

#### Causas y Factores de Riesgo

1. Genética: Factores genéticos que influyen en la regulación de la presión arterial (Bress et al., 2017; Doris, 2011)
2. Ambientales: Un estilo de vida sedentario, dieta alta en sodio y grasas, y estrés crónico (Levine et al., 2018).
3. Hormonales: Alteraciones en la producción de hormonas como la renina, angiotensina y aldosterona (Whelton & Carey, 2018).
4. Renales: Enfermedades renales que afectan la regulación de la presión arterial (Kelly et al., 2015).

#### Mecanismos

1. Aumento de la Resistencia Vascular: Estrechamiento de los vasos sanguíneos que incrementa la resistencia al flujo sanguíneo (Touyz et al., 2018).
2. Aumento de la Presión Arterial Sistólica: Durante la contracción cardíaca (Touyz et al., 2018) Haz clic o pulse aquí para escribir texto..
3. Aumento de la Presión Arterial Diastólica: Durante la relajación cardíaca (Touyz et al., 2018) .
4. Activación del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona: Aumento de la producción de angiotensina II y aldosterona, que estimulan la contracción vascular y la retención de sodio (Kelly et al., 2015; Touyz et al., 2018).
5. Alteraciones en la Función del Endotelio: Reducción en la producción de óxido nítrico y aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (Gallo et al., 2022; Touyz et al., 2018).

## Consecuencias

1. Enfermedades Cardiovasculares: La hipertensión es un factor de riesgo importante para enfermedades como el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular (Whelton & Carey, 2018).

2. Enfermedad Renal Crónica: La presión alta puede dañar los vasos sanguíneos en los riñones, afectando su capacidad para filtrar desechos de la sangre (Kelly et al., 2015).

Estudios recientes han proporcionado una visión integral de los mecanismos y factores que contribuyen a la hipertensión arterial:

1. Inflamación y Estrés Oxidativo: La inflamación crónica y el estrés oxidativo juegan un papel crucial en la disfunción endotelial, contribuyendo al desarrollo de la HTA (Bautista-Pérez et al., 2024; de las Heras & Sanz-Rosa, 2012).

2. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA): La activación excesiva de este sistema puede llevar a vasoconstricción y retención de sodio y agua, aumentando la presión arterial (Bautista-Pérez et al., 2024; de las Heras & Sanz-Rosa, 2012).

3. Microbiota Intestinal: Alteraciones en la composición de la microbiota pueden influir en la presión arterial a través de mecanismos inflamatorios y metabólicos (Bautista-Pérez et al., 2024; de las Heras & Sanz-Rosa, 2012).

4. Factores Genéticos y Epigenéticos: Se han identificado varios genes y modificaciones epigenéticas que afectan la susceptibilidad a la HTA. Estos estudios ayudan a entender mejor la predisposición genética y los mecanismos moleculares involucrados (Bautista-Pérez et al., 2024; de las Heras & Sanz-Rosa, 2012).

5. Impacto del Estilo de Vida: Factores como la dieta alta en sodio y la falta de actividad física son determinantes importantes en la prevalencia de la HTA (Bautista-Pérez et al., 2024; de las Heras & Sanz-Rosa, 2012).

#### 3.1.1.4. Dislipidemia

La dislipidemia es un trastorno metabólico caracterizado por alteraciones en las concentraciones plasmáticas de lípidos, incluyendo colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y triglicéridos. En el contexto del SM, se presenta típicamente como una combinación de hipertrigliceridemia, disminución de HDL-C y predominio de partículas LDL pequeñas y densas, lo que se conoce como dislipidemia aterogénica (Giugliano et al., 2017; Grundy, 2016).

##### Causas y Factores de Riesgo

- Genética: Mutaciones en genes relacionados con el metabolismo lipídico, como APOE, LDLR y PCSK9, pueden predisponer a dislipidemia (Giugliano et al., 2017).
- Ambientales: Dietas ricas en grasas saturadas, azúcares simples y sedentarismo contribuyen significativamente al desarrollo de dislipidemia (Carvajal Carvajal, 2017).
- Hormonales: La resistencia a la insulina altera la regulación hepática de lipoproteínas, favoreciendo la producción de VLDL y la reducción de HDL (Grundy, 2016).
- Metabólicos: La obesidad visceral y el síndrome metabólico están estrechamente vinculados con la dislipidemia aterogénica (Carvajal Carvajal, 2017).

##### Mecanismos

- Resistencia a la Insulina: Aumenta la lipólisis en tejido adiposo, elevando los ácidos grasos libres y estimulando la síntesis hepática de VLDL (Grundy, 2016).
- Alteración de Lipoproteínas: Disminución de HDL-C funcional y aumento de LDL pequeñas y densas, más propensas a oxidarse y penetrar el endotelio (Giugliano et al., 2017).
- Inflamación Crónica: El estado inflamatorio del síndrome metabólico altera la expresión de receptores lipídicos y favorece la disfunción endotelial (Carvajal Carvajal, 2017).

- Microbiota Intestinal: Cambios en la composición microbiana pueden influir en el metabolismo lipídico a través de la producción de metabolitos como los ácidos biliares secundarios y los SCFA (Grundy, 2016).

### Consecuencias

- Aterosclerosis: La acumulación de LDL oxidadas en la íntima vascular promueve la formación de placas ateromatosas (Giugliano et al., 2017).

- Diabetes Tipo 2: La dislipidemia aterogénica contribuye a la progresión de la resistencia a la insulina y al deterioro de la función pancreática (Carvajal Carvajal, 2017).

- Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica (NAFLD): El exceso de triglicéridos favorece la acumulación de grasa en el hígado, exacerbando el riesgo metabólico (Grundy, 2016).

### Estudios Recientes

- Microbiota y Metabolismo Lipídico: Se ha demostrado que ciertas cepas probióticas pueden modular el perfil lipídico, reduciendo triglicéridos y LDL-C (Zheng et al., 2023).

- Epigenética y Dislipidemia: Modificaciones epigenéticas en genes reguladores del metabolismo lipídico se asocian con mayor susceptibilidad a dislipidemia en poblaciones con síndrome metabólico (Gao et al., 2021).

- Intervención Clínica: Cambios en el estilo de vida, como dieta mediterránea y ejercicio regular, han mostrado eficacia en la reversión parcial del perfil dislipidémico (Bautista-Pérez et al., 2024).

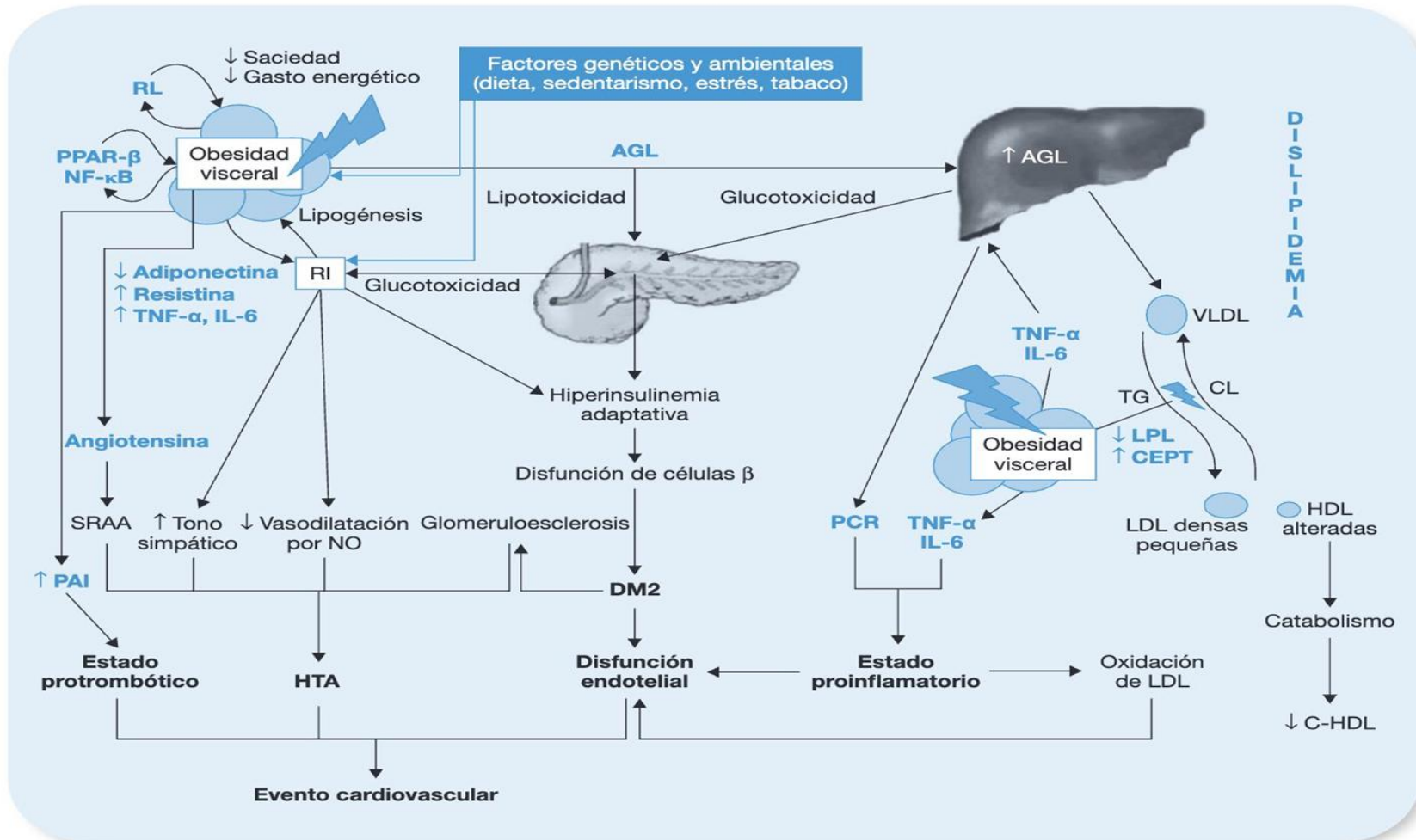
- Terapias Emergentes: Nuevos agentes hipolipemiantes como los inhibidores de PCSK9 y los agonistas de receptores PPAR muestran beneficios en pacientes con dislipidemia aterogénica (Sakai et al., 2023).

### 3.1.2. Fisiopatología del Síndrome Metabólico

La fisiopatología del SM implica una serie de alteraciones metabólicas interrelacionadas que se potencian mutuamente, lo que contribuye a la complejidad y al elevado riesgo de complicaciones en las personas afectadas. Entre los mecanismos involucrados se encuentran la RI, la dislipidemia, la HTA y los estados proinflamatorios y protrombóticos (Ellulu et al., 2017; Hernández-Camacho & Hernández-Camacho, 2017).

1. La RI es el eje central del SM. La RI se produce cuando las células del cuerpo no responden adecuadamente a la insulina, lo que lleva a niveles elevados de glucosa en sangre (Ellulu et al., 2017; Hernández-Camacho & Hernández-Camacho, 2017).
2. La Adiposidad Abdominal: El exceso de grasa abdominal libera ácidos grasos libres y citoquinas inflamatorias, que contribuyen a la RI y a un estado proinflamatorio (Miramontes et al., 2020; Rohm et al., 2022).
3. La Dislipidemia se caracteriza por niveles elevados de triglicéridos y bajos niveles de colesterol HDL. Esto se debe a la alteración en el metabolismo de los lípidos, influenciada por la RI (Hernández-Camacho & Hernández-Camacho, 2017; Miramontes et al., 2020).
4. La HTA: La RI y la adiposidad abdominal también están asociadas con un aumento de la presión arterial, debido a la activación del sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (Hernández-Camacho & Hernández-Camacho, 2017; Touyz et al., 2018).
5. Estado Proinflamatorio y Protrombótico: La inflamación crónica de bajo grado y la tendencia a la formación de coágulos son comunes en el SM, aumentando el riesgo de enfermedades cardiovasculares (Ellulu et al., 2017; Hernández-Camacho & Hernández-Camacho, 2017).

Figura 1: Fisiopatología del Síndrome Metabólico



Nota: tomado de Uribe Olivares, R. A. (Coord.). (2018). *Fisiopatología: La ciencia del porqué y el cómo*. Elsevier España.

Los mecanismos patogénicos del SM son complejos y aún no se comprenden totalmente, pero la inflamación sistémica, o inflamación crónica de bajo grado, es un factor común importante. El tejido adiposo, ahora reconocido como un órgano endocrino, juega un papel fundamental al experimentar hipertrofia e hiperplasia en respuesta al exceso de calorías. Un exceso de tejido adiposo visceral, característico del SM, puede causar trastornos metabólicos y alteraciones estructurales en el microambiente vascular y linfático, llevando a condiciones hipóxicas peligrosas para los adipocitos alejados de los vasos sanguíneos (Ambroselli et al., 2023).

La hipoxia y la lipotoxicidad de los adipocitos liberan ácidos grasos y otros sustratos que activan vías proinflamatorias en las células del tejido. Este proceso inflamatorio se produce en múltiples sitios del tejido adiposo visceral, propagándose sistémicamente y afectando órganos viscerales, especialmente aquellos sensibles a la insulina. La acumulación de lípidos en el músculo y el hígado predispone a la RI, que es crucial en la aparición, progresión y transición del SM a las ECV y la DT2. La RI en el tejido adiposo inhibe la lipólisis mediada por insulina, aumentando los ácidos grasos libres circulantes, que a su vez reducen aún más la acción de la insulina (Ambroselli et al., 2023).

En el músculo esquelético, estos ácidos grasos libres pueden inhibir la captación de glucosa dependiente de la insulina. La RI en el músculo esquelético y el hígado afecta el transporte de glucosa y la síntesis de glucógeno, lo que lleva a una mayor secreción de insulina por las células  $\beta$  para mantener la euglucemia y, eventualmente, desarrollar DT2. Además, el estrés oxidativo sistémico inducido por la obesidad y la RI activa cascadas de señalización que causan aterogénesis y fibrosis tisular (Ambroselli et al., 2023).

### 3.1.3. Rutas inflamatorias del SM

Las rutas inflamatorias desempeñan un papel clave en el desarrollo y progresión del SM, es importante destacar que estas rutas inflamatorias están interconectadas y se influyen mutuamente, lo que contribuye a la complejidad del SM (Ellulu et al., 2017; Peña-Montes et al., 2022).



En los últimos años, se han realizado varios estudios que han profundizado en las rutas inflamatorias del SM, destacando las siguientes:

1. Inflamación Crónica de Bajo Grado: La inflamación crónica de bajo grado es una característica central del SM. Se ha demostrado que los adipocitos (células grasas) en personas con obesidad liberan citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1 y resistina, que contribuyen a la RI y a la disfunción endotelial (Ellulu et al., 2017; Peña-Montes et al., 2022).

2. Papel de la Ferritina: se ha encontrado que niveles elevados de ferritina, un marcador de inflamación, están asociados con un mayor número de componentes del SM. Esto sugiere que la ferritina podría ser un marcador temprano útil del proceso inflamatorio subclínico crónico (Márquez, A., González, A., (2020); Peña-Montes et al., 2022).

3. Microbiota Intestinal: La composición de la microbiota intestinal también se ha relacionado con la inflamación y el SM. Alteraciones en la flora intestinal pueden desencadenar respuestas inflamatorias que contribuyen al desarrollo del SM (Cuevas Sierra et al., 2024; Peña-Montes et al., 2022).

4. Estrés Oxidativo: El estrés oxidativo, que resulta de un desequilibrio entre la producción de radicales libres y la capacidad antioxidante del cuerpo, puede dañar las células y tejidos, exacerbando la inflamación y contribuyendo al SM. La disfunción mitocondrial en el tejido adiposo y otros órganos contribuye a la producción de especies reactivas de oxígeno y la inflamación (Panic et al., 2022; Peña-Montes et al., 2022).

5. Interacción entre Inflamación y Metabolismo: La inflamación puede afectar el metabolismo de los lípidos y los carbohidratos, lo que a su vez puede agravar la inflamación, creando un ciclo vicioso que contribuye al SM (Kawai et al., 2021; Peña-Montes et al., 2022).

6. Activación del sistema inmunitario innato: La obesidad visceral activa el sistema inmunitario innato, lo que lleva a la producción de citoquinas proinflamatorias (Kawai et al., 2021; Peña-Montes et al., 2022).

7. Activación de la vía de señalización del Factor nuclear kappa B (NF-κB): La activación de la proteína NF-κB promueve la expresión de genes proinflamatorios (Peña-Montes et al., 2022; Wu & Ballantyne, 2020).

8. Producción de eicosanoides proinflamatorios: La liberación de ácidos grasos desde el tejido adiposo conduce a la producción de eicosanoides proinflamatorios (Kamada et al., 2020; Peña-Montes et al., 2022).

9. Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona: La activación de este sistema promueve la inflamación y la fibrosis en órganos como el riñón y el corazón (Bautista-Pérez et al., 2024; Peña-Montes et al., 2022).

#### 3.1.4. Comorbilidades y complicaciones del síndrome metabólico

Como se mencionó el SM agrupa una serie de condiciones que aumentan el riesgo de ECV promoviendo el desarrollo de la aterosclerosis, así como el riesgo de nefropatía crónica y DT2.

El riesgo cardiovascular en individuos con SM está asociado principalmente con un estado proinflamatorio, a menudo vinculado con niveles elevados de glucosa plasmática. La DT2 surge frecuentemente en el contexto del SM y es un factor de riesgo importante para enfermedades cardiovasculares, renales y ceguera. La DT2 suele ser precedida por un estado de metabolismo de glucosa deteriorado, donde los niveles de glucosa en sangre o hemoglobina glucosilada (HbA1c) no cumplen los criterios diagnósticos de diabetes, pero están por encima del rango normal. Este estado, conocido como "prediabetes", conlleva un mayor riesgo de DT2 y ECV, y requiere atención, control cuidadoso y cambios en el estilo de vida (Ambroselli et al., 2023).

La obesidad central es un prerrequisito del SM y es un factor de riesgo para varias enfermedades metabólicas, como dislipidemia, DT2, HTA y EHGNA. También está relacionada con complicaciones como apnea obstructiva del sueño, trastornos articulares

y un mayor riesgo de cáncer. La distribución del tejido adiposo es relevante para las comorbilidades relacionadas con la obesidad. La obesidad visceral, caracterizada por la acumulación de grasa en depósitos intraabdominales y otros, se asocia con RI, inflamación y secreción de citocinas proinflamatorias (Ambroselli et al., 2023).

La HTA es otro factor de riesgo crítico para ECV y es más frecuente en personas con obesidad visceral. Es la causa más común y prevenible de ECV y la principal causa de muerte prematura a nivel mundial. La dislipidemia también es responsable de una morbilidad y mortalidad significativas. El SM puede complicarse con otros trastornos, como la EHGNA, trastorno depresivo mayor, infertilidad masculina, síndrome de ovario poliquístico, deterioro cognitivo y sarcopenia (Ambroselli et al., 2023).

Además, la infección por SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) ha demostrado que los trastornos metabólicos preexistentes son factores de riesgo para formas graves de COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) y otras enfermedades infecciosas. La inflamación crónica inducida por el SM puede predisponer a la tormenta de citocinas en COVID-19. Los pacientes con obesidad son más propensos a desarrollar infecciones y complicaciones clínicas graves debido a una alteración de las respuestas inmunitarias (Ambroselli et al., 2023).

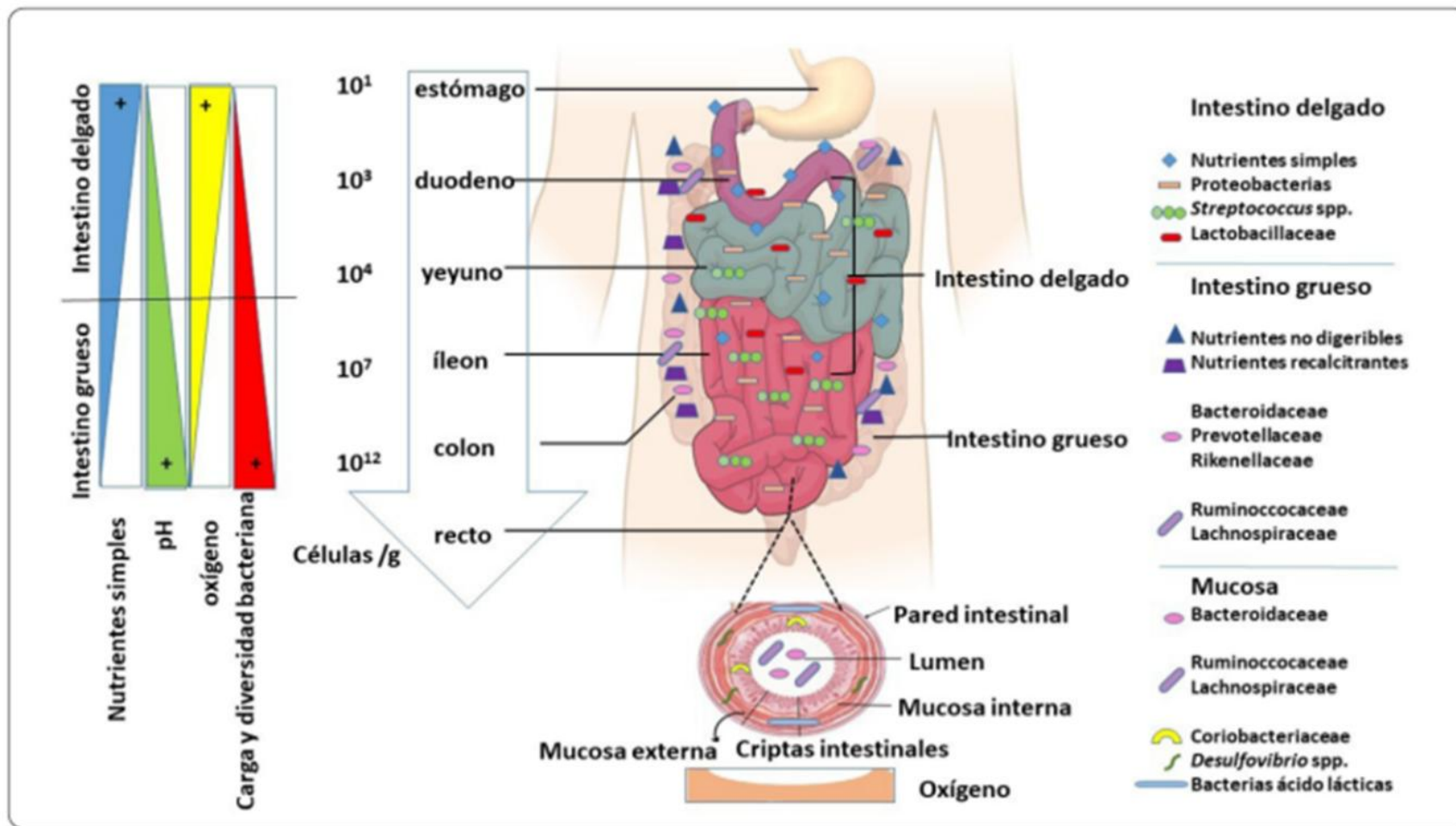
### 3.2. Microbiota

La microbiota es un conjunto de microorganismos compuesto por bacterias, virus, protozoos y hongos que viven en las mucosas del organismo humano, tales como, la cavidad bucal, el aparato gastrointestinal, la piel, el aparato respiratorio, las vías urinarias y los genitales. La mayoría de la microbiota reside en el tubo gastrointestinal, al nacer, el contacto con la madre y el medio ambiente transfieren bacterias principalmente al intestino, y durante toda la vida del individuo, a las demás partes del cuerpo humano antes mencionadas (Crocì et al., 2021; Gil, 2017).

Los microorganismos forman ecosistemas diversos y complejos a medida que aumentan en número y diversidad. Como se señaló previamente, el aparato intestinal, por ser un lugar rico en nutrientes, es donde mayormente se forman estas comunidades de microorganismos (Crocì et al., 2021; Gil, 2017).

La microbiota intestinal está compuesta por hasta 100 billones de microorganismos y alrededor de 5,000 especies diferentes, incluyendo bacterias, arqueas, hongos, protozoos y virus, que residen en la barrera intestinal. Estos microbios son diez veces más numerosos que las células del cuerpo humano y contienen al menos 150 veces más genes que el genoma humano. Una microbiota intestinal saludable se caracteriza por altos niveles de diversidad, plasticidad, equilibrio dinámico y redundancia de vías metabólicas. Esta diversidad microbiana y genética está principalmente representada por bacterias de cuatro filos: Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria y Actinobacteria (Luzzi et al., 2024).

Figura 2: Microorganismos predominantes en el intestino humano y sus condiciones óptimas de crecimiento



Nota: Tomado de (Peña-Montes et al., 2022)

La compleja comunidad microbiana no permanece constante a lo largo del tiempo, la cantidad y variedad de las bacterias, se verá modificada por factores internos y externos del individuo, y sus efectos pueden ser benéficos o perjudiciales para la salud del hospedador (Gil, 2017). Las Investigaciones recientes muestran que el 80-90% de los filotipos de bacterias del intestino humano son miembros de dos filos:

Cuadro 4: Filos y géneros bacterianos predominantes en la microbiota intestinal en humanos

Firmicutes (65%)	Bacteroidetes (23%)	Actinobacterias (5%)	Proteobacterias
Grampositivos	Gramnegativos	Gramnegativos	Gramnegativos
Clostridium Enterococcus Lactobacillus Ruminococcus	Bacteroides Prevotella	Bifidobacteria	Helicobacter Escherichia

Fuente: (Fontané et al., 2018)

La influencia de la microbiota intestinal en la fisiología y patología humana ha sido objeto de estudio en diversas investigaciones. Estos estudios han demostrado que la microbiota intestinal desempeña funciones protectoras, estructurales y metabólicas (Gil, 2017).

Entre los roles claves de la microbiota intestinal se encuentra el control de la proliferación y diferenciación de las células epiteliales del intestino. Además, la microbiota modula la maduración y actividad de la respuesta inmunitaria, tanto innata como adaptativa. En este sentido, la microbiota representa la primera línea de defensa del hospedador, ya que debe discernir entre microorganismos beneficiosos y patógenos, activando el sistema inmunológico contra estos últimos. Esta capacidad de discriminación es crucial para mantener la homeostasis intestinal y prevenir infecciones (Gil, 2017).

En cuanto a la actividad metabólica, la microbiota intestinal desempeña un papel crucial a través de la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Estos AGCC influyen positivamente en la diferenciación y proliferación de las células del epitelio intestinal, mediando la recolección de energía y sustratos absorbibles para la nutrición del huésped. Al mismo tiempo, proporcionan energía y nutrientes para el crecimiento y la proliferación microbiana. Además, la microbiota regula la producción de vitaminas esenciales, como la vitamina K y del complejo B, incluidas la biotina, el ácido fólico y la vitamina B12. Asimismo, juega un papel fundamental en la fermentación de componentes alimentarios no digeribles por el huésped, contribuyendo a la salud y el equilibrio del ecosistema intestinal. (Festi et al., 2014; Fontané et al., 2018; Gil, 2017).

### 3.3. Probióticos

El término "probiótico" proviene del griego y significa "para la vida", refiriéndose a sustancias u organismos que mejoran la salud del huésped. Lilly y Stillwell lo utilizaron por primera vez para describir cómo ciertas sustancias producidas por microorganismos pueden estimular el crecimiento de otros microorganismos. (Egea et al., 2023).



Con el tiempo, se han realizado varios estudios para precisar el concepto y características de los probióticos. En 2001, la OMS y la FAO (Food and Agriculture Organization) definieron los probióticos como "microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped". En 2014, la ISAPP (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics) revisó la definición a "microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren un efecto beneficioso para la salud del huésped". (Egea et al., 2023).

Los microorganismos más utilizados son las bacterias acidolácticas de los géneros *Lactobacillus* y *Streptococcus*, las *bifidobacterias* y las levaduras del género *Saccharomyces* (Gil, 2017). Se utilizan en alimentos, especialmente en productos lácteos fermentados (yogur y kéfir) o en preparaciones farmacéuticas (Gil, 2017).

Los probióticos tienen varios beneficios, como mejorar el valor nutricional de los alimentos, reducir el colesterol sérico, y fortalecer el sistema inmunológico al actuar sobre la inmunidad innata y adaptativa. También ayudan a prevenir infecciones intestinales, reducir la diarrea asociada a antibióticos, disminuir los síntomas de intolerancia a la lactosa, reducir el riesgo de cáncer de colon, y mejorar la digestión de la gliadina en pacientes con enfermedad celíaca. Estos efectos dependen de las cepas, dosis y duración de la administración, así como de factores extrínsecos como una dieta saludable y actividad física. (Egea et al., 2023).

Los probióticos mejoran las barreras químicas y biológicas del tracto intestinal, regulando el equilibrio de la microbiota, estimulando la expresión de glicoproteínas mucosas, y aumentando la integridad de las células epiteliales intestinales. Esto fortalece la barrera mecánica del tracto intestinal y previene la translocación de bacterias y endotoxinas. (Egea et al., 2023).

Se utilizan con fines terapéuticos, ya que mantener la homeostasis de la microbiota intestinal es crucial para proteger el organismo de enfermedades e

infecciones. Los microorganismos intestinales poseen enzimas que les permiten aprovechar los nutrientes ingeridos para producir metabolitos que afectan el metabolismo y la salud del huésped. (Egea et al., 2023).

Para que los probióticos sean efectivos, deben superar las barreras del tracto gastrointestinal, como el ácido gástrico, enzimas digestivas y ácidos biliares. Esto se logra mediante la administración de un número adecuado de microorganismos, asegurando su resistencia a la acidez gástrica y la toxicidad biliar, y su capacidad para colonizar temporalmente el tracto gastrointestinal, inhibir patógenos y estimular el sistema inmunológico. (Egea et al., 2023).

Los probióticos tienen varios efectos bioquímicos beneficiosos en el cuerpo, incluyendo:

1. **Modulación del Sistema Inmunológico:** Los probióticos, como las cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, pueden modular la respuesta inmunológica, aumentando la producción de anticuerpos y mejorando la función de las células inmunitarias (Liu et al., 2022; Mazziotta et al., 2023).
2. **Competencia con Patógenos:** Los probióticos compiten con microorganismos patógenos por nutrientes y sitios de adhesión en el intestino, lo que ayuda a prevenir infecciones (Khan et al., 2021; Mukherjee et al., 2018).
3. **Producción de Sustancias Antimicrobianas:** Algunos probióticos producen sustancias antimicrobianas como bacteriocinas y ácidos orgánicos, que inhiben el crecimiento de patógenos (Khan et al., 2021; Mukherjee et al., 2018).
4. **Mejora de la Integridad de la Barrera Intestinal:** Los probióticos pueden fortalecer la barrera intestinal, reduciendo la permeabilidad intestinal y previniendo la translocación de bacterias y toxinas (Liu et al., 2022; Zheng et al., 2023).
5. **Producción de vitaminas:** Los probióticos pueden producir vitaminas como la vitamina K y la biotina (Bedani et al., 2024; Uebanso et al., 2020).

6. Fermentación de carbohidratos: Los probióticos fermentan carbohidratos no digeridos, produciendo ácidos grasos de cadena corta (Dalile et al., 2019; Facchin et al., 2024).

7. Producción de ácidos grasos de cadena corta: Los probióticos producen ácidos grasos de cadena corta, como el butirato, propionato y acetato, que tienen efectos antiinflamatorios y antioxidantes (Dalile et al., 2019; Facchin et al., 2024).

8. Modulación del pH intestinal: Los probióticos pueden modular el pH intestinal, creando un ambiente menos ácido y más favorable para la absorción de nutrientes (Kumar et al., 2018).

9. Producción de enzimas: Los probióticos pueden producir enzimas que ayudan a la digestión de proteínas, carbohidratos y grasas (Mazziotta et al., 2023).

10. Producción de antioxidantes: Los probióticos pueden producir antioxidantes que ayudan a proteger contra el estrés oxidativo (Ballesteros-Pomar & Arnaiz, 2018; Y. Wang et al., 2017).

11. Mejora de la absorción de minerales: Los probióticos pueden mejorar la absorción de minerales como el calcio, el hierro y el zinc (Ballesteros-Pomar & Arnaiz, 2018; Varvara & Vodnar, 2024).

12. Producción de neurotransmisores: Los probióticos pueden producir neurotransmisores como la serotonina y la dopamina, que influyen en el estado de ánimo y la función cognitiva (Ballesteros-Pomar & Arnaiz, 2018; Dalile et al., 2019).

Los probióticos tienen efectos beneficiosos en los procesos inflamatorios, en seguida se destacan los más importantes:

1. Reducción de la producción de citoquinas proinflamatorias: Los probióticos pueden disminuir la producción de citoquinas proinflamatorias, como TNF-alfa e IL-6 (Ellulu et al., 2017; Mazziotta et al., 2023).

2. Aumento de la producción de citoquinas antiinflamatorias: Los probióticos pueden aumentar la producción de citoquinas antiinflamatorias, como Interleucina 10 (IL-10) e Interleucina 22 (IL-22) ((Liu et al., 2022).

3. Inhibición de la activación de células inmunitarias: Los probióticos pueden inhibir la activación de células inmunitarias, como los macrófagos y los linfocitos ((Mazziotta et al., 2023).

4. Reducción de la expresión de moléculas de adhesión: Los probióticos pueden reducir la expresión de moléculas de adhesión, que participan en la migración de células inmunitarias a los sitios de inflamación (Y. Wang et al., 2017).

5. Producción de antioxidantes: Los probióticos pueden producir antioxidantes que reducen el estrés oxidativo y la inflamación (Mazziotta et al., 2023).

6. Mejora de la barrera intestinal: Los probióticos pueden mejorar la integridad de la barrera intestinal, reduciendo la permeabilidad y la entrada de toxinas y patógenos (Liu et al., 2022; Y. Wang et al., 2017).

7. Modulación del eje intestino-cerebro: Los probióticos pueden influir en la comunicación entre el intestino y el cerebro, reduciendo la producción de neurotransmisores proinflamatorios(Dalile et al., 2019; Dinan & Cryan, 2017).

8. Reducción de la inflamación crónica: Los probióticos pueden reducir la inflamación crónica en enfermedades como la artritis, la enfermedad inflamatoria intestinal y la enfermedad cardiovascular (Liu et al., 2022; Mazziotta et al., 2023).

Es importante destacar que los efectos bioquímicos de los probióticos pueden variar dependiendo de la cepa y la dosis específica.

### 3.4. Prebióticos

El termino prebióticos fue introducido por Gibson y Roberfroid, definiéndolos como ingredientes no digeribles de los alimentos que tienen un efecto benéfico en el hospedador por una estimulación selectiva del crecimiento y/o por la actividad de una bacteria o un limitado grupo de bacterias en el colon<sup>2</sup>. Son hidratos de carbono de cadena corta que pueden ser fermentados en el tubo gastrointestinal y estimulan el crecimiento de bifidobacterias u otras bacterias potencialmente benéficas (Gil, 2017).

Para ser considerado como prebiótico, este compuesto no debe ser hidrolizado ni absorbido en la porción superior del tubo gastrointestinal y debe llegar mayormente intacto al colon; entre los más utilizados se encuentran los fructanos (fructooligosacáridos e inulina) y los galactanos (galactomanano u otros galactooligosacáridos), también forman parte de este grupo de compuestos la lactulosa, maltooligosacáridos, ciclodextrinas, lactosacarosa, la oligofructosa, oligosacáridos de leche humana (HMO), almidón resistente, pectina, arabinoxilano, granos enteros (no refinados), varias fibras dietéticas, y moléculas como ácidos grasos, aminoácidos, y fitoquímicos (curcumina, resveratrol, extractos ricos en polifenoles (Fontané et al., 2018; Gil, 2017; Peña-Montes et al., 2022).

La mayoría de los prebióticos son carbohidratos presentes en la dieta humana y animal, principalmente en las frutas, verduras, cereales y otras plantas comestibles como tomates, alcachofas, plátanos, espárragos, bayas, ajo, cebollas, achicoria, vegetales verdes, legumbres, avena, la linaza, la cebada y el trigo (Fontané et al., 2018; Peña-Montes et al., 2022).

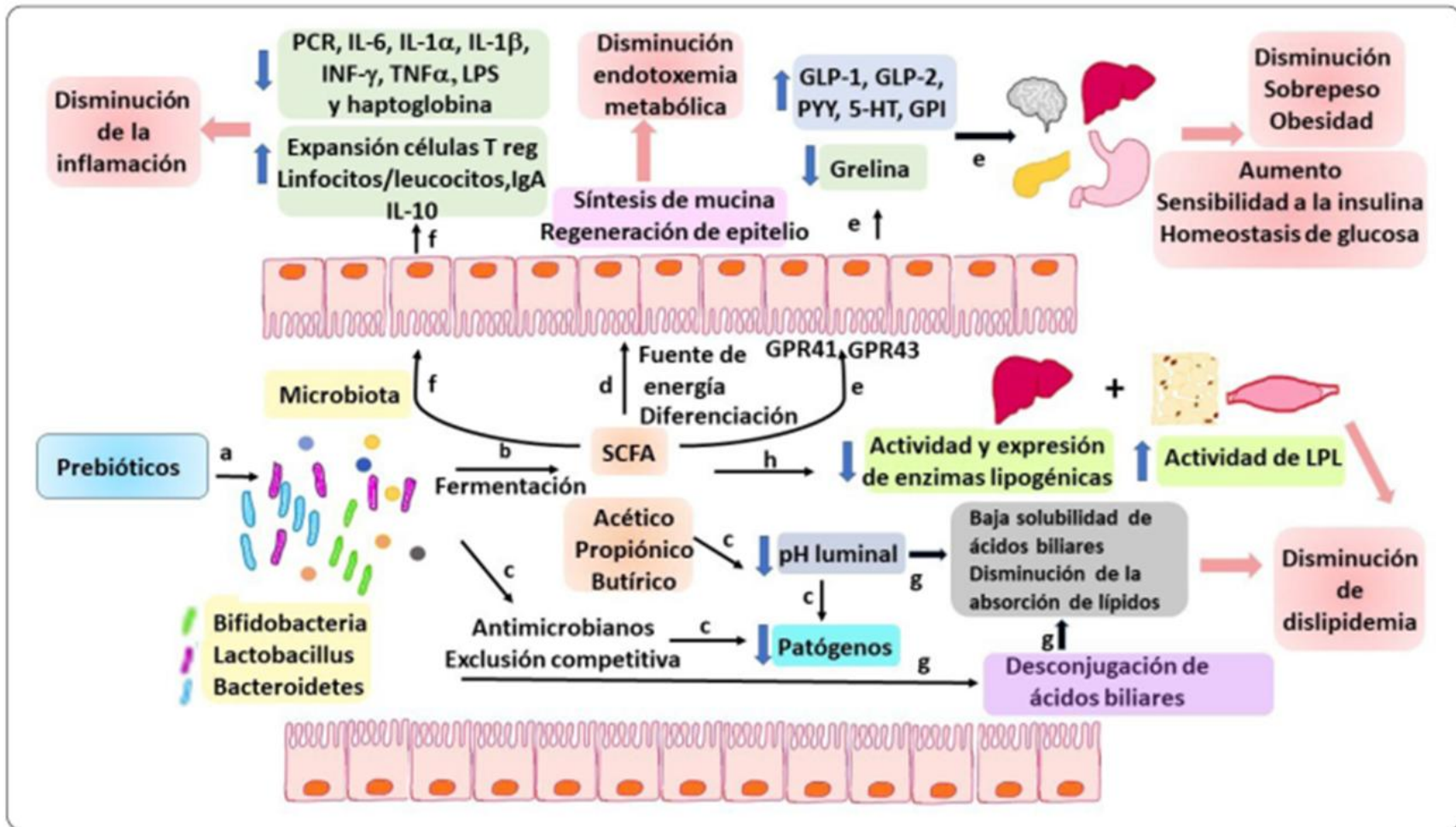
Los prebióticos tienen efectos bioquímicos significativos en el cuerpo humano, especialmente en la salud intestinal y el sistema inmunológico a continuación se presenta un resumen de sus efectos clave (Ballesteros-Pomar & Arnaiz, 2018; Davani-Davari et al., 2019; Gibson et al., 2017):

1. Estimulación del Crecimiento de Bacterias Beneficiosas: Los prebióticos, como la inulina y los fructooligosacáridos (FOS), son fibras no digeribles que sirven de alimento para las bacterias beneficiosas en el intestino. Esto promueve el crecimiento de bacterias como las bifidobacterias y los lactobacilos (Ballesteros-Pomar & Arnaiz, 2018; Davani-Davari et al., 2019; Gibson et al., 2017).
2. Producción de AGCC: La fermentación de prebióticos por la microbiota intestinal produce AGCC como el butirato, propionato y acetato. Estos ácidos grasos tienen efectos

antiinflamatorios y mejoran la salud de la mucosa intestinal (Ballesteros-Pomar & Arnaiz, 2018; Facchin et al., 2024).

3. Mejora de la Absorción de Minerales: Los prebióticos pueden mejorar la absorción de minerales como el calcio y el magnesio en el intestino, lo que contribuye a la salud ósea (Ballesteros-Pomar & Arnaiz, 2018; Varvara & Vodnar, 2024).

Figura 3: Mecanismos de acción de los prebióticos



Nota: tomado de (Peña-Montes et al., 2022)

### 3.5. Simbióticos

Los simbióticos son mezclas de prebióticos y probióticos. Pueden ser preparaciones alimentarias o farmacéuticas que contienen una o más especies de probióticos junto con ingredientes prebióticos. La combinación de ambos, microorganismos (probióticos) y fibra (prebiótico), puede tener efectos acumulables o sinérgicos en beneficio del hospedador (Gibson et al., 2017).

Para que un producto sea considerado simbiótico, debe demostrar que posee un efecto beneficioso superior al que se obtiene al sumar los efectos producidos por separado de cada uno de sus componentes (Gibson et al., 2017; Gil, 2017).

El potencial beneficio de los prebióticos se puede combinar con el de los probióticos para potenciar sus efectos y facilitar su adaptación y crecimiento en entornos intestinales complejos (Davani-Davari et al., 2019). Estudios realizados en pacientes con SM han mostrado resultados positivos al emplear simbióticos, como se demostró en el estudio de Kassaian y colegas. Otros estudios adicionales han confirmado estos resultados (Araujo et al., 2022; Cicero et al., 2021; Kassaian et al., 2019; Rabiei et al., 2019)

En uno de estos estudios, se evaluaron cápsulas simbióticas que contenían *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *B. longum*, *Bifidobacterium breve* y *Streptococcus thermophiles*, junto con el prebiótico fructooligosacárido de cadena corta, en pacientes con SM. El tratamiento simbiótico redujo significativamente la glucemia en ayunas comparado con el placebo, aunque no se observaron diferencias en otros factores metabólicos como niveles de insulina, resistencia a la insulina, función beta pancreática y la relación insulina/glucagón (Araujo et al., 2022; Kassaian et al., 2019)

Otro estudio involucró a 38 pacientes con SM que recibieron suplementos de cápsulas simbióticas con siete cepas de bacterias beneficiosas (*L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *B. longum*, *B. breve* y *S. thermophilus*) junto con fructooligosacárido o placebo. Se mejoró la eficacia de la terapia dietética y la gestión de la resistencia a la insulina, aunque no hubo diferencias significativas en los niveles de



Lipoproteínas de baja densidad (LDL), circunferencia de cintura (CC), IMC, metabolismo e ingesta de energía entre los grupos (Araujo et al., 2022).

Rabiei y colegas reportaron diferencias más notables al probar siete cepas probióticas junto con fructooligosacárido en pacientes con SM. El tratamiento simbiótico mejoró el IMC, glucemia en ayunas, RI, función beta pancreática, niveles de glucagón y PYY. Además, se observó una tendencia significativa de pérdida de peso en el grupo simbiótico (Araujo et al., 2022; Rabiei et al., 2019)

Cicero y colegas evaluaron una fórmula simbiótica compuesta por *L. plantarum* PBS067, *L. acidophilus* PBS066 y *L. reuteri* PBS072 con prebióticos en pacientes mayores con SM (65-80 años). Los pacientes que recibieron simbióticos mostraron mejoras en la CC, insulina en ayunas, presión arterial, colesterol total (CT), Lipoproteínas de alta densidad (HDL), Colesterol que no pertenece a HDL (no-HDL), triglicéridos (TGC), LDL, proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR) y TNF- $\alpha$ . En comparación con el placebo, también mejoraron el índice de adiposidad visceral y los TGC. La calidad de vida de los pacientes tratados con simbióticos también aumentó, según el cuestionario EQ-5D (Araujo et al., 2022; Cicero et al., 2021)

## IV. Antecedentes.

### 4.1. Microbiota y Síndrome Metabólico

A lo largo de la vida de un individuo, la microbiota experimenta cambios debido a diversos factores. Uno de los rasgos más destacados de la microbiota es su notable capacidad de adaptación ante agentes perturbadores o situaciones adversas. Cuando la alteración es lo suficientemente intensa como para generar cambios en la composición, distribución o funciones metabólicas, se habla de un estado llamado disbiosis. Sin embargo, una vez que cesa la alteración, la microbiota recupera su estado inicial o eubiosis, que es considerado el estado ‘normal’ y equilibrado. En resumen, la microbiota intestinal es dinámica y resiliente, adaptándose constantemente a las circunstancias para mantener la salud (del Campo-Moreno et al., 2018; Sebastián Domingo et al., 2018).

La composición y la cantidad de alimentos ingeridos determina que microbios dominan la mucosa y la luz intestinal y sus metabolitos dan forma a los procesos de enfermedad, el principal responsable de este cambio es el aumento de la ingesta de grasas (especialmente ácidos grasos saturados) y de azúcares simples, así como, la reducción de carbohidratos de origen vegetal, el consumo de alimentos procesados con un amplio uso de conservantes antimicrobianos y el abuso de antibióticos(Correa et al., 2019).

Se ha demostrado que una dieta rica en grasas y azúcares altera el funcionamiento del ecosistema intestinal a nivel de filo, género y/o especie, desencadenando alteraciones en las vías metabólicas y en la inducción de la cascada de señales proinflamatorias, manifestándose en los componentes del SM (Crocì et al., 2021).

La investigación científica ha avanzado significativamente en el conocimiento de la microbiota, su composición y sus interacciones funcionales con el hospedador. Estudios sobre la función de la microbiota han permitido comprender su papel en el mantenimiento

de la homeostasis humana y en el desarrollo de enfermedades, como el SM. Entre los estudios destacados se encuentran el European Metagenomics of the Human Intestinal Tract (MetaHIT), financiado por la Unión Europea, y el Human Microbiome Project (HMP), financiado por el National Institute of Health de Estados Unidos (Davani-Davari et al., 2019; Gil, 2017; Sebastián Domingo et al., 2018).

En estudios experimentales en animales y observacionales en humanos, se ha observado que la composición de la microbiota intestinal varía entre personas con obesidad y sin obesidad, así como entre personas con diabetes y sin diabetes. Además, se han identificado diferencias en la microbiota en condiciones como esteatosis hepática, enfermedades cardiovasculares y renales en comparación con individuos sanos. (Valdes et al., 2018)

La comunidad científica reconoce que la microbiota intestinal desempeña un papel fundamental en la regulación de la homeostasis metabólica. Estudios recientes han destacado la necesidad de analizar cómo la microbiota influye en la patogénesis del SM, dada la fuerte correlación entre ambos. Aunque aún no se ha determinado un perfil específico de microorganismos en pacientes con SM, es probable que estos individuos presenten una composición microbiana alterada (disbiosis) en comparación con las personas sanas. Esta disbiosis, que incluye diversos metabolitos bacterianos, puede influir en la regulación de la inflamación, la respuesta inmunitaria y la homeostasis metabólica. El reconocimiento del impacto del microbioma en el metabolismo es relativamente reciente y aún no se ha comprendido por completo. Las posibles explicaciones para esta regulación podrían incluir la modulación por parte del microbioma de la absorción de lípidos epiteliales, la gluconeogénesis hepática, el ritmo circadiano del huésped y la señalización de la insulina, entre otros mecanismos. Comprender estas interacciones es crucial para desarrollar intervenciones terapéuticas efectivas y personalizadas (Araujo et al., 2022; Valdes et al., 2018).

En cuanto al perfil de la microbiota, el estudio HELIUS, que es un análisis poblacional multiétnico, encontró una mayor presencia de Enterobacteriaceae y una menor cantidad de Peptostreptococcaceae en pacientes con SM. Además, se identificó un aumento en Enterobacteriaceae, así como en *Turicibacter* sp., *Clostridium coccoides*, *Clostridium leptum*, y una disminución en *Butyricoccus* sp., *Akkermansia muciniphila* y *Faecalibacterium prausnitzii* en pacientes rumanos con SM (Pircalabioru et al., 2022). De manera similar, Qin y sus colaboradores reportaron cambios en la microbiota de pacientes con SM, específicamente una reducción en la abundancia de *Alistipes onderdonkii*, *Clostridium asparagiforme*, *Clostridium citroniae*, *Clostridium scindens*, *Roseburia intestinalis* y *Bacteroides thetaiotaomicron*. Walker y su equipo realizaron un análisis poblacional transversal que mostró que, de las 8 unidades taxonómicas operativas (OTU) asociadas con la diabetes, 3 OTU (pertenecientes a Ruminococcaceae, Clostridiales y Lachnospiraceae) también se asociaron significativamente con el riesgo de SM y enfermedad cardiovascular. Estos hallazgos sugieren que la microbiota podría mediar mecanismos que contribuyen a los fenotipos cardiometabólicos a través de mecanismos comunes (Araujo et al., 2022; Qin et al., 2021; Walker et al., 2021).

Varios estudios indican que restaurar la composición y diversidad de la microbiota intestinal podría contrarrestar la obesidad y los trastornos metabólicos asociados. Una forma para lograr esto es mediante el uso de prebióticos y probióticos (Correa et al., 2019; Valdes et al., 2018).

#### 4.2. Probióticos, Prebióticos y Síndrome Metabólico

Los cambios en la composición y/o actividad de la microbiota intestinal por la administración de nutrientes con propiedades prebióticas y probióticos puede modular la expresión de genes y el metabolismo del huésped (a múltiples niveles como en el tejido adiposo, muscular, hepático, e incluso modulación de la saciedad), con lo que influiría en los trastornos metabólicos relacionados con el SM, como la RI, la HG, la inflamación, la dislipidemia o EHGNA (Dalile et al., 2019; Valdes et al., 2018).

Actualmente existe una amplia bibliografía sobre los efectos benéficos de los probióticos que incluyen una mejor función de la barrera intestinal, una mayor adherencia competitiva a la mucosa y al epitelio intestinal, la restauración del equilibrio de la microbiota gastrointestinal inhibiendo el crecimiento de bacterias entéricas patógenas y la reducción de la producción de toxinas patógenas, disminuye los efectos negativos relacionados con el consumo de dietas altas en grasas y carbohidratos simples regulando los niveles de glucosa y los perfiles de lípidos en sangre, y la regulación del sistema inmunológico linfático asociado al intestino (disminución de la inflamación) (Crocì et al., 2021; Rivero-García & Monroy-Torres, 2022).

La investigación actual se dirige a formar sinergias y potenciar los efectos benéficos de la combinación de tipo de bacteria y su compuesto prebiótico específico que favorece la modulación nutricional de la microbiota intestinal. También algunos estudios han propuesto que los prebióticos y probióticos podrían contrarrestar las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad y a la diabetes, como la resistencia a la insulina, la hiperglucemia, la inflamación, la dislipidemia o la esteatosis hepática. No obstante, estas hipótesis deben ser confirmadas en humanos en ensayos controlados bien diseñados, hasta ahora la información proporcionada es todavía muy general y de escasa relevancia para la práctica clínica (Araujo et al., 2022; Gibson et al., 2017).

Los probióticos, especialmente aquellos pertenecientes a los grupos de lactobacilos y bifidobacterias, han sido extensamente estudiados por su capacidad para intervenir en la biodiversidad intestinal disbiótica. Una proporción adecuada de Bacteroidetes/Firmicutes es crucial para el equilibrio intestinal, y diversos probióticos han demostrado ser efectivos en la modulación y normalización de esta proporción en modelos murinos, además de influir en la abundancia de Proteobacteria (Araujo et al., 2022; Plaza-Díaz et al., 2019).

Bacterias intestinales específicas, como *Bilophila wadsworthia*, pueden tener un impacto negativo en el metabolismo del huésped, especialmente en pacientes con dietas ricas en grasas. Este impacto está relacionado, tanto directa como indirectamente, con mecanismos de inflamación. Estudios recientes han demostrado que el probiótico *Lactobacillus rhamnosus* CNCM I-3690 puede reducir el deterioro inmunológico y metabólico inducido por *B. wadsworthia* al limitar su proliferación en el intestino, disminuir la inflamación y fortalecer la barrera intestinal. (Araujo et al., 2022; Natividad et al., 2018).

La administración de múltiples probióticos ha mostrado ser efectiva en el aumento de bacterias antiinflamatorias, como *Prevotella*, en modelos murinos de carcinoma hepatocelular. Esta administración no solo modifica la comunidad bacteriana hacia un predominio de *Bacteroidetes*, *Prevotella* y *Oscillibacter*, sino que también promueve la señalización de IL-10 e inhibe la secreción de células T auxiliares proinflamatorias del intestino al hígado. Además, se ha observado un aumento en los metabolitos antiinflamatorios, como el propionato (Araujo et al., 2022; Valdes et al., 2018).

## V. Planteamiento del Problema

La microbiota intestinal juega un papel crucial en la salud y la enfermedad humana, estando involucrada en la fisiología y la inmunidad del huésped. Mantener la homeostasis de la microbiota intestinal es esencial para una salud óptima, ya que la disbiosis puede provocar una mayor permeabilidad de la barrera intestinal y una inflamación crónica, facilitando el desarrollo de diversas enfermedades relacionadas con la microbiota, como la obesidad, la DT2, el SM, enfermedades hepáticas y alteraciones del sistema nervioso (Luzzi et al., 2024).

En el contexto de la homeostasis microbiana, la disbiosis se define como una pérdida del equilibrio de la microbiota intestinal. Esta alteración puede manifestarse a través de cambios cuantitativos o cualitativos en la composición de los microorganismos, modificaciones en su funcionamiento o actividades metabólicas, o variaciones en su distribución espacial. Dicho desequilibrio, que puede ser inducido por factores genéticos o ambientales, ha sido asociado con el desarrollo de diversas patologías (Egea et al., 2023; Sebastián Domingo et al., 2018).

La evidencia clínica y experimental disponible sugiere que la disbiosis es un factor patogénico potencial para el desarrollo del SM. La expresión general de sus efectos perjudiciales parece estar influenciada por interacciones complejas que involucran la dieta, el estilo de vida, factores ambientales, como terapias con antibióticos, predisposición genética, así como una compleja interacción entre los microbios intestinales y el sistema inmunológico del huésped (Araujo et al., 2022; Pircalabioru et al., 2022; Valdes et al., 2018).

Diversos estudios han demostrado que las cepas probióticas, en particular las de los géneros de bacterias *Lactobacillus* y *Bifidobacterias*, así como los prebióticos, ejercen múltiples efectos beneficiosos en sujetos afectados por el SM. De hecho, parecen promover la pérdida de peso y la reducción de la adiposidad visceral, mejorar la tolerancia

a la glucosa y modular la inflamación intestinal de bajo grado (Plaza-Díaz et al., 2019; Rivero-García & Monroy-Torres, 2022).

Si en una situación de disbiosis como se presenta en el SM, los probióticos y prebióticos por separado ejercen un efecto restaurador de la homeostasis de la microbiota; resulta factible que los simbióticos (la mezcla de prebióticos y probióticos) puedan generar un efecto beneficioso superior al que se obtiene de sumar los producidos por separado de cada uno de sus componentes (Araujo et al., 2022; Davani-Davari et al., 2019; Gibson et al., 2017).



## VI. Objetivos.

### 6.1. Objetivo General

Analizar la evidencia científica sobre los efectos de los probióticos, prebióticos y simbióticos en el manejo clínico del SM para evaluar su impacto en la regulación de la disbiosis intestinal para identificar su potencial como complemento terapéutico, a través de una revisión sistemática cualitativa.

### 6.2. Objetivos Específicos

1. Describir cómo los efectos potenciadores de los probióticos y prebióticos, así como la mezcla de ambos (simbióticos) generan un efecto beneficioso superior al huésped en el tratamiento y manejo clínico del SM.
2. Conocer en que combinación de cepas y dosis de ambos componentes, probióticos y prebióticos, puede tener efectos potenciales, acumulables o sinérgicos en beneficio del hospedador para el tratamiento y manejo clínico del SM.

## VII. Material y Métodos.

### 7.1. Tipo de Estudio

#### Revisión sistemática cualitativa

1. Se realizó una búsqueda en las bases de datos: Pubmed, LILACS, Cochrane, Scielo sobre la evidencia científica actualizada de los efectos benéficos de los prebióticos, probióticos y simbióticos en el tratamiento del SM.
2. Para identificar, seleccionar, evaluar y sintetizar los estudios encontrados se empleó la estrategia PRISMA por sus siglas en inglés (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses).
3. Se analizó la evidencia actual sobre los efectos de los probióticos, prebióticos y simbióticos en el tratamiento y manejo clínico del SM con la finalidad de reconocer su utilidad clínica como una opción terapéutica.
4. Para el análisis de la calidad de los artículos seleccionados se empleó la Declaración CONSORT por sus siglas en inglés (Consolidated Standards of Reporting Trials).

### 7.2. Criterios de Búsqueda

- Artículos en idioma español e inglés.
- De los años del 2019 a 2024
- Se utilizaron tesauros para determinar las palabras claves en español e inglés: microbiota; disbiosis; síndrome metabólico; prebióticos; probióticos; simbióticos.
- En la búsqueda de artículos se usarán operadores booleanos básicos: AND, OR y NOT con las palabras claves y sus diferentes combinaciones.

### 7.3. Cadenas de Búsqueda:

- PubMed: ("Gastrointestinal Microbiome"[Mesh]) AND "Metabolic Syndrome"[Mesh].

- PubMed: ("Metabolic Syndrome" AND "Gut Microbiota" AND "Probiotics" OR "Prebiotics" OR "Synbiotics")
- Pubmed: (((prebiotics) OR (probiotics)) ) OR (synbiotics)) AND (metabolic syndrome)
- LILACS: microbiota AND metabolic syndrome AND ( mj:("Metabolic Syndrome" OR "Microbiota" OR "Probiotics" OR "Dysbiosis" OR "Prebiotics" OR "Synbiotics")) AND (year\_cluster:[2019 TO 2024])
- LILACS: prebiotics probiotics synbiotics AND metabolic syndrome AND ( mj:("Metabolic Syndrome" OR "Microbiota" OR "Probiotics" OR "Dysbiosis" OR "Prebiotics" OR "Synbiotics")) AND (year\_cluster:[2019 TO 2024]).
- Scielo: (prebióticos ) AND (síndrome metabólico ).
- Scielo: (microbiota ) AND (síndrome metabólico )

#### 7.4. Criterios de Selección

- Investigaciones primarias y revisiones sobre los efectos de los probióticos, prebióticos y simbióticos en el tratamiento y manejo clínico del SM.
- Que los artículos hayan sido publicados en los años del 2019 al 2024.

#### 7.5. Criterios de Eliminación

- Artículos duplicados.
- Artículos marcados como inelegibles por no ser específicos sobre la investigación.
- Artículos que no provean información relevante para la revisión.

#### 7.6. Criterios de Inclusión

- Ensayos clínicos aleatorizados (ECA), controlados o no controlados, con diseño paralelo o cruzado, abierto o cerrado, simple, doble o triple ciego, que cumplieron con los lineamientos de la Declaración CONSORT por sus siglas en inglés (Consolidated Standards of Reporting Trials).

- Estudios que reportaron sistemáticamente el efecto (mediante odds ratio [OR] o riesgo relativo [RR]) de la suplementación con probióticos (indicando dosis, especie y cepa) y prebióticos utilizados con diagnóstico de SM, según los criterios de la IDF o algún otro consenso internacional.
- Estudios que desglosaron las principales características de la suplementación con prebióticos, probióticos o simbióticos (por ejemplo, duración, vía, dieta y control del tratamiento), realizaron un análisis estadístico, el número de personas a tratar y los posibles efectos adversos.
- Estudios que incluyeron el análisis estadístico de los efectos de la suplementación en las principales características clínicas del SM (obesidad abdominal, HTA, HTG, HG, etc.), presencia de comorbilidades y complicaciones, de los participantes seleccionados.

#### 7.7. Criterios de Exclusión

- Estudios que no respondieron la pregunta de investigación o sin relación con los temas de investigación.
- Estudios que abordan otras patologías diferentes al SM; la terapéutica no tiene relación con el SM; intervención dietética, ayunos, cambios en estilo de vida, trasplante fecal, etc. como tratamiento del SM; abordan la fisiopatología del SM no el tratamiento; en el tratamiento terapéutico no se utilizan prebióticos, probióticos o simbióticos.
- Estudios de informes o series de casos, revisiones, opiniones de expertos, comunicaciones personales, resúmenes de congresos, tesis y disertaciones.
- Intervenciones que utilizaron simbióticos, prebióticos o sin un control apropiado para la comparación.
- Estudios que no describieron los procedimientos para cuantificar los metabolitos sanguíneos (TGC, c-HDL, glucosa plasmática, insulina plasmática, etc.) o parámetros antropométricos (circunferencia abdominal, presión arterial) relevantes para el SM.

- Estudios enfocados a pacientes con DT2, en embarazo, puerperio, lactancia o en población pediátrica.

## 7.8. Consideraciones Éticas

1. Garantizar que la selección de estudios y participantes sea imparcial y no discriminatoria.
2. Considerar la representatividad de los posibles grupos minoritarios en la revisión.
3. Describir claramente los criterios de inclusión y exclusión utilizados en la revisión.
4. Reportar cualquier conflicto de intereses que pueda afectar la objetividad.
5. Ser consciente de sesgos y prejuicios propios al analizar los datos cualitativos.
6. Evitar forzar interpretaciones que no estén respaldadas por la evidencia.
7. Registrar el protocolo de la revisión sistemática antes de comenzar, para garantizar la transparencia y permitir a otros evaluar la calidad del proceso.
8. Garantizar que la selección de estudios y participantes sea imparcial y no discriminatoria.
9. Considerar la representatividad de los posibles grupos minoritarios en la revisión.
10. Describir claramente los criterios de inclusión y exclusión utilizados en la revisión.
11. Reportar cualquier conflicto de intereses que pueda afectar la objetividad.
12. Ser consciente de sesgos y prejuicios propios al analizar los datos cualitativos.
13. Evitar forzar interpretaciones que no estén respaldadas por la evidencia.
14. Registrar el protocolo de la revisión sistemática antes de comenzar, para garantizar la transparencia y permitir a otros evaluar la calidad del proceso.

## 7.9. Estrategia

La Declaración PRISMA publicada inicialmente en 2009, fue diseñada para asistir a los autores de revisiones sistemáticas en la documentación transparente del propósito de la revisión, las acciones realizadas por los autores y los hallazgos obtenidos. En la última década, han surgido numerosos avances en la metodología y terminología de las

revisiones sistemáticas, lo que ha hecho necesaria una actualización de esta guía (Page et al., 2021).

La Declaración PRISMA 2020 reemplaza a la versión de 2009 e incorpora una nueva guía de presentación de publicaciones. Esta actualización refleja los progresos en los métodos utilizados para identificar, seleccionar, evaluar y sintetizar estudios, asegurando así una mayor precisión y transparencia en las revisiones sistemáticas y los meta-análisis (Page et al., 2021).

Aspectos relevantes de la Declaración PRISMA (Page et al., 2021).

1. Transparencia: tiene como objetivo proporcionar una lista de verificación para ayudar a los autores a documentar de manera transparente el propósito, las metodologías y los hallazgos de sus revisiones sistemáticas y meta-análisis.
2. Estandarización: Promueve la estandarización de la presentación de revisiones sistemáticas, lo que facilita la comparación y la replicación de estudios.
3. Lista de Verificación: Incluye una lista de verificación de 27 ítems que cubren varios aspectos del proceso de revisión, desde la formulación de la pregunta de investigación hasta la interpretación de los resultados.
4. Diagrama de Flujo: Requiere un diagrama de flujo que describa el proceso de selección de estudios, mostrando el número de estudios identificados, seleccionados, evaluados y excluidos, con razones detalladas para las exclusiones.
5. Identificación de Estudios: Proporciona pautas para la búsqueda exhaustiva de estudios relevantes, incluyendo la selección de bases de datos y términos de búsqueda.
6. Evaluación de la Calidad: Ofrece directrices para evaluar la calidad de los estudios incluidos en la revisión, lo que ayuda a identificar posibles sesgos.
7. Síntesis de Datos: Describe métodos para la síntesis cualitativa y cuantitativa de los datos, incluyendo el uso de modelos estadísticos adecuados para el meta-análisis.

#### 7.10. Análisis de Calidad de los Artículos

Para el análisis de la calidad de los artículos seleccionados se empleó la Declaración CONSORT por sus siglas en inglés (Consolidated Standards of Reporting Trials) que es una guía para la realización de ensayos clínicos de alta calidad, promoviendo la transparencia, la estandarización y la rigurosidad metodológica. Su actualización en 2010 garantiza que las mejores prácticas en la investigación sean reflejadas en la documentación y presentación de estos estudios (Cobos-Carbó & Augustovski, 2011; Moher et al., 2002).

A continuación, se presentan los aspectos más relevantes (Moher et al., 2002):

1. Transparencia: proporciona una lista de verificación para ayudar a los autores a documentar de manera clara y completa el diseño, ejecución, análisis y resultados de los ensayos clínicos.
2. Estandarización: Promueve la estandarización en la presentación de ensayos clínicos, facilitando la comparación y replicación de estudios.
3. Lista de verificación: Incluye una lista de verificación de 22 ítems que cubren varios aspectos del proceso de ensayo clínico, desde el título y resumen hasta la discusión de los resultados.
4. Diagrama de flujo: Requiere un diagrama de flujo que describa el proceso de selección de participantes, mostrando el número de individuos evaluados, incluidos y excluidos, con razones detalladas para las exclusiones.
5. Diseño del estudio: Describe el diseño del ensayo, incluyendo la generación de la secuencia de asignación aleatoria y el mecanismo de ocultación de la asignación.
6. Participantes: Detalla los criterios de inclusión y exclusión de los participantes, así como el contexto en el que se recogieron los datos.
7. Intervenciones: Precisa las intervenciones para cada grupo, permitiendo la replicación del estudio.

8. Resultados: Define claramente las evaluaciones de los resultados primarios y secundarios, incluyendo cómo y cuándo se evaluaron.

#### Lista de Verificación CONSORT:

1. Título y Resumen
  - El ensayo está identificado como aleatorizado en el título.
  - Resumen estructurado con fondo, métodos, resultados y conclusiones.
2. Introducción
  - Justificación del ensayo y contexto del problema de investigación.
  - Objetivos específicos e hipótesis del estudio.
3. Métodos
  - Diseño del ensayo, incluyendo la asignación aleatoria.
  - Participantes: criterios de inclusión y exclusión.
  - Intervenciones: descripción detallada de las intervenciones en cada grupo.
  - Resultados: definiciones de las variables de resultado primarias y secundarias.
  - Tamaño de la muestra: cómo se determinó.
  - Generación de la secuencia de asignación aleatoria.
  - Ocultación de la asignación: cómo se implementó.
  - Cegamiento: procedimientos para mantener el cegamiento.
4. Resultados
  - Diagrama de flujo de participantes.
  - Datos sobre la adherencia a las intervenciones.
  - Resultados y estimaciones: análisis de los resultados primarios y secundarios.



## 5. Discusión

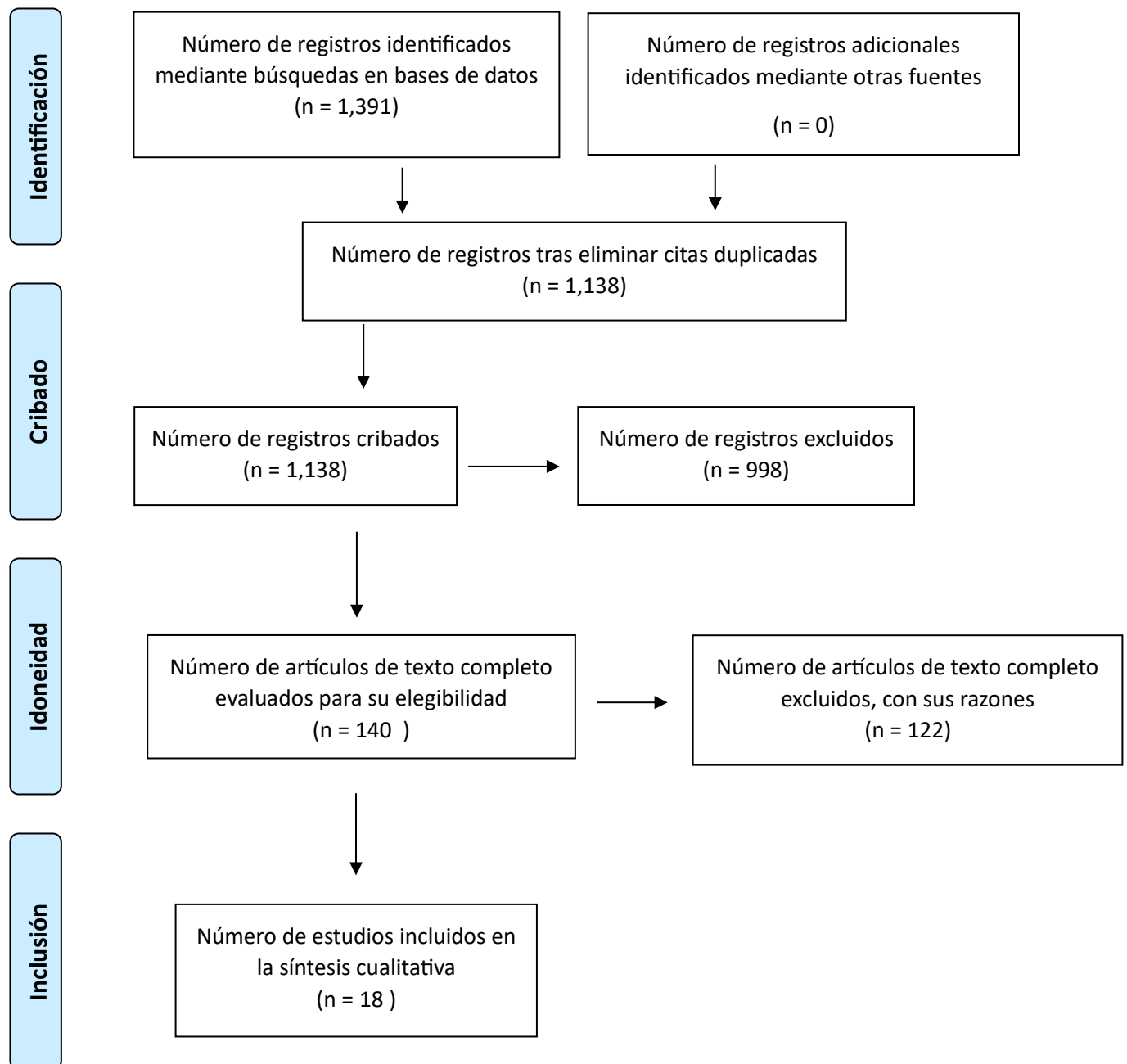
- Resumen de los resultados principales.
- Comparación con otros estudios y explicación de las diferencias.
- Limitaciones del estudio.
- Implicaciones para la práctica clínica y futuras investigaciones.

## VIII. Resultados

### 8.1. Flujo del Proceso de Búsqueda de Literatura

Siguiendo la estrategia de búsqueda previamente descrita, se identificaron 1391 registros en la literatura consultada a través de las bases de datos PubMed-Medline, LILACS, Cochrane y SciELO. De estos, 253 fueron eliminados por duplicidad, utilizando como herramientas una hoja de cálculo en Excel y el gestor bibliográfico Mendeley. Posteriormente, se revisaron los 1138 registros restantes, descartando 998 tras evaluar títulos, resúmenes, objetivos de estudio y por restricciones de acceso libre. Finalmente, se seleccionaron 140 artículos originales, los cuales fueron sometidos a un análisis exhaustivo de contenido para determinar su relevancia en esta revisión sistemática. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se incluyeron 18 artículos, mientras que 122 no cumplieron con los requisitos establecidos. La metodología de búsqueda se detalla en la Figura 4.

Figura 4: Diagrama de flujo del proceso de búsqueda de literatura



Nota: Formato tomado de (Page et al., 2021)

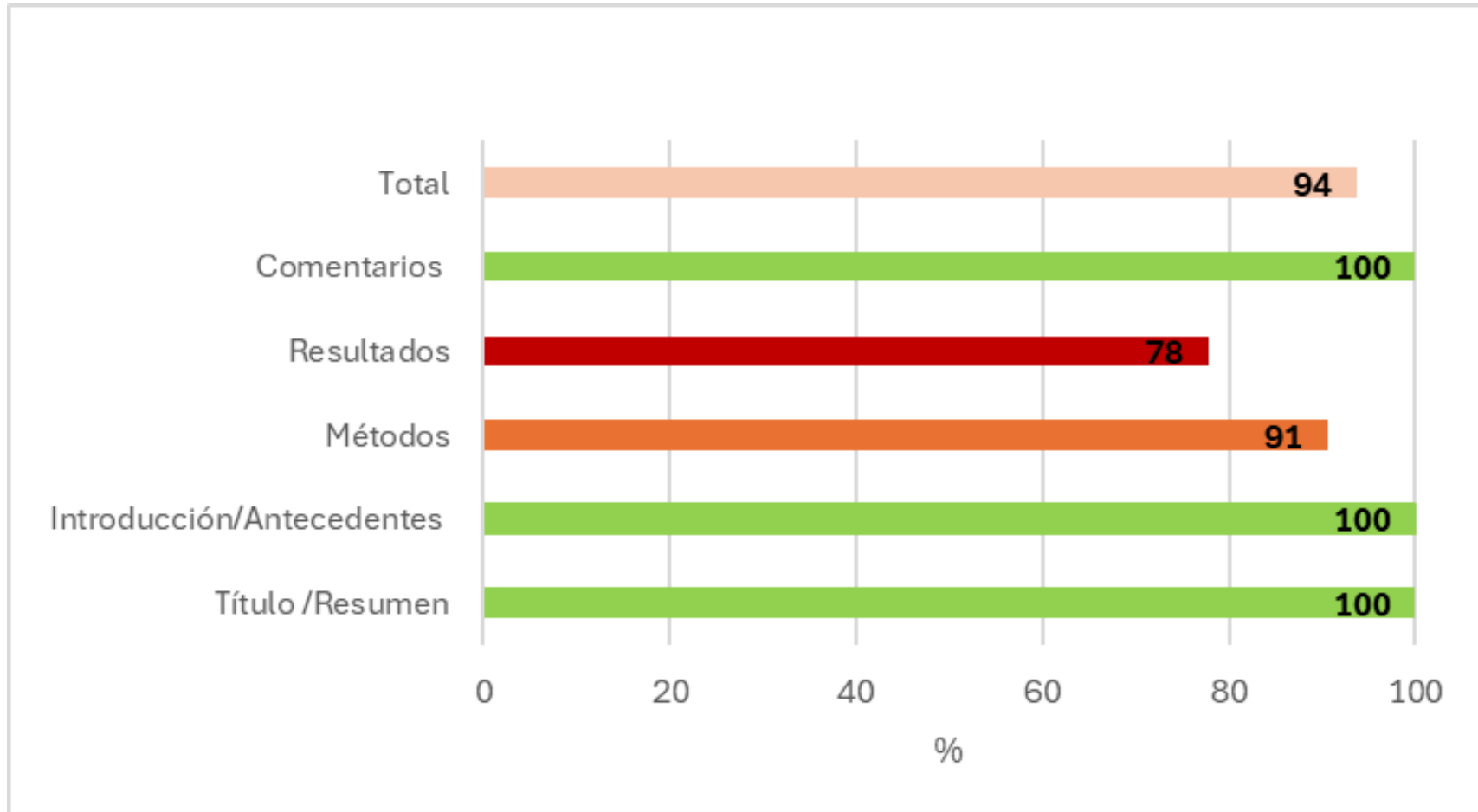
## 8.2. Análisis de Calidad de los Artículos

En términos generales, los estudios analizados alcanzaron un promedio de calidad del 94%. La evaluación reveló una alta calidad en la realización de los ensayos clínicos en aspectos relacionados con el título y el resumen, la introducción y los antecedentes, así como en los comentarios, específicamente en la interpretación, aplicabilidad y evidencia global, obteniendo en todos ellos un cumplimiento del 100%. En cuanto a la metodología, se observó un promedio de cumplimiento del 91%, identificándose deficiencias en la generación de la secuencia de asignación aleatoria, la ocultación de la asignación, la implementación de estas estrategias y los procedimientos para mantener el cegamiento. Finalmente, el apartado de resultados mostró el cumplimiento más bajo, con un 78%, destacándose observaciones importantes relacionadas con los análisis complementarios y la descripción de eventos adversos figura 5 (A).

De los 18 ensayos clínicos incluidos en la revisión, los artículos publicados por Laue et al. (2023), Cortés-Martín et al. (2021), Wastyk et al. (2023), Chen et al. (2019) y Kassaian et al. (2019) obtuvieron el mayor nivel de cumplimiento, con un promedio del 97%. Por otro lado, los estudios de Wang et al. (2021) y Polito et al. (2020) presentaron el nivel más bajo de cumplimiento global, alcanzando un promedio del 88%. En el apartado de métodos, los resultados más bajos también se observaron en los estudios de Wang et al. (2021) y Polito et al. (2020), con un cumplimiento del 70%. En cuanto al apartado de resultados, varios estudios destacaron por sus limitaciones, obteniendo un promedio de cumplimiento del 71%, entre ellos los trabajos de Rabiei et al. (2019), Velikonja et al. (2019), Eriksen et al. (2020), Akamine et al. (2022), Cicero et al. (2021), Wang et al. (2021), Tenorio-Jiménez et al. (2019) y Polito et al. (2020). Cabe destacar que el estudio de Parastouei et al. (2020) obtuvo el porcentaje más bajo en esta categoría, con un 57%, como se muestra en la figura 5 (B).

Figura 5: Evaluación Global (A) y Evaluación por Artículo (B)

(A)



(B)

	Título /Resumen	Introducción/ Antecedentes	Métodos	Resultados	Comentarios	Total
Parastouei et al. (2020)	100	100	100	57	100	91
Rabiei et al. (2019)	100	100	100	71	100	94
Velikonja et al. (2019)	100	100	100	71	100	94
Kjølbaek et al. (2020)	100	100	80	86	100	93
Laue et al. (2023)	100	100	100	86	100	97
Eriksen et al. (2020)	100	100	80	71	100	90
Akamine et al. (2022)	100	100	80	71	100	90
Wang et al. (2021)	100	100	70	71	100	88
Cicero et al. (2021)	100	100	100	71	100	94
Tenorio-Jiménez et al. (2019)	100	100	90	71	100	92
Polito et al. (2020)	100	100	70	71	100	88
Tian et al. (2022)	100	100	90	86	100	95
Cortés-Martín et al. (2021)	100	100	100	86	100	97
Wastyk et al. (2023)	100	100	100	86	100	97
Gilijamse et al. (2020).	100	100	90	86	100	95
Chen et al. (2019)	100	100	100	86	100	97
Kassaian et al. (2019)	100	100	100	86	100	97
Lauw et al. (2023)	100	100	80	86	100	93
<b>Promedio</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>91</b>	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>94</b>

### 8.3. Resultados de los Artículos Seleccionados

A partir del análisis de los 18 artículos seleccionados, se recopiló la siguiente información: nombre del primer autor, año de publicación, número de participantes, tipo de estudio, tipo de intervención (incluyendo dosis, especie y frecuencia de consumo de prebióticos, probióticos y simbióticos) y los resultados relacionados con el SM: obesidad, dislipidemia aterogénica, HTA y disglucemia.

El diseño de los estudios correspondió a ensayos clínicos aleatorizados y controlados. De los 18 ensayos seleccionados, 3 emplearon intervenciones con probióticos, 9 con prebióticos y 6 con simbióticos. Entre las cepas de probióticos utilizados se incluyeron: *Limosilactobacillus reuteri*, *Lactiplantibacillus plantarum*, *Bifidobacterium lactis*, *Anaerobutyricum soehngenii*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus fermentum* y *Bifidobacterium bifidum*. En cuanto a los prebióticos, estos incluyeron: betaglucanos de cebada, oligosacáridos de arabinosilano de salvado de trigo, granos integrales de centeno y trigo, lignanos aislados de cáscaras de linaza, amazake (bebida de arroz integral fermentado), maní, cereales integrales, inulina, compuestos fenólicos de extracto de granada, yogur convencional fermentado con cultivos de *Lactobacillus*, fructooligosacáridos, goma de acacia (fibra dietética) y polidextrosa.

El periodo de intervención osciló principalmente entre 8, 10 y 12 semanas, con un mínimo de 4 semanas y un máximo de 6 meses (en tratamientos con prebióticos). Los participantes en estos estudios fueron adultos entre 18 y 74 años, diagnosticados con SM.

Los estudios revisados exploraron los efectos de diversos probióticos, prebióticos y simbióticos sobre los componentes del SM, obteniendo resultados relevantes para el manejo del mismo.

### 8.3.1. Efecto de los Probióticos en el Tratamiento del SM

En el estudio realizado por (Tenorio-Jiménez et al., 2019) participaron 53 pacientes adultos con diagnóstico de SM, reclutados en la Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario de Jaén, España. Se realizó una intervención de 12 semanas. Los pacientes recibieron una cápsula diaria con el probiótico *Limosilactobacillus reuteri* V3401 ( $5 \times 10^9$  Unidades Formadoras de Colonias (UFC): o un placebo compuesto de maltodextrina. Se evaluaron diversos parámetros fisiológicos y bioquímicos en el contexto de los efectos de la suplementación y el período de lavado. En cuanto al IMC, la presión arterial diastólica, la transaminasa oxaloacética (TGO) y la proteína bacteriana de unión a lipopolisacáridos (LBP), los resultados indicaron que el período de lavado no fue lo suficientemente extenso para eliminar los efectos de arrastre. No obstante, se observaron diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) en la disminución de los niveles de IL-6 (Grupo 1:  $3.12 \pm 1.9$  -  $2.62 \pm 2.0$ ; Grupo 2:  $2.07 \pm 1.2$  -  $1.79 \pm 1.2$ ), molécula de adhesión celular vascular soluble (sVCAM.1) (Grupo 1:  $67.86 \pm 35.2$  -  $65.47 \pm 32.2$ ; Grupo 2:  $74.80 \pm 26.9$  -  $71.50 \pm 33.1$ ) y la insulina (Grupo 1:  $22.44 \pm 10.3$  -  $21.74 \pm 11.7$ ; Grupo 2:  $14.24 \pm 8.5$  -  $12.42 \pm 10.9$ ). Por otro lado, los análisis no revelaron resultados significativos para el índice HOMA-IR, utilizado como marcador de resistencia a la insulina.

Por otro lado, en el estudio de (Wastyk et al., 2023) participaron 39 personas mayores de 18 años con diagnóstico de SM, según los criterios establecidos en las guías ATP-III o IDF. Los participantes fueron reclutados en la comunidad local a través de anuncios en línea y en radio dirigidos a distintos grupos comunitarios. La intervención fue de 10 semanas con el consumo diario de suplementos probióticos, con las siguientes cepas: *Limosilactobacillus reuteri* NCIMB 30242, LRC™ (6 mil millones UFC/dosis) y *Lactiplantibacillus plantarum* UALp-05™ (4 mil millones UFC/dosis) y *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* B420™ (10 mil millones de UFC/dosis), aunque los parámetros generales del SM no mostraron reducciones significativas, un subgrupo de participantes,



denominados "respondedores a los probióticos", presentó disminuciones significativas en los niveles de triglicéridos (prueba t no pareada, valor p ajustado = 0.02). Si bien los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una disminución de la presión arterial diastólica con el tiempo, esta disminución no es significativa en comparación con los cambios en la presión arterial diastólica en el grupo placebo (prueba t no pareada, valor p = 0.27). En contraste, los no respondedores experimentaron incrementos significativos en glucosa e insulina sanguínea, con un aumento más pronunciado en glucosa en comparación con el placebo.

El estudio piloto de (Gilijamse et al., 2020) investigó el uso de la cepa bacteriana *Anaerobutyricum soehngenii* (As) L2-7, seleccionada con base en estudios previos de microbiota (taxonomía NCBI 105843). Participaron 27 sujetos varones caucásicos de 21 a 69 años de edad con SM que no tomaban ninguna medicación, fueron reclutados a través de anuncios. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación (CIR) del Centro Médico Universitario de Ámsterdam. Intervención fue de 4 semanas, consumiendo una vez al día, 10 ml de As para recibir  $10^7$  células/día,  $10^9$  células/día o  $10^{11}$  células/día. Aunque no se identificaron efectos significativos sobre el metabolismo de glucosa ni otros parámetros metabólicos, se observó una correlación positiva entre la abundancia de As en muestras fecales y la eliminación de glucosa corporal total (Rd) ( $\rho = 0.41$ ;  $p = 0.044$ ). Estos hallazgos sugieren que la modulación de la microbiota podría mejorar el metabolismo de glucosa y representar una estrategia terapéutica potencial para la DT2.

El estudio realizado por (Chen et al., 2019) evaluó los efectos del consumo de yogur en comparación con la leche en mujeres obesas con diagnóstico de SM y enfermedad del hígado graso no alcohólico. Participaron 118 mujeres entre 36 y 66 años de edad, con diagnóstico de SM basado en los criterios de la IDF, reclutadas entre julio y agosto de 2015 en comunidades de Harbin, China. En la intervención de 24 semanas, los participantes tuvieron un consumo diario de 220 g de yogur convencional, fermentado con *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* y *Streptococcus thermophiles*. Tras ajustar

por valores basales, edad, IMC, ingesta de lácteos, actividad física, estado menopáusico y cambios en la ingesta energética durante las 24 semanas de intervención, los resultados mostraron que el yogur redujo significativamente los valores promedio del índice HOMA-IR ( $-0.53$ ;  $p = 0.04$ ), insulina en ayunas ( $-2.77$  mU/L;  $p = 0.01$ ), insulina a las 2 horas postprandiales ( $-25.5$  mU/L;  $p < 0.001$ ) y el área bajo la curva (AUC) para la insulina a las 2 horas ( $-29.4$  mU/L·h;  $p < 0.001$ ). Aunque hubo una tendencia no significativa hacia una disminución en la glucemia en ayunas (GA) en el grupo del yogur ( $-0.08$  mmol/L;  $p = 0.09$ ), no alcanzó significancia estadística. También redujo significativamente los valores medios de lípidos intrahepáticos (IHL) ( $-3.44$  %;  $p = 0.02$ ) y de la fracción de grasa hepática (HFF) ( $-3.48$  %;  $p = 0.02$ ), así como, los valores medios de alanina aminotransferasa (ALT;  $-4.65$  U/L;  $p = 0.02$ ) y ZJU (índice de esteatosis hepática y el producto de acumulación de lípidos, desarrollado por la Universidad de Zhejiang) ( $-1.00$ ;  $p = 0.02$ ). Asimismo, la intervención redujo significativamente la masa grasa promedio ( $-2.26$  kg;  $p = 0.01$ ), la CC ( $-1.85$  cm;  $p = 0.01$ ) y el producto de acumulación de lípidos ( $-7.73$  cm·mmol/L;  $p = 0.01$ ). Adicionalmente, se observaron reducciones significativas en los niveles promedio de TGC ( $-0.19$  mmol/L;  $P = 0.005$ ), colesterol total ( $-0.51$  mmol/L;  $P < 0.001$ ), LPS ( $-0.31$  UE/mL;  $P < 0.001$ ), TNF- $\alpha$  ( $-1.66$  pg/mL;  $P = 0.04$ ), FGF21 ( $-57.76$  pg/mL;  $P < 0.001$ ) y vaspina ( $-0.05$  ng/mL;  $P = 0.04$ ), y aumentó los valores medios de GSH-Px ( $21.09$  U/L;  $P = 0.04$ ) y SOD ( $8.95$  U/ml;  $P = 0.01$ ). No se observaron diferencias significativas en los niveles de C-LDL o c-HDL, la proteína C reactiva, la interleucina, el malondialdehído ni otros biomarcadores.

### 8.3.2. Efecto de los Prebióticos en el Tratamiento del SM

En el estudio realizado por (Velikonja et al., 2019) participaron 43 personas con alto riesgo de desarrollar SM o con SM diagnosticado, los cuales fueron inscritos en el estudio a través de un programa nacional para trastornos metabólicos en colaboración con médicos de familia, en Eslovenia. Se analizó el impacto de la intervención de 4 semanas, consumo diario de pan experimental con betaglucanos (BG): pan de trigo mixto enriquecido con 3.4 g de betaglucanos de cebada por cada 100 g, en diversos parámetros relacionados con el SM. Los resultados mostraron una disminución significativa del peso

corporal tanto en el grupo de prueba como en el grupo de control (GP  $-0.89 \pm 1.32$ ,  $p$  0.002; GC  $-0.96 \pm 1.76$ ,  $p$  0.038) aunque la reducción en la circunferencia de cintura fue significativa únicamente en el grupo de prueba ( $-0.43 \pm 0.72$ ,  $p$  0.005). No se observaron mejoras en la respuesta de resistencia a la insulina, pero se identificaron cambios significativos en los niveles de CT en el grupo de prueba ( $-0.26 \pm 0.54$ ,  $p$  0.019), mientras que los niveles de c-HDL, c-LDL y TGC no mostraron variaciones significativas. Los valores de AGCC cambiaron significativamente tras la intervención con BGB, el ácido propiónico del grupo de prueba aumentó en un 43.2 % ( $p = 0.045$ ), mientras que la relación de ácido acético a propiónico disminuyó un 31.5 % ( $p = 0.008$ ). Las concentraciones de otros AGCC no variaron. Los BG demostraron la capacidad de formar soluciones altamente viscosas, lo que interfiere en el metabolismo de los lípidos y la glucosa.

Por su parte, (Kjølbaek et al., 2020) llevaron a cabo un estudio de 12 semanas para evaluar los efectos del consumo de extracto de salvado de trigo, rico en oligosacáridos de arabinoxilano (AXOS), en diversos parámetros relacionados con la microbiota intestinal y la salud metabólica. El estudio se llevó a cabo en el Departamento de Nutrición, Ejercicio y Deportes de la Universidad de Copenhague entre agosto de 2014 y junio de 2015, participaron 30 personas, de las cuales 27 (90%) completaron el estudio, mismos que fueron reclutados a través de páginas web (<http://forsøgsperson.dk>, <http://nexs.ku.dk>), redes sociales y periódicos. Los participantes consumieron diariamente 10.4 g de AXOS y su dieta se complementó con cápsulas de aceite de pescado ( $\sim 228$  kJ/d) que contenían 3.6 g/d de ácidos grasos poliinsaturados n-3 (PUFA n-3), incluyendo 1.32 g/d de Ácido docosahexaenoico (DHA) y 1.86 g/d de Ácido eicosapentaenoico (EPA). Los resultados mostraron que el consumo de AXOS produjo cambios significativos en la microbiota intestinal, principalmente caracterizados por un aumento en la abundancia de bifidobacterias y bacterias productoras de butirato. Estos microorganismos se asociaron con marcadores bioquímicos potencialmente beneficiosos para la salud metabólica, como una menor resistencia a la insulina (HOMA) y niveles más altos de c- HDL. Sin embargo, las limitaciones en la duración del estudio podrían haber

influido en la ausencia de efectos beneficiosos significativos en los marcadores finales analizados.

Por otro lado, la ingesta de (PUFA) no mostró efectos relevantes ni en la composición de la microbiota intestinal ni en marcadores metabólicos. Esto podría deberse a que los efectos del PUFA n-3 requieren un periodo más prolongado de intervención para generar cambios significativos en estos parámetros.

El ensayo de (Eriksen et al., 2020) evaluó el impacto de la suplementación con granos integrales de trigo, centeno y lignanos en hombres con diagnóstico de SM o con  $\geq 2$  factores de riesgo asociados. El estudio se llevó a cabo en el Laboratorio de Nutrición Clínica de la Universidad de Uppsala, ubicado en el Hospital Universitario de Uppsala. Participaron 49 hombres, con edades comprendidas entre 49 y 74 años, provenientes del condado de Uppsala, Suecia, los cuales fueron reclutados entre junio de 2015 y marzo de 2016 mediante anuncios en periódicos locales, Internet y mediante invitaciones dirigidas a sujetos con criterios de inclusión coincidentes. En la intervención de 8 semanas, los participantes consumieron dietas basadas en granos integrales de centeno y trigo, complementadas con 280 mg/día (pureza del 20 %) de lignanos extraídos de cáscaras de linaza. Los resultados mostraron que no hubo diferencias significativas entre las dietas de intervención en cuanto al IMC, la CC, los TGC, ni la presión arterial sistólica o diastólica. Sin embargo, después de 4 semanas de seguir la dieta basada en centeno, se observaron concentraciones más bajas de c-LDL y CT en comparación con la dieta de trigo. No obstante, esta diferencia desapareció tras 8 semanas de intervención. Asimismo, no se encontraron variaciones significativas entre las dietas en los niveles de c-HDL ni TGC. En el análisis de AGCC en muestras fecales, solo el butirato presentó diferencias significativas entre tratamientos, siendo más elevado tras el consumo de centeno integral con lignanos en comparación con trigo integral ( $P < 0.03$ ).

(Akamine et al., 2022) llevaron a cabo un estudio enfocado en evaluar los efectos del consumo de una bebida de arroz fermentado (*amazake*) sobre diversos parámetros antropométricos, clínicos y bioquímicos en pacientes con SM. 40 pacientes ambulatorios con diagnóstico de SM participaron en el estudio, los cuales fueron reclutados entre el 1 de junio de 2014 y el 31 de mayo de 2015, durante sus visitas a la Fundación para la Promoción de la Salud de Okinawa, Japón. La intervención de 4 semanas consistió en el consumo diario de 350 g de *amazake*, en dos variantes: arroz blanco (WA) y arroz integral (BA) fermentados con *Aspergillus oryzae*. Los resultados no revelaron diferencias significativas entre los grupos de estudio WA o de BA en ninguno de estos parámetros. Asimismo, no se observaron cambios significativos en las concentraciones plasmáticas de los AGCC, incluyendo acetato, butirato, propionato y valerato, entre ambos grupos. En la relación entre la microbiota intestinal a nivel de especie y 13 índices antropométricos, clínicos y bioquímicos vinculados al síndrome metabólico, se identificaron correlaciones significativas ( $r > 0,4$  o  $r < -0,4$ ;  $p < 0,05$ ) entre 41 taxones microbianos y dichos parámetros. Destacaron tres especies con diferencias de abundancia entre los grupos WA y BA. Específicamente, se observó una correlación negativa significativa entre *Sutterella wadsworthensis* y la glucemia ( $P = 0,032$ ), así como entre *Lactobacillales DJF B280* y los triglicéridos ( $P = 0,006$ ), y entre A2 207 (bacteria productora de butirato) y los triglicéridos ( $P = 0,001$ ). Además, se evidenció una correlación positiva significativa entre *Lactobacillales DJF B280* y el colesterol HDL ( $P = 0,037$ ), y una correlación positiva moderada entre A2 207 y el colesterol LDL ( $P = 0,046$ ).

El estudio realizado por (S. Wang et al., 2021) examinó la relación entre la composición de la microbiota intestinal y las respuestas a una intervención con cacahuete en adultos con riesgo de SM. Se reclutaron 124 voluntarios, edades de 20 a 65 años con obesidad central (circunferencia de cintura  $\geq 90$  cm para hombres o  $\geq 80$  cm para mujeres) y al menos otro factor de riesgo para SM según los criterios de la IDF para adultos chinos. La intervención de 12 semanas consistió en el consumo de 56 g de maní o 82 g de barras de arroz isocalóricas cada día antes del almuerzo y la cena. Los hallazgos destacaron una alta variabilidad interindividual en los parámetros evaluados,

incluso en aquellos que mostraron diferencias significativas tras el período de intervención. Entre estos parámetros, se observaron mejoras significativas en el peso corporal, la CC y la glucemia en ayunas ( $p = 0.0074$ ,  $p = 0.0050$ , y  $p = 0.0001$  respectivamente) al final del seguimiento en el grupo que consumió cacahuete.

(Polito et al., 2020) llevaron a cabo un ensayo controlado aleatorizado para investigar los efectos de los cereales integrales sobre los niveles plasmáticos de adiponectina en pacientes con SM. Participaron 61 individuos con sobrepeso u obesidad, de ambos sexos (23 hombres y 31 mujeres), con edades entre 40 y 65 años, todos diagnosticados con SM. En la intervención de 12 semanas, los participantes fueron divididos en dos grupos: Grupo WGC: Dieta isoenergética basada en cereales integrales y Grupo RC: Dieta isoenergética con productos derivados de cereales refinados. Los resultados mostraron que no hubo cambios significativos en los parámetros antropométricos ni bioquímicos al combinar los grupos de intervención. En términos dietéticos, al final de la intervención, los cambios absolutos en la adiponectina sérica en ayunas se asociaron directamente con los cambios en el acetato plasmático ( $r = 0,341$ ;  $p = 0,036$ ) y en los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) totales ( $r = 0,346$ ;  $p = 0,033$ ). Asimismo, se observó una correlación inversa entre los niveles séricos de adiponectina en ayunas y la glucemia plasmática en ayunas ( $r = 0,349$ ;  $p = 0,017$ ).

El estudio piloto abierto realizado por (Tian et al., 2022) exploró las alteraciones estructurales de la microbiota intestinal y sus relaciones con factores de riesgo en pacientes con SM tratados con inulina sola o en combinación con otros agentes. Participaron 60 pacientes de 35 a 65 años de edad residentes de Tianjin durante más de 5 años y diagnosticados con SM. En la intervención de 6 meses, se les asignó tomar inulina oral: fórmula de inulina + MTC (medicina tradicional china) e inulina + metformina. Entre los hallazgos más relevantes, se observó que los niveles de c-HDL estaban estrechamente relacionados con la abundancia de Bacteroidetes. Los análisis de secuenciación del ARNr 16S mostraron que la inulina sola generó una mayor proporción de Bacteroides en el punto final en comparación con las intervenciones que combinaban

inulina con triglicéridos de cadena media (MCT) o metformina ( $p = 0,024$ ). Por otro lado, se encontraron mayores abundancias de *Romboutsia* ( $p = 0,043$ ), *Streptococcus* ( $p < 0,001$ ) y *Holdemanella* ( $p = 0,011$ ) en los grupos tratados con inulina + MCT y inulina + metformina. Asimismo, se identificaron correlaciones significativas entre la composición de la microbiota intestinal y marcadores, en el grupo tratado con inulina, se observaron correlaciones positivas entre los niveles de HDL y la abundancia de *Bacteroidetes* ( $r = 0,522$ ,  $p = 0,018$ ), *Bacteroidaceae* ( $r = 0,485$ ,  $p = 0,03$ ), y *Bacteroides* ( $r = 0,485$ ,  $p = 0,03$ ). En contraste, *Actinobacteria* mostró una correlación negativa con el colesterol total ( $r = -0,594$ ,  $p = 0,005$ ) y el LDL ( $r = -0,554$ ,  $p = 0,011$ ), mientras que la abundancia de *Firmicutes* se asoció inversamente con los niveles de HDL ( $r = -0,522$ ,  $p = 0,018$ ). En el grupo inulina + MTC, se evidenciaron correlaciones negativas entre *Romboutsia* y HDL, así como entre *Veillonellaceae* y el perímetro de cintura ( $r = -0,644$ ,  $p = 0,002$  and  $r = -0,505$ ,  $p = 0,023$ , respectivamente). En general, el grupo que recibió inulina y metformina presentó menos correlaciones significativas que los demás grupos analizados.

(Cortés-Martín et al., 2021) llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado que examinó la influencia de la terapia farmacológica en la modulación de la microbiota intestinal mediante el uso de un nutraceutico a base de extracto de granada (EP) en pacientes con SM. Participaron 62 pacientes diagnosticados con SM conforme a los criterios de la IDF. Todos los participantes estaban polimedicados para tratar hipertensión, diabetes y/o dislipidemia. El ensayo fue aprobado por el Comité de Ética Clínica Hospitalaria de la Universidad Reina Sofía (Murcia, España) y el Comité de Bioética del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (Madrid, España). En la intervención con duración de 1 mes, con un diseño cruzado y un período de lavado de 1 mes entre tratamientos, cada paciente consumió diariamente: dos cápsulas de 900 mg del nutraceutico de extracto de granada (320 mg de compuestos fenólicos) y placebo compuesto de 900 mg de microcelulosa cristalina. Los resultados indicaron que el efecto prebiótico del EP depende en gran medida de la medicación concurrente, particularmente de los tratamientos antihipertensivos. Asimismo, se identificaron diferencias significativas según el sexo en varios parámetros clínicos. En mujeres, se observaron valores más altos

de c-HDL ( $p = 0.023$ ), leptina ( $p = 0.003$ ) y adiponectina ( $p = 0.000$ ) en comparación con los hombres. Por el contrario, los hombres presentaron niveles superiores de insulina ( $p = 0.027$ ), índice HOMA-IR ( $p = 0.012$ ), LBP ( $p = 0.022$ ), creatinina ( $p = 0.024$ ) y gamma-glutamyl transferasa (GGT) ( $p = 0.012$ ).

### 8.3.3. Efecto de los Simbióticos en el Tratamiento del SM

El estudio de (Parastouei et al., 2020) evaluó los efectos de la suplementación simbiótica en diversos parámetros relacionados con el SM. Participaron 70 militares con diagnóstico de SM conforme a los criterios de la IDF, los cuales fueron remitidos al Hospital de Subespecialidades Vali Asr en Teherán entre abril y octubre de 2019. La intervención con duración de 8 semanas, administró simbióticos con las siguientes composiciones: *Lactobacillus casei* ( $3,5 \times 10^9$  UFC), *Lactobacillus acidophilus* ( $1 \times 10^9$  UFC), *Lactobacillus rhamnosus* ( $7,5 \times 10^8$  UFC), *Lactobacillus bulgaricus* ( $1 \times 10^8$  UFC), *Bifidobacterium breve* ( $1 \times 10^{10}$  UFC), *Bifidobacterium longum* ( $3,5 \times 10^9$  UFC), *Streptococcus thermophiles* ( $1 \times 10^8$  UFC) y complementos: fructooligosacáridos (FOS), lactosa y estearato de magnesio. Los resultados mostraron un efecto significativo en la reducción del IMC tras el ajuste para el IMC inicial ( $p = 0.003$ ), con tamaños de efecto grandes y significativos (Cohen  $d = 0.78$  (IC del 95 %: 0.25 a 1.30). Además, se observó una mejora significativa en los niveles de TGC después del ajuste para los niveles iniciales ( $p = 0.02$ ), con tamaños de efecto medianos y significativos después de la intervención (Cohen  $d = 0.60$ , IC del 95 %: 0.08 a 1.11). Sin embargo, no se encontraron efectos significativos sobre la CC, la presión arterial sistólica y diastólica, los niveles de GA, ni los niveles de CT, c-LDL o c-HDL, ni antes ni después de ajustar las covariables.

(Rabiei et al., 2019) llevaron a cabo un ensayo controlado aleatorizado para evaluar los efectos de la suplementación simbiótica combinada con una dieta para la reducción de peso en pacientes con SM. Participaron 46 voluntarios de ambos sexos, con edades entre 25 y 70 años, todos presentaban un IMC de al menos  $25 \text{ kg/m}^2$  y cumplían con tres o más determinantes de SM, fueron reclutados en centros de servicios de salud del



distrito 2 de Teherán. En la intervención con duración de 12 semanas, se administraron cápsulas simbióticas, cuya composición incluyó: *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus bulgaricus*, recuentos viables totales (TVC):  $2 \times 10^8$  UFC por cada especie bacteriana y complementos de 125 mg de FOS (prebiótico de fructooligosacárido) y estearato de magnesio por cápsula. Los resultados mostraron que esta intervención mejoró significativamente el IMC ( $p < 0.001$ ), la GA ( $p < 0.05$ ), la RI ( $p < 0.05$ ) y el índice HOMA-IR ( $p < 0.05$ ). Además, se observó un aumento en los niveles de GLP-1 ( $p < 0.05$ ) y PYY ( $p < 0.05$ ), lo que sugiere un impacto positivo en la regulación del apetito en este grupo de pacientes. La IL-6 y la PCR disminuyeron en ambos grupos al final del estudio, pero las disminuciones no fueron significativas.

El estudio clínico de (Laue et al., 2023), aleatorizado y controlado, evaluó los efectos de un probiótico y un simbiótico sobre la masa grasa corporal, el peso corporal y los rasgos del SM en personas con sobrepeso abdominal. Participaron 180 personas de ambos sexos con sobrepeso abdominal y rasgos de SM, reclutados en Kiel y sus alrededores mediante la base de datos del Centro de Investigación Clínica del CRC de Kiel (Alemania), utilizando anuncios y folletos, durante el período de junio de 2021 (primer paciente, primera visita) a mayo de 2022 (último paciente, última visita). La intervención con duración de 3 meses consistió en el consumo diario (dos veces al día, por la mañana y por la noche) de un sobre de 6 g de un producto simbiótico cuya composición era: *Lactobacillus fermentum* K7-Lb1, K8-Lb1, K11-Lb3 (cada cepa a  $5 \times 10^9$  UFC) y goma de acacia (goma arábiga), fibra dietética soluble purificada (10 g). Se formaron tres grupos para la intervención: grupo placebo, grupo solo probióticos y grupo simbióticos. El probiótico mostró mejoras significativas en los parámetros principales, incluyendo la masa grasa corporal ( $p = 0.039$ ) (evaluada mediante BIA), peso corporal ( $p = 0.013$ ), IMC ( $p = 0.013$ ), CC ( $p = 0.016$ ), tejido adiposo visceral (evaluado mediante ecografía) ( $p = 0.021$ ) y el grado de esteatosis hepática (también evaluado mediante ecografía) ( $p < 0.001$ ). La cantidad de resultados significativos excedió las expectativas basadas en metaanálisis de estudios previos relacionados con probióticos para el control de peso y salud metabólica. Sin embargo, aunque se observó una reducción más pronunciada en

los niveles de GA y HOMA-IR en el grupo probiótico en comparación con el placebo, esta no alcanzó significancia estadística. Por su parte, el simbiótico destacó por obtener mejores resultados en la reducción del tejido adiposo visceral ( $p = 0.002$ ), el grado de esteatosis hepática (ambos evaluados mediante ecografía) ( $p < 0.001$ ) y el alivio del estreñimiento ( $p = 0.012$ ). No obstante, el recuento de lactobacilos viables fue menor en el producto simbiótico en comparación con el probiótico, posiblemente debido al exceso de humedad durante la preparación del producto a base de goma de acacia, lo cual podría explicar el efecto algo reducido en el grupo simbiótico.

(Cicero et al., 2021) realizaron un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, para investigar los efectos de una suplementación simbiótica a corto plazo en el manejo del SM y la inflamación sistémica en pacientes de edad avanzada. Participaron en el estudio 60 pacientes de entre 65 y 80 años, diagnosticados con SM según los criterios de la IDF e Inscritos consecutivamente en el servicio ambulatorio de prevención de enfermedades cardiovasculares del Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad de Bolonia, Italia. La intervención duró 60 días y los participantes consumieron diario una fórmula simbiótica con las siguientes composiciones: *Lactobacillus plantarum* PBS067 — DSM 24,937 ( $2 \times 10^9$  UFC), *Lactobacillus acidophilus* PBS066 — DSM 24,936 ( $2 \times 10^9$  UFC), *Lactobacillus reuteri* PBS072 — DSM 25,175 ( $2 \times 10^9$  UFC), UFC total por dosis:  $6 \times 10^9$  UFC y complementos prebióticos: Inulina y fructooligosacáridos (FOS). A lo largo de los 2 meses de intervención, los pacientes que recibieron el tratamiento activo experimentaron mejoras estadísticamente significativas en múltiples parámetros, incluyendo la CC y presión arterial media, los niveles séricos de insulina en ayuno (IA), GA, CT, c-HDL, no c-HDL, TGC, c-LDL, TNF- $\alpha$ , índice de adiposidad visceral (VAI) y Proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP),  $p < 0.05$  frente al valor inicial, en comparación tanto con los valores basales como con el grupo control. Al final del estudio, el 23% de los sujetos asignados al grupo de tratamiento activo ya no cumplían con el diagnóstico de SM versus el 10% de los sujetos asignados aleatoriamente al placebo ( $p < 0.01$ ).

El ensayo controlado aleatorizado realizado por (Kassaian et al., 2019) analizó los efectos de la suplementación con probióticos y simbióticos en adultos prediabéticos con SM. Los participantes fueron pacientes adultos masculinos y femeninos, con edades entre 35 y 70 años, diagnosticados con prediabetes basado en la definición de la American Diabetes Association (ADA) y SM definido según la clasificación de la NCEP ATP-III, reclutados entre los primeros familiares de pacientes con DT2 atendidos en la clínica ambulatoria del Centro de Investigación Endocrina y Metabolismo de Isfahán, Irán, entre junio de 2016 y marzo de 2018. La intervención con duración: 24 semanas consistió en la suplementación diaria con 6 g de un simbiótico compuesto por: Probióticos: *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, cada cepa con  $1.5 \times 10^9$  UFC, liofilizados y prebiótico: Inulina. Los resultados mostraron una tendencia significativa a la reducción en la prevalencia de hiperglucemia (FPG  $\geq 100$  mg/dL) en los grupos tratados con probióticos y simbióticos ( $p = 0.01$  y  $p = 0.005$ , respectivamente). Asimismo, en el grupo probiótico se observó una disminución significativa en la prevalencia de hipertensión ( $\geq 130$  mmHg sistólica o  $\geq 85$  mmHg diastólica, o en tratamiento farmacológico para hipertensión) con un valor de  $p = 0.04$ . Aunque se registraron reducciones en otros componentes del síndrome metabólico en los grupos probióticos y simbióticos durante el periodo de intervención, estas no alcanzaron significancia estadística. Las diferencias en la prevalencia del SM entre los tres grupos (placebo, probióticos y simbióticos) fueron significativas tanto a las 12 como a las 24 semanas ( $p = 0.04$  y  $p = 0.032$ , respectivamente). En general, se observó una tendencia decreciente en la prevalencia del SM, que fue estadísticamente significativa en los grupos tratados con probióticos y simbióticos en comparación con el placebo ( $p = 0.02$ ). En cuanto a la HTG, se identificó una diferencia significativa entre los grupos probiótico y simbiótico en comparación con el placebo a las 24 semanas de intervención ( $p = 0.02$ ). Además, la prevalencia de bajo c-HDL se redujo de manera sostenida en el grupo probiótico en comparación con el placebo.

(Lauw et al., 2023) llevaron a cabo un ensayo aleatorio para evaluar los efectos de la suplementación simbiótica, la intervención dietética y su combinación en individuos chinos de Hong Kong con sobrepeso y obesidad. Los participantes 55 individuos de entre 20 y 65 años con sobrepeso y obesidad y reclutados en el Parque Científico de Hong

Kong entre enero y octubre de 2021. Fueron intervenidos durante 8 semanas, con un suplemento simbiótico compuesto por: probióticos: *Bifidobacterium lactis* HN019 ( $5 \times 10^9$  UFC), *Lactobacillus acidophilus* NCFM ( $5 \times 10^9$  UFC) y prebiótico: 1.7 g de polidextrosa por sobre. Los participantes fueron divididos en tres grupos: suplementación simbiótica (GS), intervención dietética (GD) e intervención dietética con suplementación simbiótica (DGS). Los resultados mostraron que, aunque el grupo GS no presentó cambios significativos en medidas antropométricas, el grupo GD y especialmente el grupo DGS registraron reducciones significativas en peso corporal ( $p < 0.0001$ ), IMC ( $p < 0.0001$ ), masa grasa corporal ( $p < 0.0001$ ), masa grasa del tronco ( $p < 0.0001$ ) e índice de grasa visceral ( $p < 0.0001$ ) tanto en las comparaciones intragrupalas como intergrupales. Además, el grupo DGS mostró mejoras más pronunciadas en estos parámetros en comparación con los demás grupos. En términos metabólicos, la GA disminuyó significativamente en el grupo DGS ( $p < 0.01$ ), mientras que los niveles de IA y el índice HOMA-IR se redujeron tanto en el GD ( $p < 0.01$ ) como en el DGS ( $p < 0.001$ ). El grupo DGS también mostró disminuciones relativas superiores en GA ( $p < 0.05$ ), IA ( $p < 0.05$ ) y HOMA-IR ( $p < 0.01$ ) en comparación con el grupo GS. El CT se redujo significativamente en el grupo GD en comparación con el valor basal ( $p < 0.01$ ). El grupo DGS presentó valores significativamente más altos de c-HDL ( $p < 0.05$ ) y TGC ( $p < 0.001$ ) en comparación con el valor basal. La relación CT/c-HDL ( $p < 0.01$ ) y TG/c-HDL ( $p < 0.05$ ) disminuyó significativamente en el grupo DSG en comparación con el valor basal. No se observaron diferencias significativas en los niveles de PCR entre los grupos. Los factores de riesgo de SM en los participantes se evaluaron con base en niveles anormales de glucosa en ayunas, c-HDL y TG. Los niveles normales de estos tres parámetros representan un factor de riesgo cero (SM0). La evaluación de los factores de riesgo del SM indicó una tendencia decreciente en participantes con múltiples factores de riesgo (3SM y 2SM), mientras que se observó un aumento en aquellos sin factores de riesgo (0SM), especialmente en el grupo DGS. Los diagramas de Sankey (relación entre los diferentes componentes) reflejaron un mejor flujo hacia una mayor salud metabólica tras la intervención, destacando al grupo DGS como el que mostró mayores mejoras.

En el cuadro 5, se muestran de manera resumida los efectos benéficos de los probióticos, prebióticos y simbióticos sobre los parámetros del SM en humanos.

Cuadro 5: Efectos benéficos de los prebióticos, probióticos y simbióticos sobre los parámetros del SM en humanos

## Probióticos

Diseño del estudio	Participantes	Intervención	Beneficios sobre SM	Referencia
Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, cruzado, controlado con placebo y unicéntrico	Participaron 53 pacientes adultos reclutados en la Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario de Jaén (Jaén, España) adultos con SM.	Intervención de 12 semanas: Los pacientes recibieron una cápsula con el probiótico <i>L. reuteri</i> V3401 ( $5 \times 10^9$ UFC) o el placebo (maltodextrina) una vez al día..	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sVCAM-1 ↓</li> <li>• IL-6 ↓</li> <li>• IA ↓</li> </ul>	(Tenorio-Jiménez et al., 2019)
Estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	Participaron 39 personas con edad $\geq 18$ años y diagnosticados con SM (Guía ATP-III o Guía IDF)  El reclutamiento de participantes se realizó en la comunidad local mediante anuncios en línea y radio en diferentes grupos comunitarios, así como correos electrónicos a participantes de investigaciones anteriores que dieron su	Intervención de 10 semanas: consumo de suplemento con probióticos una vez al día: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Limosilactobacillus reuteri</i> NCIMB 30242, LRC™ (6 mil millones de UFC/dosis).</li> <li>- <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> UALp-05™ (4 mil millones de UFC/dosis).</li> <li>- <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> B420™ (10 mil millones de UFC/dosis).</li> </ul>	El tratamiento probiótico no redujo los parámetros del síndrome metabólico en su conjunto.  Un subconjunto de participantes, los que respondieron al tratamiento probiótico, mostró <ul style="list-style-type: none"> <li>• TGC ↓</li> </ul>	(Wastyk et al., 2023)

	consentimiento para ser contactados para futuras investigaciones		<ul style="list-style-type: none"> <li>Presión arterial diastólica ↓</li> </ul>	
Ensayo piloto de escalada de dosis ciego de un solo centro (solo participante) de fase I/II.	Participaron 27 sujetos varones caucásicos de 21 a 69 años de edad con SM que no tomaban ninguna medicación, fueron reclutados a través de anuncios. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación (CIR) del Centro Médico Universitario de Ámsterdam.	Intervención de 4 semanas: consumieron una vez al día, 10 ml de <i>Anaerobutyricum soehngenii</i> cepa L2-7 (identificación de taxonomía NCBI 105843) para recibir 10 <sup>7</sup> células/día, 10 <sup>9</sup> células/día o 10 <sup>11</sup> células/día.	No se encontraron efectos significativos sobre el metabolismo de la glucosa y otros parámetros metabólicos.	(Gilljamse et al., 2020)
Ensayo aleatorizado, paralelo controlado	Participaron 118 mujeres de 36 a 66 años de edad con diagnóstico de SM y según criterios de la IDF, reclutadas en comunidades en Harbin, China, de julio a agosto de 2015.	Intervención de 24 semanas: consumo diario de 220 g de yogur convencional, fermentado con cultivos de <i>Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus</i> y <i>Streptococcus thermophiles</i> .	<ul style="list-style-type: none"> <li>HOMA-IR ↓</li> <li>IA ↓</li> <li>Insulina a las 2 h ↓</li> <li>TGC ↓</li> <li>CT ↓</li> <li>TNF-α ↓</li> <li>ALT ↓</li> <li>HFF ↓</li> <li>IHF ↓</li> <li>FGF21 ↓</li> <li>SOD ↑</li> <li>GSH-Px ↑</li> <li>ZJU ↓</li> <li>LPS ↓</li> <li>Vaspina ↓</li> </ul>	(Chen et al., 2019)

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Masa grasa ↓</li> <li>• CC ↓</li> </ul>	
--	--	--	--	--

Nota: sVCAM-1: molécula de adhesión celular vascular soluble; IL-6: Interleucina 6; IA: insulina en ayuno; TGC: triglicéridos; HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina (por sus siglas en inglés, Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance); CT: colesterol total; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa. ALT: alanina aminotransferasa; HFF: fracción grasa hepática; IHF: lípidos intrahepáticos; FGF21: factor de crecimiento de fibroblastos 21; SOD: superóxido dismutasa; GSH-Px: la glutatión peroxidasa; ZJU: (índice de esteatosis hepática, desarrollado por la Universidad de Zhejiang); LPS: liposacaridos, CC: circunferencia de cintura.

## Prebióticos

Diseño del estudio	Participantes	Intervención	Beneficios sobre SM	Referencia
Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego.	Participaron en el estudio 43 personas con alto riesgo de desarrollar SM o con SM diagnosticado, para la determinación de SM, se definió como la presencia de dos en lugar de tres criterios de inclusión, los participantes fueron inscritos en el estudio a través de un programa nacional para trastornos metabólicos en colaboración con médicos de familia, en Eslovenia..	Intervención de 4 semanas, consumo de pan con betaglucanos experimental (BGB): pan de trigo mixto con betaglucanos de cebada añadidos, es decir, 3.4 g/100 g.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peso corporal ↓</li> <li>• CC ↓</li> <li>• CT ↓</li> <li>• AGCC: ácido propiónico ↑</li> </ul>	(Velikonja et al., 2019)
Ensayo cruzado aleatorizado	Participaron en el estudio 30 personas, 27 de ellos completaron	Intervención de 12 semanas, las ingestas de: extracto de salvado de	Este tipo de fibra dietética no moduló los parámetros	(Kjølbaek et al., 2020)



	<p>el estudio (90%). Los participantes fueron reclutados a través de las páginas web (<a href="http://forsøgsperson.dk">http://forsøgsperson.dk</a> y <a href="http://nexs.ku.dk">http://nexs.ku.dk</a>), redes sociales y periódicos. El estudio se llevó a cabo en el Departamento de Nutrición, Ejercicio y Deportes, Universidad de Copenhague desde agosto de 2014 hasta junio de 2015.</p>	<p>trigo, rico en oligosacáridos de arabinoxilano (AXOS) (10,4 g/d de AXOS). La dieta de los participantes se complementó con cápsulas de aceite de pescado (~228 kJ/d) que contenían 3,6 g/d de PUFA n-3 (1,32 g/d de DHA y 1,86 g/d de EPA).</p>	<p>metabólicos lipídicos o de glucosa relacionados con el SM.</p> <p>Modificaciones pero no significativos en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HOMA-IR ↓</li> <li>• c-HDL ↑</li> </ul>	
<p>Ensayo cruzado aleatorizado</p>	<p>Participaron en el estudio 49 hombres de 49 a 74 años, con <math>\geq 2</math> de los factores de riesgo de SM, fueron reclutados entre junio de 2015 y marzo de 2016 del condado de Uppsala, Suecia, a través de anuncios en periódicos locales, Internet y mediante invitación directa de sujetos con inclusión coincidente. Se llevó a cabo en el Laboratorio de Nutrición Clínica de la Universidad de Uppsala, ubicado en el Hospital Universitario de Uppsala.</p>	<p>Intervención de 8 semanas. Dieta de granos integrales de centeno y de trigo, complementados con dosis de 280 mg/d (pureza del 20 %) de lignanos aislados de cáscaras de linaza.</p>	<p>No afectó el metabolismo de la glucosa en hombres con SM, pero se observaron efectos transitorios en el CT y c-LDL con una reducción después de la dieta con centeno en comparación con el trigo.</p> <p>No se observaron diferencias entre las dietas de intervención en cuanto al IMC, CC, TGC y la presión arterial sistólica o diastólica ni en el c-HDL.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En consumo de centeno integral con</li> </ul>	<p>(Eriksen et al., 2020)</p>

			lignan AGCC: butirato ↑	
Ensayo controlado aleatorizado de un solo brazo	Reclutados para el estudio 40 pacientes ambulatorios con SM que visitaron la Fundación para la Promoción de la Salud de Okinawa, Japón del 1 de junio de 2014 al 31 de mayo de 2015.	Intervención de 4 semanas: consumo diario de 350 g de amazake (bebida de arroz fermentado).de arroz blanco (WA) o amazake de arroz integral (BA).	<p>No se observaron diferencias significativas en los parámetros antropométricos, clínicos o bioquímicos entre los grupos WA y BA.</p> <p>Relación entre la microbiota intestinal y los componentes del SM:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Correlación negativa significativa entre <i>Sutterella wadsworthensis</i> y la glucemia; Lactobacillales DJF B280 y los triglicéridos y entre A2 207 (bacteria productora de butirato) y los triglicéridos.</li> <li>• Correlación positiva significativa entre Lactobacillales DJF B280 y el colesterol HDL, y entre A2 207 y el colesterol LDL.</li> </ul>	(Akamine et al., 2022)
Ensayo clínico aleatorizado	Se reclutaron 124 voluntarios, edades de 20 a 65 años con obesidad central (circunferencia de	Intervención de 12 semanas: consumo de 56 g de maní o 82 g de barras de arroz isocalóricas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peso corporal ↓</li> <li>• CC ↓</li> <li>• GA ↓</li> </ul>	(S. Wang et al., 2021)

	cintura $\geq 90$ cm para hombres o $\geq 80$ cm para mujeres) y al menos otro factor de riesgo para SM según los criterios de la IDF para adultos chinos.	cada día antes del almuerzo y la cena.		
Estudio paralelo, controlado y aleatorio.	Participaron 61 individuos con sobrepeso/obesidad de ambos sexos (23 hombres y 31 mujeres), con edades comprendidas entre 40–65 años, con síndrome metabólico.	Intervención de 12 semanas: se les asignó una dieta isoenergética. a base de cereales integrales (grupo WGC) o Productos de cereales refinados (grupo RC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Concentraciones de adiponectina <math>\uparrow</math></li> <li>• Directamente asociadas con los AGCC y el acetato del plasma.</li> </ul>	(Polito et al., 2020)
Ensayo piloto comunitario aleatorizado, de un solo centro y simple ciego.	Participaron 60 pacientes de 35 a 65 años de edad residentes de Tianjin durante más de 5 años y diagnosticados con SM.	Intervención de 6 meses: Se les asignó tomar inulina oral: fórmula de inulina + MTC (medicina tradicional china) e inulina + metformina.	En el grupo tratado con inulina, se observaron correlaciones positivas entre los niveles de HDL y la abundancia de Bacteroidetes, Bacteroidaceae, y Bacteroides. En contraste, Actinobacteria mostró una correlación negativa con el colesterol total y el LDL, mientras que la abundancia de Firmicutes se asoció inversamente con los niveles de HDL. En el grupo inulina + MTC, se evidenciaron correlaciones negativas entre Romboutsia y HDL, así como	(Tian et al., 2022)

			entre Veillonellaceae y el perímetro de cintura. En general, el grupo que recibió inulina y metformina presentó menos correlaciones significativas que los demás grupos analizados.	
Ensayo doble ciego, cruzado, aleatorizado y controlado con placebo.	Participaron 62 pacientes con SM según criterios de la IDF, polimedificados contra la hipertensión, y(o) diabetes y/o dislipidemia, el ensayo fue aprobado por el Comité de Ética Clínica Hospitalaria de la Universidad Reina Sofía (Murcia, España) y el Comité de Bioética del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (Madrid, España).	Intervención de 1 mes: cada paciente consumió diariamente dos cápsulas de 900 mg de EP nutracéutico de extracto de granada (320 mg de fenólicos) o placebo (900 mg de micro-celulosa cristalina) de forma cruzada con 1 mes de lavado entre tratamientos.	Comparativo entre sexos: Mujeres: <ul style="list-style-type: none"> <li>• c-HDL ↑</li> <li>• Leptina ↑</li> <li>• Adiponectina ↑</li> </ul> Hombres: <ul style="list-style-type: none"> <li>• IA ↑</li> <li>• HOMA-IR ↑</li> <li>• LBP ↑</li> <li>• Creatinina ↑</li> <li>• GGT ↑</li> </ul> El efecto prebiótico de la EP depende del fármaco que tome el paciente.	(Cortés-Martín et al., 2021)

Nota: IA: insulina en ayuno; TGC: triglicéridos; HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina (por sus siglas en inglés, Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance); CT: colesterol total; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa; CC: circunferencia de cintura; IMC: índice de masa corporal; c-HDL: Lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: Lipoproteínas de baja densidad; GA: glucosa en ayuno; AGCC: ácidos grasos de cadena corta; ; GGT: β-glutamyl transferasa; ; LBP: proteína de unión a lipopolisacáridos.

## Simbióticos

Diseño del estudio	Participantes	Intervención	Beneficios sobre SM	Referencia
Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego	70 militares con SM según los criterios de la IDF que fueron remitidos al Hospital de Subespecialidades Vali Asr en Teherán, entre abril de 2019 y octubre de 2019.	Intervención de 8 semanas, con simbióticos: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Lactobacillus casei</i> (<math>3,5 \times 10^9</math> UFC)</li> <li>- <i>Lactobacillus acidophilus</i> (<math>1 \times 10^9</math> UFC)</li> <li>- <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (<math>7,5 \times 10^8</math> UFC)</li> <li>- <i>Lactobacillus bulgaricus</i> (<math>1 \times 10^8</math> UFC)</li> <li>- <i>Bifidobacterium breve</i> (<math>1 \times 10^{10}</math> UFC)</li> <li>- <i>Bifidobacterium longum</i> (<math>3,5 \times 10^9</math> UFC)</li> <li>- <i>Streptococcus thermophiles</i> (<math>1 \times 10^8</math> UFC)</li> <li>- Fructooligosacáridos (FOS), lactosa, estearato de magnesio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IMC ↓</li> <li>• TGC ↓</li> </ul>	(Parastouei et al., 2020)
Ensayo clínico aleatorizado, triple ciego y paralelo	Participaron 46 voluntarios de ambos sexos de entre 25 y 70 años, con un IMC de 25 kg/m <sup>2</sup> y con al menos tres determinantes de SM, fueron reclutados en los centros de	Intervención de 12 semanas, con simbióticos: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Lactobacillus casei</i></li> <li>- <i>Lactobacillus rhamnosus</i></li> <li>- <i>Streptococcus thermophilus</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peso corporal ↓</li> <li>• IMC ↓</li> <li>• GA ↓</li> <li>• Concentración de insulina ↓</li> </ul>	(Rabiei et al., 2019)

	servicios de salud del distrito 2 de Teherán.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Bifidobacterium breve</i></li> <li>- <i>Lactobacillus acidophilus</i></li> <li>- <i>Bifidobacterium longum</i></li> <li>- <i>Lactobacillus bulgaricus</i></li> </ul> <p>Recuentos viables totales (TVC): 2× 10<sup>8</sup> UFC, para todas las bacterias.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- FOS (prebiótico de fructooligosacárido) 125 mg en cada cápsula, estearato de magnesio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HOMA-IR ↓</li> <li>• PYY ↑</li> <li>• GLP-1 ↑</li> </ul>	
Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo con tres brazos paralelos.	Participaron 180 personas de ambos sexos con sobrepeso y rasgos de SM. El reclutamiento se realizó en Kiel y alrededores a partir de la base de datos del Centro de Investigación Clínica del CRC de Kiel (Alemania) entre junio de 2021 (primer paciente, primera visita) y mayo de 2022 (último paciente, última visita) mediante anuncios y folletos.	<p>Intervención de 3 meses: consumo de un sobre de 6 g del producto de prueba dos veces al día, por la mañana y por la noche.</p> <p>Producto simbiótico:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Lactobacillus fermentum</i> K7-Lb1</li> <li>- <i>L. fermentum</i> K8-Lb1</li> <li>- <i>L. fermentum</i> K11-Lb3</li> </ul> <p>Cada cepa de 5 × 10<sup>9</sup> UFC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Goma de acacia (goma arábiga). fibra dietética, soluble purificada e instantánea (10 g).</li> </ul>	<p>Solo probióticos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Masa grasa corporal ↓</li> <li>• Peso corporal ↓</li> <li>• IMC ↓</li> <li>• CC ↓</li> <li>• Relación cintura-talla ↓</li> <li>• Tejido adiposo visceral ↓</li> <li>• Grado de esteatosis hepática ↓</li> </ul> <p>Simbióticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tejido adiposo visceral ↓</li> <li>• Grado de esteatosis hepática ↓</li> </ul>	(Laue et al., 2023)

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estreñimiento ↓</li> </ul>	
Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de grupos paralelos.	Participaron 60 pacientes de edad avanzada (de 65 a 80 años) con diagnóstico de SM según los criterios de la IDF e inscritos consecutivamente en el servicio ambulatorio de prevención de enfermedades cardiovasculares del Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad de Bolonia, Italia.	<p>Intervención de 60 días: consumo de fórmula simbiótica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Lactobacillus plantarum</i> PBS067—DSM 24,937 (unidades formadoras de colonias (UFC) por dosis = <math>2 \times 10^9</math>),</li> <li>- <i>Lactobacillus acidophilus</i> PBS066—DSM 24,936 (UFC por dosis = <math>2 \times 10^9</math>)</li> <li>- <i>Lactobacillus reuteri</i> PBS072—DSM 25,175 (UFC por dosis = <math>2 \times 10^9</math>) (UFC total/dosis = <math>6 \times 10^9</math> UFC)</li> <li>- Fibras prebióticas: inulina y fructooligosacáridos (FOS).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CC ↓</li> <li>• IA ↓</li> <li>• GA ↓</li> <li>• CT ↓</li> <li>• c-HDL ↑</li> <li>• No c-HDL ↓</li> <li>• TGC ↓</li> <li>• c-LDL ↓</li> <li>• PCR ↓</li> <li>• TNF-<math>\alpha</math> ↓</li> <li>• PAM ↓</li> <li>• VAI ↓</li> </ul>	(Cicero et al., 2021)
Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de tres brazos y grupos paralelos.	Participaron pacientes adultos masculinos y femeninos prediabéticos de entre 35 y 70 años de edad según la definición de la ADA. El SM se definió según la clasificación de la NCEP ATP-III. Se reclutaron de los primeros familiares de pacientes diabéticos tipo 2 en la clínica ambulatoria del Centro de Investigación Endocrina y Metabolismo de Isfahán Irán,	<p>Intervención de 24 semanas: suplemento de 6 g/d de un simbiótico que contenía:</p> <p>Probióticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Lactobacillus acidophilus</i>,</li> <li>- <i>Bifidobacterium bifidum</i>,</li> <li>- <i>Bifidobacterium lactis</i></li> <li>- <i>Bifidobacter longum</i> liofilizados (<math>1.5 \times 10^9</math> para cada uno) más inulina.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HG ↓</li> <li>• HTA ↓</li> <li>• HTG ↓</li> <li>• Prevalencia del SM ↓</li> </ul>	(Kassaian et al., 2019)

	entre junio de 2016 y marzo de 2018.			
Ensayo clínico abierto, aleatorizado y de diseño paralelo	Participaron 55 individuos chinos de Hong Kong con sobrepeso y obesidad, entre 20 y 65 años de edad. Reclutados en el Parque Científico de Hong Kong entre enero y octubre de 2021.	Intervención de 8 semanas. El suplemento simbiótico proporcionado contenía una mezcla de $1 \times 10^{10}$ UFC de probióticos: - $5 \times 10^9$ UFC de <i>Bifidobacterium lactis</i> HN019. - $5 \times 10^9$ UFC de <i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM). - un prebiótico (1.7 g de polidextrosa) envasados en un sobre.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peso corporal ↓</li> <li>• IMC ↓</li> <li>• Masa grasa corporal ↓</li> <li>• Masa grasa del tronco ↓</li> <li>• Grasa visceral ↓</li> <li>• GA ↓</li> <li>• IA ↓</li> <li>• HOMA-IR ↓</li> <li>• CT ↓</li> <li>• c-HDL ↑</li> <li>• TGC ↓</li> </ul>	(Lauw et al., 2023)

Nota: IA: insulina en ayuno; TGC: triglicéridos; HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina (por sus siglas en inglés, Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance); CT: colesterol total; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa; CC: circunferencia de cintura; IMC: índice de masa corporal; c-HDL: Lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: Lipoproteínas de baja densidad; No-HDL: Colesterol que no pertenece a HDL; GA: glucosa en ayuno; AGCC: ácidos grasos de cadena corta; PYY: Péptido YY; GLP-1: Péptido similar al glucagón tipo 1; PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa; HG: hiperglucemia; HTA: hipertensión arterial; HTG: hipertrigliceridemia; PAM: presión arterial media; VAI: índice de adiposidad visceral.



## IX. Discusión

### 9.1. Efectos de cepas probióticas sobre los componentes del SM

Los hallazgos de esta revisión sistemática destacan la aplicación clínica de múltiples cepas probióticas en ensayos clínicos aleatorizados y controlados dirigidos a intervenir sobre componentes clave del SM. De manera particular, se identificaron cepas recurrentemente empleadas que mostraron asociaciones positivas con mejoras metabólicas sustanciales.

Entre las cepas con mayor respaldo empírico destacan *Limosilactobacillus reuteri*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis* y *Lactiplantibacillus plantarum*. Estas cepas, cuando se administraron en dosis que oscilaron entre  $10^8$  y  $10^{10}$  unidades formadoras de colonias (UFC), mostraron efectos consistentes en la reducción de marcadores inflamatorios (IL-6, TNF- $\alpha$ , proteína C reactiva ultrasensible), parámetros glicémicos (insulina en ayuno [IA], glucosa en ayuno [GA], HOMA-IR) y perfiles lipídicos (triglicéridos [TGC], colesterol total [CT], colesterol HDL [c-HDL]). Además, se observaron mejoras en indicadores antropométricos como el índice de masa corporal (IMC), la masa grasa corporal y la adiposidad visceral, así como en variables funcionales vinculadas a la regulación del apetito, como GLP-1 y PYY.

A continuación, se presenta un análisis temático de los efectos observados según los componentes del SM.

#### 9.1.1. Obesidad

Las cepas probióticas han mostrado efectos significativos en la reducción del IMC, la masa grasa corporal y la adiposidad visceral:

- *Lactobacillus acidophilus* redujo IMC y masa grasa corporal, además de mejorar los niveles de GLP-1 (Cicero et al., 2021; Kassaian et al., 2019; Lauw et al., 2023; Parastouei et al., 2020; Rabiei et al., 2019).

- *Lactobacillus casei* disminuyó IMC y TGC, con incrementos en GLP-1 y PYY (Parastouei et al., 2020; Rabiei et al., 2019).

- *Lactobacillus rhamnosus* contribuyó a la reducción de IMC y al aumento de péptidos relacionados con saciedad (Natividad et al., 2018).

- *Lactobacillus fermentum* impactó favorablemente en masa grasa corporal, peso y esteatosis hepática (Laue et al., 2023).

- *Bifidobacterium breve* y *B. longum* se asociaron con mejoras en IMC y reducción de la prevalencia de SM (Chen et al., 2019).

- *Limosilactobacillus reuteri* mostró reducción del índice de adiposidad visceral (VAI) (Cicero et al., 2021; Tenorio-Jiménez et al., 2019).

#### 9.1.2. Resistencia a la insulina

Los efectos sobre la sensibilidad a la insulina fueron consistentes en múltiples estudios, destacando mejoras en HOMA-IR, insulina y glucosa en ayuno:

- *Bifidobacterium lactis* redujo hiperglucemia, GA y HOMA-IR, además de mejorar el perfil lipídico (Kassaian et al., 2019; Lauw et al., 2023; Wastyk et al., 2023).

- *Lactobacillus acidophilus* mostró eficacia en la reducción de insulina y HOMA-IR (Cicero et al., 2021; Rabiei et al., 2019).

- *Lactobacillus casei*, *L. rhamnosus*, *L. bulgaricus*, *L. fermentum* y *Streptococcus thermophilus* también contribuyeron a mejorar la sensibilidad a la insulina (Chen et al., 2019; Laue et al., 2023; Parastouei et al., 2020; Rabiei et al., 2019).

- *Anaerobutyricum soehngenii* se asoció con una mayor eliminación de glucosa corporal, sugiriendo un efecto positivo en el metabolismo de la glucosa (Gilljamse et al., 2020).

- *Limosilactobacillus reuteri* redujo insulina y GA en participantes respondedores (Cicero et al., 2021).

### 9.1.3. Hipertensión arterial

Algunas cepas demostraron efectos antihipertensivos directos o indirectos:

- *Bifidobacterium lactis* fue eficaz para reducir la presión arterial y mejorar el perfil lipídico (Kassaian et al., 2019).

- *Lactiplantibacillus plantarum* disminuyó la presión arterial media (PAM) (Cicero et al., 2021; Wastyk et al., 2023).

- *Bifidobacterium bifidum*, *B. breve* y *B. longum* se asociaron con reducción de la prevalencia de HTA (Kassaian et al., 2019).

- *Lactobacillus acidophilus* mostró reducción significativa de la presión arterial sistólica y diastólica (Cicero et al., 2021).

### 9.1.4. Dislipidemia

Los efectos sobre TGC, CT, c-HDL y c-LDL fueron ampliamente documentados:

- *Limosilactobacillus reuteri* redujo TGC, CT y hsCRP (Tenorio-Jiménez et al., 2019).

- *Lactiplantibacillus plantarum* mejoró TGC, CT, c-no-HDL y c-LDL (Wastyk et al., 2023).

- *Bifidobacterium lactis* aumentó c-HDL y mejoró las razones CT/c-HDL y TGC/c-HDL (Lauw et al., 2023).

- *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. rhamnosus*, *L. fermentum* y *S. thermophilus* mostraron efectos positivos sobre TGC y CT (Cicero et al., 2021; Rabiei et al., 2019).

#### 9.1.5. Mecanismos inmunometabólicos y modulación del microbioma

Los efectos clínicos observados se ven respaldados por evidencia sobre la capacidad de ciertas cepas para modular el microbioma intestinal y reducir la inflamación sistémica:

- *Lactobacillus rhamnosus* CNCM I-3690 limitó la proliferación de *Bilophila wadsworthia*, mejoró la integridad epitelial intestinal y redujo la inflamación sistémica (Natividad et al., 2018).

- *Prevotella melaninogenica* indujo la producción de IL-10 en monocitos humanos, sugiriendo un papel inmunorregulador relevante (Oka et al., 2024).

#### 9.1.6. Variabilidad interindividual y medicina personalizada

La respuesta a los probióticos depende del microbioma basal, la dieta habitual y otros factores individuales. En el estudio de (Wastyk et al., 2023), se evidenció la existencia de “respondedores” y “no respondedores”, lo que plantea retos para la estandarización de protocolos y subraya la necesidad de avanzar hacia modelos de intervención basados en medicina personalizada.

### 9.2. Efectos de los prebióticos sobre los componentes del SM

Los estudios clínicos revisados evidencian el papel relevante de distintos tipos de prebióticos, administrados tanto de forma aislada como integrados en formulaciones simbióticas, en la mejora de parámetros clínicos clave en pacientes con SM o en riesgo de desarrollarlo. Los compuestos más frecuentemente evaluados incluyen fructooligosacáridos (FOS), inulina, arabinoxilanos (AXOS), betaglucanos y polidextrosa,

cada uno con mecanismos y efectos particulares sobre la microbiota y el metabolismo del huésped. A continuación, se presenta un análisis temático de los efectos observados, agrupados por componente fisiopatológico.

### 9.2.1. Obesidad

Los efectos sobre la composición corporal fueron consistentes, destacando reducciones en el índice de masa corporal (IMC), masa grasa y circunferencia de cintura:

- FOS: Asociados con disminución del IMC y regulación hormonal favorable (GLP-1, PYY) (Cicero et al., 2021; Parastouei et al., 2020; Rabiei et al., 2019).
- Polidextrosa: Reducción de IMC y grasa visceral como parte de una fórmula simbiótica (Lauw et al., 2023).
- Betaglucanos: Contribuyeron a la pérdida de peso y reducción de circunferencia de cintura (Velikonja et al., 2019).
- Goma arábica: Mostró efectos positivos sobre masa grasa y esteatosis hepática (Laue et al., 2023).

### 9.2.2. Resistencia a la insulina

Varios prebióticos demostraron capacidad para mejorar la sensibilidad a la insulina, evidenciada por reducciones en HOMA-IR, glucosa en ayuno y marcadores hormonales:

- FOS: Reducción de RI y aumento de GLP-1 y PYY (Cicero et al., 2021; Parastouei et al., 2020).
- Inulina: Mejora de glucemia y HOMA-IR, tanto en uso aislado como combinado (Kassaian et al., 2019; Tian et al., 2022).
- AXOS: Aumento de bifidobacterias y bacterias butirato-productoras, con mejora del índice HOMA (Kjølbaek et al., 2020).
- Lignanos de linaza: Contribuyeron a la producción de butirato fecal, asociado a mejor sensibilidad insulínica (Eriksen et al., 2020).

### 9.2.3. Hipertensión arterial

Aunque menos estudiado, algunos prebióticos mostraron efectos antihipertensivos relevantes:

- Inulina: Reducción de presión arterial sistólica y diastólica en estudios clínicos (Cicero et al., 2021; Kassaian et al., 2019).
- Polidextrosa: Mejora indirecta de parámetros hemodinámicos a través de reducción de adiposidad y perfil lipídico (Lauw et al., 2023).

### 9.2.4. Dislipidemia

Los efectos sobre TGC, CT y c-HDL fueron ampliamente documentados:

- FOS: Reducción de TGC y mejora de la relación CT/c-HDL (Parastouei et al., 2020).
- Inulina: Mejora del perfil lipídico, incluyendo CT y c-HDL (Tian et al., 2022).
- AXOS: Aumento de c-HDL (Kjølbaek et al., 2020).
- Polidextrosa: Incremento de c-HDL y reducción de la relación CT/c-HDL (Lauw et al., 2023).

### 9.2.5. Mecanismos inmunometabólicos y modulación microbiana

Los efectos clínicos observados coinciden con lo planteado por (Correa et al., 2019; Oliveira & González-Molero, 2016), quienes destacan que la restauración de la microbiota mediante intervención dietética puede revertir estados obesogénicos y mejorar la función metabólica en tejidos como el hígado, músculo y tejido adiposo. Los prebióticos no sólo nutren selectivamente microorganismos beneficiosos, sino que modulan vías inmunometabólicas y hormonales de relevancia clínica.

Combinaciones multiespecie con fibras como inulina y polidextrosa han demostrado potenciar efectos antiinflamatorios y metabólicos, incluyendo aumentos en Bacteroides, Firmicutes y bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta como el butirato y el propionato.

#### 9.2.6. Variabilidad interindividual y personalización

La respuesta a los prebióticos mostró variabilidad entre sujetos, como se evidenció en estudios como los de (Akamine et al., 2022; S. Wang et al., 2021). Factores como genética, microbiota basal y medicación concomitante —como se discutió en (Cortés-Martín et al., 2021)— pueden influir en la eficacia de la intervención. Este fenómeno confirma la necesidad de criterios de personalización en el uso de alimentos funcionales, tal como propone (Gil, 2017).

#### 9.2.7. Implicaciones clínicas y desafíos futuros

Compuestos emergentes como polidextrosa y goma arábica demostraron ser prometedores en intervenciones simbióticas, incluso logrando reversión parcial o total del diagnóstico clínico de SM (Cicero et al., 2021). Esto representa una evolución significativa respecto a enfoques convencionales centrados únicamente en dieta o farmacoterapia.

La convergencia entre hallazgos experimentales y evidencia teórica posiciona a los prebióticos como agentes activos en la modulación de la microbiota intestinal y sus efectos metabólicos. No obstante, persisten desafíos: es necesario estandarizar dosis, duraciones de intervención y criterios de evaluación; realizar estudios longitudinales; y profundizar en los mecanismos moleculares involucrados.

En conjunto, esta revisión permite delimitar el papel terapéutico de los prebióticos —aislados o como parte de simbióticos— como herramientas complementarias dentro de estrategias multidisciplinarias para el manejo del SM, con impacto en múltiples dominios clínicos y metabólicos.

Aquí tienes el apartado de discusión reorganizado temáticamente según los efectos de los **\*\*simbióticos\*\*** sobre los principales componentes del síndrome metabólico: **\*\*obesidad\*\***, **\*\*resistencia a la insulina\*\***, **\*\*hipertensión arterial\*\*** y **\*\*dislipidemia\*\***. Está redactado con estilo académico para integrarse directamente en tu tesis:

### 9.3. Efectos de los simbióticos sobre los componentes del SM

Los simbióticos, definidos como combinaciones específicas de probióticos y prebióticos que generan beneficios superiores a los de sus componentes individuales (Gibson et al., 2017; Gil, 2017), han demostrado en diversos ensayos clínicos una eficacia significativa en el abordaje del SM. La revisión de estudios comparativos confirma que su efecto terapéutico se basa no solo en una acción acumulativa, sino en una sinergia funcional que amplifica sus beneficios sobre parámetros antropométricos, glicémicos, lipídicos e inflamatorios. A continuación, se presenta un análisis temático de los efectos observados, agrupados por componente fisiopatológico.

#### 9.3.1. Obesidad

Los simbióticos han mostrado efectos consistentes en la reducción de indicadores antropométricos como el índice de masa corporal (IMC), la grasa visceral y la esteatosis hepática:

- En los estudios de (Parastouei et al., 2020; Rabiei et al., 2019), se observaron reducciones significativas en IMC y grasa corporal, acompañadas de mejoras hormonales (GLP-1, PYY).

- (Laue et al., 2023) reportaron que los simbióticos lograron mayores reducciones en grasa visceral y esteatosis hepática que los probióticos aislados, destacando el papel de la goma arábiga como matriz prebiótica.

- (Cicero et al., 2021) evidenciaron mejoras antropométricas en adultos mayores, junto con una disminución significativa en la prevalencia de SM.



- (Kassaian et al., 2019; Lauw et al., 2023) confirmaron que los simbióticos pueden revertir alteraciones metabólicas tempranas en pacientes obesos, especialmente cuando se combinan con dieta estructurada.

### 9.3.2. Resistencia a la insulina

Los efectos sobre la sensibilidad a la insulina fueron consistentes, destacando mejoras en glucemia, HOMA-IR y marcadores endocrinos:

- (Parastouei et al., 2020; Rabiei et al., 2019) reportaron disminuciones significativas en glucemia y resistencia a la insulina, junto con aumentos en GLP-1 y PYY.

- (Cicero et al., 2021) observaron mejoras en glucemia y marcadores inflamatorios en adultos mayores.

- (Kassaian et al., 2019; Lauw et al., 2023) documentaron reducciones en HOMA-IR y glucosa en ayuno en pacientes prediabéticos.

- (Araujo et al., 2022) mostraron que, incluso sin cambios en LDL o energía ingerida, los simbióticos mejoraron marcadores endocrinos clave.

### 9.3.3. Hipertensión arterial

Aunque menos estudiado, algunos ensayos clínicos sugieren efectos antihipertensivos relevantes:

- (Cicero et al., 2021) reportaron mejoras en presión arterial sistólica y diastólica como parte de un beneficio integral en adultos mayores.

- (Kassaian et al., 2019) observaron efectos positivos sobre presión arterial en pacientes con alteraciones metabólicas incipientes.

### 9.3.4. Dislipidemia

Los efectos sobre TGC, CT y c-HDL fueron ampliamente documentados:

- (Parastouei et al., 2020; Rabiei et al., 2019) reportaron disminuciones significativas en TGC y mejoras en la relación CT/c-HDL.

- (Cicero et al., 2021) evidenciaron mejoras en el perfil lipídico, incluyendo aumentos en c-HDL y reducción de CT.

- (Lauw et al., 2023) confirmaron mejoras en c-HDL y grasa visceral, incluso en ausencia de cambios en LDL.

#### 9.3.5. Mecanismos funcionales e inmunometabólicos

Desde una perspectiva funcional, la administración de prebióticos facilita el crecimiento y la actividad de los probióticos en el intestino, favoreciendo la producción de AGCC como el butirato y la regulación de vías inflamatorias como TNF- $\alpha$  y proteína C reactiva (PCR) (Davani-Davari et al., 2019). Esta sinergia fue consistente en la mayoría de los ensayos analizados, promoviendo la restauración microbiana, la inmunomodulación y la mejora metabólica general.

#### 9.3.6. Criterios de formulación y aplicación clínica

Para que los simbióticos logren beneficios clínicos sostenidos en el tratamiento del SM, se recomienda:

- Seleccionar cepas con evidencia terapéutica comprobada y combinarlas con fibras fermentables compatibles.

- Garantizar la viabilidad bacteriana mediante formulaciones estables y funcionales.

- Establecer un tiempo mínimo de intervención de 12 semanas, ajustado a las necesidades metabólicas del paciente.

- Integrar los simbióticos en planes de salud que incluyan nutrición, actividad física y educación terapéutica.

- Unificar criterios de formulación y evaluación clínica para facilitar la comparación entre estudios y fortalecer la aplicabilidad de los resultados.

### 9.3.7. Implicaciones y desafíos

El conjunto de evidencia revisada respalda el uso de simbióticos como intervención efectiva y versátil en el tratamiento y prevención del SM. No obstante, se requiere estandarizar protocolos, realizar estudios más prolongados y aplicar metodologías multiómicas con estratificación microbiana para personalizar las intervenciones y optimizar sus resultados.

### 9.4. Efectos de los moduladores de la microbiota intestinal según el periodo de intervención

La efectividad de los agentes moduladores de la microbiota intestinal —probióticos, prebióticos y simbióticos— depende en gran medida del tiempo de intervención. La adaptación bacteriana, la producción de AGCC, la regulación hormonal y la modulación inflamatoria requieren una exposición sostenida para manifestar beneficios clínicos concretos. A partir del análisis comparativo de los estudios revisados, se establecen los siguientes criterios temporales según el tipo de intervención:

Con probióticos, las intervenciones cortas (<6 semanas) muestran eficacia limitada (Gilijamse et al., 2020), mientras que las intervenciones intermedias (10–12 semanas) evidencian mejoras en IL-6, insulina y triglicéridos (Tenorio-Jiménez et al., 2019; Wastyk et al., 2023), dependiendo del perfil del paciente. Las intervenciones prolongadas ( $\geq 24$  semanas) inducen beneficios clínicos más amplios (Chen et al., 2019), incluyendo disminución en HOMA-IR, esteatosis hepática, TNF- $\alpha$ , masa grasa y CT, especialmente útiles en pacientes con comorbilidades metabólicas.

Con prebióticos, los estudios sugieren que 1–4 semanas de suplementación con compuestos como betaglucanos o extractos vegetales tienen un impacto agudo en AGCC y lípidos (Cortés-Martín et al., 2021; Velikonja et al., 2019), pero no modifican la microbiota funcional ni la resistencia a la insulina. En cambio, el intervalo de 8–12

semanas permite mejoras en c-HDL, adiponectina y glucemia (Kjølbaek et al., 2020; Polito et al., 2020), mientras que las intervenciones  $\geq 6$  meses consolidan correlaciones microbianas duraderas (Tian et al., 2022), particularmente en pacientes polimedicados.

- Con simbióticos, se evidencian efectos acumulativos y sinérgicos. Las intervenciones de  $\leq 8$  semanas, como en (Cicero et al., 2021; Parastouei et al., 2020), mostraron reducción de IMC y TGC, aunque su impacto se potencia cuando se combinan con estrategias dietéticas (Lauw et al., 2023). Las intervenciones intermedias ( $\sim 12$  semanas) representaron un punto de inflexión metabólico, activando mecanismos hormonales y antiinflamatorios (Laue et al., 2023; Rabiei et al., 2019), mientras que las intervenciones  $\geq 24$  semanas consolidaron beneficios preventivos sostenidos sobre SM, HTA y dislipidemia (Kassaiian et al., 2019).

Este análisis confirma que la duración es un componente estructural del protocolo clínico: Para probióticos, al menos 12 semanas son necesarias, siendo  $\geq 24$  semanas recomendables en comorbilidades avanzadas; Para prebióticos, el periodo óptimo se sitúa entre 8 y 12 semanas, aunque condiciones complejas pueden requerir  $\geq 6$  meses; Para simbióticos, el intervalo de 12 a 24 semanas activa mecanismos sinérgicos y mejora la eficacia terapéutica, especialmente en diseños combinados con dieta o ejercicio.

La duración de la intervención, si bien necesaria para consolidar efectos clínicos, no garantiza por sí sola la eficacia terapéutica. Estudios como el de (Wastyk et al., 2023) evidencian una alta variabilidad interindividual, influida por factores como el microbioma basal, la dieta, la edad y el uso de medicamentos. Este fenómeno, conocido como “respondedor metabólico”, plantea la necesidad de adoptar modelos de intervención personalizados, basados en la caracterización microbiana del paciente y apoyados en enfoques multiómicos, que permitan anticipar la respuesta clínica y optimizar los resultados terapéuticos.

## X. Conclusiones.

Esta revisión sistemática reúne la evidencia más relevante sobre el uso de probióticos, prebióticos y simbióticos en el tratamiento del SM. Los resultados confirman que estos agentes, al modular la microbiota intestinal, pueden generar mejoras clínicas significativas en glucemia, perfil lipídico, inflamación, composición corporal y regulación hormonal. Su eficacia, sin embargo, depende no solo del tipo de compuesto utilizado, sino también del tiempo de intervención y del perfil individual del paciente.

Los beneficios son más consistentes cuando se aplican durante una duración adecuada y bajo un enfoque personalizado. La adaptación bacteriana, la producción de metabolitos funcionales como los AGCC y la activación de vías inmunometabólicas requieren una exposición sostenida para consolidarse clínicamente. Por ello, el diseño terapéutico debe considerar tanto la selección racional de cepas y fibras fermentables como su integración en planes multidisciplinarios que incluyan nutrición, ejercicio físico y educación en salud.

Criterios terapéuticos que se pueden destacar según el tipo de intervención:

- Probióticos: Se recomienda una duración mínima de 12 semanas para inducir mejoras en parámetros inflamatorios, glicémicos y lipídicos. Intervenciones prolongadas ( $\geq 24$  semanas) son especialmente útiles en pacientes con comorbilidades, logrando reducciones sostenidas en HOMA-IR, esteatosis hepática y masa grasa.

- Prebióticos: El intervalo óptimo se sitúa entre 8 y 12 semanas, donde se observan mejoras en c-HDL, adiponectina y glucemia. En pacientes con mayor complejidad clínica, una duración  $\geq 6$  meses permite consolidar efectos microbianos y metabólicos más profundos.

- Simbióticos: Para activar mecanismos sinérgicos entre probióticos y prebióticos, se recomienda un periodo de 12 a 24 semanas. Su eficacia se potencia notablemente cuando se integran en estrategias combinadas con dieta estructurada y actividad física.

#### Recomendaciones complementarias:

- Personalización de la intervención: Dada la variabilidad interindividual en la respuesta terapéutica —influida por el microbioma basal, dieta, edad y medicación— se recomienda avanzar hacia modelos basados en estratificación microbiana y diseño multiómico que permitan anticipar la respuesta clínica.

- Seguimiento basado en biomarcadores: Incorporar marcadores funcionales como AGCC, HOMA-IR, c-HDL, TNF- $\alpha$  y PCR facilitará la evaluación de eficacia y la toma de decisiones durante el tratamiento.

- Integración en planes terapéuticos ampliados: Para optimizar resultados, el uso de agentes moduladores debe incorporarse en intervenciones multidisciplinarias que incluyan ajuste nutricional, educación terapéutica y ejercicio físico regular.

En síntesis, el tratamiento del síndrome metabólico mediante la modulación de la microbiota intestinal requiere una estrategia que combine una duración adecuada, una selección precisa de compuestos y un enfoque personalizado. La evidencia revisada confirma que probióticos, prebióticos y simbióticos son herramientas eficaces y adaptables, siempre que se integren en planes terapéuticos ajustados a las necesidades individuales.

La respuesta clínica varía entre pacientes, influida por factores como el microbioma basal, la dieta, la edad y la medicación. Por ello, es necesario avanzar hacia modelos basados en perfiles microbianos y tecnologías multiómicas, que permitan anticipar la eficacia de las intervenciones y ajustar las estrategias de forma precisa. El uso de

biomarcadores funcionales como HOMA-IR, AGCC, c-HDL y TNF- $\alpha$  puede mejorar el seguimiento clínico y apoyar decisiones terapéuticas más informadas.

En conjunto, los moduladores de la microbiota intestinal ofrecen un enfoque terapéutico prometedor y clínicamente relevante. Consolidar criterios como duración mínima, personalización y monitoreo adecuado será clave para optimizar sus beneficios y posicionarlos como elementos centrales en el manejo integral del síndrome metabólico.

A pesar de estos avances, esta revisión presenta limitaciones. La falta de ensayos clínicos prolongados en humanos, con diseños robustos y seguimiento multivariable, limita la generalización de los resultados. La escasa incorporación de herramientas de estratificación microbiana dificulta la predicción de la respuesta clínica. Además, al tratarse de una revisión cualitativa, se destaca la necesidad de realizar metaanálisis que permitan cuantificar el tamaño del efecto y comparar directamente las intervenciones. También se observa una heterogeneidad metodológica entre los estudios revisados, lo que refuerza la necesidad de estandarizar protocolos y criterios de evaluación en futuras investigaciones.

## XI. Referencias bibliográficas

- Akamine, Y., Millman, J. F., Uema, T., Okamoto, S., Yonamine, M., Uehara, M., Kozuka, C., Kaname, T., Shimabukuro, M., Kinjo, K., Mitsuta, M., Watanabe, H., & Masuzaki, H. (2022). Fermented brown rice beverage distinctively modulates the gut microbiota in Okinawans with metabolic syndrome: A randomized controlled trial. *Nutrition Research*, 103, 68–81. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2022.03.013>
- Ambroselli, D., Masciulli, F., Romano, E., Catanzaro, G., Besharat, Z. M., Massari, M. C., Ferretti, E., Migliaccio, S., Izzo, L., Ritieni, A., Grosso, M., Formichi, C., Dotta, F., Frigerio, F., Barbiera, E., Giusti, A. M., Ingallina, C., & Mannina, L. (2023). New Advances in Metabolic Syndrome, from Prevention to Treatment: The Role of Diet and Food. In *Nutrients* (Vol. 15, Issue 3). MDPI. <https://doi.org/10.3390/nu15030640>
- Araujo, R., Borges-Canha, M., & Pimentel-Nunes, P. (2022). *Microbiota Modulation in Patients with Metabolic Syndrome*. <https://doi.org/10.3390/nu14214490>
- Arreola-Ornelas, H., Merino-Juárez, G. A., Contreras-Loya, D., Méndez-Carniado, O., Morales-Juárez, L., Bernal-Serrano, D., Arizmendi-Barrera, K. A., Vargas-Martínez, C., Razo, C., Knaul, F. M., Gakidou, E., Dai, X., Cogen, R., & Ahmad, N. S. (2023). Burden of overweight and obesity in Mexico from 1990 to 2021. *Gaceta Medica de Mexico*, 159(6), 560–573. <https://doi.org/10.24875/GMM.23000397>
- ASOCIACIÓN ENTRE CONCENTRACIONES DE FERRITINA, CRP, sTFR Y HbA1c EN. (n.d.).
- Ballesteros-Pomar, M. D., & Arnaiz, E. G. (2018). Role of prebiotics and probiotics in the functionality of the microbiota in the patients receiving enteral nutrition. *Nutricion Hospitalaria*, 35(2), 18–26. <https://doi.org/10.20960/NH.1956>
- Bautista-Pérez, R., Pérez-Méndez, Ó., & Franco, M. (2024). Nuevos conceptos en la fisiopatología de la hipertensión arterial. Receptores purinérgicos. *Archivos de Cardiología de México*. <https://doi.org/10.24875/acm.23000245>
- Bedani, R., Cucick, A. C. C., Albuquerque, M. A. C. de, LeBlanc, J. G., & Saad, S. M. I. (2024). B-Group Vitamins as Potential Prebiotic Candidates: Their Effects on the Human Gut Microbiome. In *Journal of Nutrition* (Vol. 154, Issue 2, pp. 341–353). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2023.12.038>
- Bress, A. P., Irvin, M. R., & Muntner, P. (2017). Genetics of Blood Pressure: New Insights Into a Complex Trait. In *American Journal of Kidney Diseases* (Vol. 69, Issue 6, pp. 723–725). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.02.365>
- Carvajal Carvajal, C. (2017). REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SÍNDROME METABÓLICO: DEFINICIONES, EPIDEMIOLOGÍA, ETIOLOGÍA, COMPONENTES Y TRATAMIENTO. RESUMEN. 34(1).



- Castrillón, J. V., & Grancolombiano, P. (n.d.). *LA OBESIDAD FACTORES NEUROLÓGICOS Y SALUD PÚBLICA*.  
<https://doi.org/10.13140/RG.2.2.18294.82246>
- Chaput, J. P., McHill, A. W., Cox, R. C., Broussard, J. L., Dutil, C., da Costa, B. G. G., Sampasa-Kanyinga, H., & Wright, K. P. (2023). The role of insufficient sleep and circadian misalignment in obesity. In *Nature Reviews Endocrinology* (Vol. 19, Issue 2, pp. 82–97). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00747-7>
- Chen, Y., Feng, R., Yang, X., Dai, J., Huang, M., Ji, X., Li, Y., Okekunle, A. P., Gao, G., Onwuka, J. U., Pang, X., Wang, C., Li, C., Li, Y., & Sun, C. (2019). Yogurt improves insulin resistance and liver fat in obese women with nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome: A randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 109(6), 1611–1619. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy358>
- Cicero, A. F. G., Fogacci, F., Bove, M., Giovannini, M., & Borghi, C. (2021). Impact of a short-term synbiotic supplementation on metabolic syndrome and systemic inflammation in elderly patients: a randomized placebo-controlled clinical trial. *European Journal of Nutrition*, 60(2), 655–663. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02271-8>
- Cobos-Carbó, A., & Augustovski, F. (2011). Declaración CONSORT 2010: actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos. *Medicina Clínica*, 137(5), 213–215.  
<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.09.034>
- Cockrell Skinner, A., Ravanbakht, S. N., Skelton, J. A., Perrin, E. M., & Armstrong, S. C. (n.d.). *Prevalence of Obesity and Severe Obesity in US Children*.  
[www.aappublications.org/news](http://www.aappublications.org/news)
- Correa, M. L., Ojeda, M. S., & Lo Presti, M. S. (2019). Prebiotics and probiotics consumption in relation to metabolic syndrome markers in university students. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria*, 39(2), 171–182.  
<https://doi.org/10.12873/392lopresti>
- Cortés-Martín, A., Iglesias-Aguirre, C. E., Meoro, A., Selma, M. V., & Espín, J. C. (2021). Pharmacological Therapy Determines the Gut Microbiota Modulation by a Pomegranate Extract Nutraceutical in Metabolic Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *Molecular Nutrition and Food Research*, 65(6).  
<https://doi.org/10.1002/mnfr.202001048>
- Croci, S., D'apolito, L. I., Gasperi, V., Catani, M. V., & Savini, I. (2021). Dietary strategies for management of metabolic syndrome: Role of gut microbiota metabolites. In *Nutrients* (Vol. 13, Issue 5). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu13051389>
- Cuéllar, D., Yolanda, A., Sibaja, M., & Aguirre, U. (n.d.). *Endocrinología clínica de Dorantes y Martínez (5a.ed.)*.

- Cuevas Sierra, A., Chero-Sandoval, L., Cuevas-Sierra, A., de Luis, D., & Alfredo Martínez, J. (2024). > 1 < Microbiota intestinal en pacientes con obesidad: relación con la nutrición y la inflamación Role of the gut microbiota in the patient with obesity: relationships with nutrition and inflammation Palabras clave. *Nutr Clin Med*, XVIII(1), 1–23. <https://doi.org/10.7400/NCM.2024.18.1.5129>
- D<sup>a</sup> Paula Crespo Escobar, D. (n.d.). *OBESIDAD Y SOBREPESO: LA PANDEMIA SILENCIOSA DEL SIGLO XXI*.
- Dalile, B., Van Oudenhove, L., Vervliet, B., & Verbeke, K. (2019). The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 16, Issue 8, pp. 461–478). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3>
- Davani-Davari, D., Negahdaripour, M., Karimzadeh, I., Seifan, M., Mohkam, M., Masoumi, S. J., Berenjian, A., & Ghasemi, Y. (2019). Prebiotics: Definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. In *Foods* (Vol. 8, Issue 3). MDPI Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/foods8030092>
- de las Heras, N., & Sanz-Rosa, D. (2012). Avances en la etiopatogenia de la hipertensión arterial: Actualización en la investigación preclínica. In *Hipertension y Riesgo Vascular* (Vol. 29, Issue 3, pp. 86–95). <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2012.07.002>
- del Campo-Moreno, R., Alarcón-Cavero, T., D'Auria, G., Delgado-Palacio, S., & Ferrer-Martínez, M. (2018). Microbiota and Human Health: characterization techniques and transference. In *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* (Vol. 36, Issue 4, pp. 241–245). Elsevier Doyma. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.02.007>
- Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017). The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. In *Gastroenterology Clinics of North America* (Vol. 46, Issue 1, pp. 77–89). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.09.007>
- Ding, C., Lim, L. L., Xu, L., & Kong, A. P. S. (2018). Sleep and obesity. In *Journal of Obesity and Metabolic Syndrome* (Vol. 27, Issue 1, pp. 4–24). Korean Society for the Study of Obesity. <https://doi.org/10.7570/jomes.2018.27.1.4>
- Doris, P. A. (2011). The Genetics of Blood Pressure and Hypertension: The Role of Rare Variation. In *Cardiovascular Therapeutics* (Vol. 29, Issue 1, pp. 37–45). <https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2010.00246.x>
- Egea, M. B., Oliveira Filho, J. G. de, & Lemes, A. C. (2023). Investigating the Efficacy of *Saccharomyces boulardii* in Metabolic Syndrome Treatment: A Narrative Review of What Is Known So Far. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Issue 15). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms241512015>

- Ellulu, M. S., Patimah, I., Khaza'ai, H., Rahmat, A., & Abed, Y. (2017). Obesity & inflammation: The linking mechanism & the complications. *Archives of Medical Science*, 13(4), 851–863. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58928>
- Eriksen, A. K., Brunius, C., Mazidi, M., Hellström, P. M., Risérus, U., Iversen, K. N., Fristedt, R., Sun, L., Huang, Y., Nørskov, N. P., Knudsen, K. E. B., Kyrø, C., Olsen, A., Tjønneland, A., Dicksved, J., & Landberg, R. (2020). Effects of whole-grain wheat, rye, and lignan supplementation on cardiometabolic risk factors in men with metabolic syndrome: A randomized crossover trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 111(4), 864–876. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa026>
- Facchin, S., Bertin, L., Bonazzi, E., Lorenzon, G., De Barba, C., Barberio, B., Zingone, F., Maniero, D., Scarpa, M., Ruffolo, C., Angriman, I., & Savarino, E. V. (2024). Short-Chain Fatty Acids and Human Health: From Metabolic Pathways to Current Therapeutic Implications. In *Life* (Vol. 14, Issue 5). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/life14050559>
- Fernández, A. A. (n.d.). *OBESIDAD Y ENFERMEDADES ENDOCRINOMETABÓLICAS*.
- Festi, D., Schiumerini, R., Eusebi, L. H., Marasco, G., Taddia, M., & Colecchia, A. (2014). Gut microbiota and metabolic syndrome. In *World Journal of Gastroenterology* (Vol. 20, Issue 43, pp. 16079–16094). WJG Press. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i43.16079>
- Fontané, L., Benaiges, D., Goday, A., Llauradó, G., & Pedro-Botet, J. (2018). Influence of the microbiota and probiotics in obesity. In *Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis* (Vol. 30, Issue 6, pp. 271–279). Elsevier Doyma. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2018.03.004>
- Gallo, G., Volpe, M., & Savoia, C. (2022). Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. In *Frontiers in Medicine* (Vol. 8). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.798958>
- Gao, W., Liu, J. L., Lu, X., & Yang, Q. (2021). Epigenetic regulation of energy metabolism in obesity. In *Journal of Molecular Cell Biology* (Vol. 13, Issue 7, pp. 480–499). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjab043>
- García Mendoza, M. V., Garcés Paredes, E., Pazmiño Moya, S. M., Prado Mendoza, J. P., & Moreira Pincay, M. S. (2023). Resistencia a la insulina: sustrato fisiopatológico del síndrome metabólico. *Anatomía Digital*, 6(3.3), 6–25. <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v6i3.3.2681>
- Gibson, G. R., Hutkins, R., Sanders, M. E., Prescott, S. L., Reimer, R. A., Salminen, S. J., Scott, K., Stanton, C., Swanson, K. S., Cani, P. D., Verbeke, K., & Reid, G. (2017). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope

- of prebiotics. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 14, Issue 8, pp. 491–502). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>
- Gil, A. (2017). *Tratado de Nutrición* (Editorial Médica Panamericana, Ed.; Tercera).
- Gilijamse, P. W., Hartstra, A. V., Levin, E., Wortelboer, K., Serlie, M. J., Ackermans, M. T., Herrema, H., Nederveen, A. J., Imangaliyev, S., Aalvink, S., Sommer, M., Levels, H., Stroes, E. S. G., Groen, A. K., Kemper, M., de Vos, W. M., Nieuwdorp, M., & Prodan, A. (2020). Treatment with *Anaerobutyricum soehngenii*: a pilot study of safety and dose–response effects on glucose metabolism in human subjects with metabolic syndrome. *Npj Biofilms and Microbiomes*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/s41522-020-0127-0>
- Giugliano, R. P., Pedersen, T. R., Park, J. G., De Ferrari, G. M., Gaciong, Z. A., Ceska, R., Toth, K., Gouni-Berthold, I., Lopez-Miranda, J., Schiele, F., Mach, F., Ott, B. R., Kanevsky, E., Pineda, A. L., Somaratne, R., Wasserman, S. M., Keech, A. C., Sever, P. S., & Sabatine, M. S. (2017). Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *The Lancet*, 390(10106), 1962–1971. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32290-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32290-0)
- Grundy, S. M. (2016). Metabolic syndrome update. In *Trends in Cardiovascular Medicine* (Vol. 26, Issue 4, pp. 364–373). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2015.10.004>
- Hernández-Camacho, J. D., & Hernández-Camacho, M. (2017). Clinical update on metabolic syndrome. In *Revista Espanola de Nutricion Humana y Dietetica* (Vol. 21, Issue 4, pp. 384–392). Asociacion Espanola de Dietistas-Nutricionistas. <https://doi.org/10.14306/renhyd.21.4.392>
- Kamada, R., Kudoh, F., Ito, S., Tani, I., Janairo, J. I. B., Omichinski, J. G., & Sakaguchi, K. (2020). Metal-dependent Ser/Thr protein phosphatase PPM family: Evolution, structures, diseases and inhibitors. In *Pharmacology and Therapeutics* (Vol. 215). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107622>
- Kassaian, N., Feizi, A., Aminorroaya, A., & Amini, M. (2019). Probiotic and synbiotic supplementation could improve metabolic syndrome in prediabetic adults: A randomized controlled trial. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 13(5), 2991–2996. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.07.016>
- Kaufer-Horwitz, M., & Pérez Hernández, J. F. (2021). La obesidad: aspectos fisiopatológicos y clínicos. *INTER DISCIPLINA*, 10(26), 147. <https://doi.org/10.22201/ceiich.24485705e.2022.26.80973>
- Kawai, T., Autieri, M. V., & Scalia, R. (2021). Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 320(3), C375–C391. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020>

- Kelly, T. N., Raj, D., Rahman, M., Kretzler, M., Kallem, R. R., Ricardo, A. C., Rosas, S. E., Tao, K., Xie, D., Hamm, L. L., & He, J. (2015). The role of renin-angiotensin-aldosterone system genes in the progression of chronic kidney disease: Findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 30(10), 1711–1718. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv125>
- Khan, I., Bai, Y., Zha, L., Ullah, N., Ullah, H., Shah, S. R. H., Sun, H., & Zhang, C. (2021). Mechanism of the Gut Microbiota Colonization Resistance and Enteric Pathogen Infection. In *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.716299>
- Kjølbaek, L., Benítez-Páez, A., Gómez del Pulgar, E. M., Brahe, L. K., Liebisch, G., Matysik, S., Rampelli, S., Vermeiren, J., Brigidi, P., Larsen, L. H., Astrup, A., & Sanz, Y. (2020). Arabinoxylan oligosaccharides and polyunsaturated fatty acid effects on gut microbiota and metabolic markers in overweight individuals with signs of metabolic syndrome: A randomized cross-over trial. *Clinical Nutrition*, 39(1), 67–79. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.01.012>
- Kumar, S., Pandey, R. K., Negi, H., Sharma, P., Pandey, P., Pandey, Y., & Kumar, K. (2018). Role of Probiotics in Health Improvement: Adaptations, Advantages and their Uses. *Asian Food Science Journal*, 2(1), 1–15. <https://doi.org/10.9734/afsj/2018/41026>
- Laue, C., Papazova, E., Pannenbeckers, A., & Schrezenmeir, J. (2023). Effect of a Probiotic and a Synbiotic on Body Fat Mass, Body Weight and Traits of Metabolic Syndrome in Individuals with Abdominal Overweight: A Human, Double-Blind, Randomised, Controlled Clinical Study. *Nutrients*, 15(13). <https://doi.org/10.3390/nu15133039>
- Lauw, S., Kei, N., Chan, P. L., Yau, T. K., Ma, K. L., Szeto, C. Y. Y., Lin, J. S. C., Wong, S. H., Cheung, P. C. K., & Kwan, H. S. (2023). Effects of Synbiotic Supplementation on Metabolic Syndrome Traits and Gut Microbial Profile among Overweight and Obese Hong Kong Chinese Individuals: A Randomized Trial. *Nutrients*, 15(19). <https://doi.org/10.3390/nu15194248>
- Levine, G. N., Al-Khatib, S. M., Beckman, J. A., Birtcher, K. K., Bozkurt, B., Brindis, R. G., Cigarroa, J. E., Curtis, L. H., Deswal, A., Fleisher, L. A., Gentile, F., Gidding, S., Goldberger, Z. D., Hlatky, M. A., Ikonomidis, J., Joglar, J. A., Mauri, L., Pressler, S. J., Riegel, B., ... Wright, J. T. (2018). Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*, 71, 1269–1324. <https://doi.org/10.1161/HYP.000000000000066/-/DC1>
- Liu, Y., Wang, J., & Wu, C. (2022). Modulation of Gut Microbiota and Immune System by Probiotics, Pre-biotics, and Post-biotics. In *Frontiers in Nutrition* (Vol. 8). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.634897>

- Luzzi, A., Briata, I. M., Di Napoli, I., Giugliano, S., Di Sabatino, A., Rescigno, M., & Cena, H. (2024). Prebiotics, probiotics, synbiotics and postbiotics to adolescents in metabolic syndrome. In *Clinical Nutrition* (Vol. 43, Issue 6, pp. 1433–1446). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2024.04.032>
- Mazziotta, C., Tognon, M., Martini, F., Torreggiani, E., & Rotondo, J. C. (2023). Probiotics Mechanism of Action on Immune Cells and Beneficial Effects on Human Health. In *Cells* (Vol. 12, Issue 1). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cells12010184>
- Miramontes, E. H. V., Ramírez, M. A. E., Bustos, V. F., & Lozano, J. E. P. (2020). Obesity, energy intake and eating behavior: A review of the main factors involved. In *Revista Mexicana de Trastornos Alimentarios* (Vol. 10, Issue 3, pp. 308–320). Universidad Nacional Autonoma de Mexico. <https://doi.org/10.22201/fesi.20071523e.2019.2.563>
- Moher, D., Schulz, K. F., Altman, D., el Grupo CONSORT, por, Lepage, L., & Chalmers, T. C. (2002). Comunicación especial La Declaración CONSORT: Recomendaciones revisadas para mejorar la calidad de los informes de ensayos aleatorizados de grupos paralelos. In *Annals of Internal Medicine* (Vol. 56, Issue 1).
- Mukherjee, S., Joardar, N., Sengupta, S., & Sinha Babu, S. P. (2018). Gut microbes as future therapeutics in treating inflammatory and infectious diseases: Lessons from recent findings. In *Journal of Nutritional Biochemistry* (Vol. 61, pp. 111–128). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.07.010>
- Natividad, J. M., Lamas, B., Pham, H. P., Michel, M. L., Rainteau, D., Bridonneau, C., Da Costa, G., Van Hylckama Vlieg, J., Sovran, B., Chamignon, C., Planchais, J., Richard, M. L., Langella, P., Veiga, P., & Sokol, H. (2018). *Bilophila wadsworthia* aggravates high fat diet induced metabolic dysfunctions in mice. *Nature Communications*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05249-7>
- Oka, A., Kanai, K., Higaki, T., Makihara, S., Noda, Y., Kariya, S., Ando, M., & Okano, M. (2024). *Prevotella* induces IL-10 production in monocytic cells. *Rhinology Online*, 7(7), 25–28. <https://doi.org/10.4193/rhinol/23.025>
- Olveira, G., & González-Molero, I. (2016). Actualización de probióticos, prebióticos y simbióticos en nutrición clínica. In *Endocrinología y Nutrición* (Vol. 63, Issue 9, pp. 482–494). Elsevier Doyma. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2016.07.006>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. In *The BMJ* (Vol. 372). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

- Panic, A., Stanimirovic, J., Sudar-Milovanovic, E., & Isenovic, E. R. (2022). Oxidative stress in obesity and insulin resistance. In *Exploration of Medicine* (Vol. 3, Issue 1, pp. 58–70). Open Exploration Publishing Inc.  
<https://doi.org/10.37349/emed.2022.00074>
- Parastouei, K., Saeidipoor, S., Sepandi, M., Abbaszadeh, S., & Taghdir, M. (2020). Effects of synbiotic supplementation on the components of metabolic syndrome in military personnel: a double-blind randomised controlled trial. *BMJ Military Health*, 168(5), 362–367. <https://doi.org/10.1136/bmjilitary-2020-001459>
- Peña-Montes, C., Ramírez-Higuera, A., Morales-Cano, K. L., Lagunes-Vela, K. G., Mendoza-García, P. G., & Oliart-Ros, R. M. (2022). Prebióticos y microbiota: Factores clave en el síndrome metabólico. *TIP Revista Especializada En Ciencias Químico-Biológicas*, 25. <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2022.448>
- Pircalabioru, G. G., Ilie, I., Oprea, L., Picu, A., Petcu, L. M., Burlibasa, L., Chifiriuc, M. C., & Musat, M. (2022). Microbiome, Mycobiome and Related Metabolites Alterations in Patients with Metabolic Syndrome—A Pilot Study. *Metabolites*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/metabo12030218>
- Plaza-Diaz, J., Ruiz-Ojeda, F. J., Gil-Campos, M., & Gil, A. (2019). Mechanisms of Action of Probiotics. *Advances in Nutrition*, 10, S49–S66.  
<https://doi.org/10.1093/advances/nmy063>
- Polito, R., Costabile, G., Nigro, E., Giacco, R., Vetrani, C., Anniballi, G., Luongo, D., Riccardi, G., Daniele, A., & Annuzzi, G. (2020). Nutritional factors influencing plasma adiponectin levels: results from a randomised controlled study with whole-grain cereals. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 71(4), 509–515.  
<https://doi.org/10.1080/09637486.2019.1680959>
- Qin, Q., Yan, S., Yang, Y., Chen, J., Li, T., Gao, X., Yan, H., Wang, Y., Wang, J., Wang, S., & Ding, S. (2021). A Metagenome-Wide Association Study of the Gut Microbiome and Metabolic Syndrome. *Frontiers in Microbiology*, 12.  
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.682721>
- Rabiei, S., Hedayati, M., Rashidkhani, B., Saadat, N., & Shakerhossini, R. (2019). The Effects of Synbiotic Supplementation on Body Mass Index, Metabolic and Inflammatory Biomarkers, and Appetite in Patients with Metabolic Syndrome: A Triple-Blind Randomized Controlled Trial. *Journal of Dietary Supplements*, 16(3), 294–306. <https://doi.org/10.1080/19390211.2018.1455788>
- Ramírez-López, L. X., Aguilera, A. M., Rubio, C. M., & Aguilar-Mateus, Á. M. (2021). Metabolic syndrome: A revision of international criteria. *Revista Colombiana de Cardiología*, 28(1), 60–66. <https://doi.org/10.24875/RCCAR.M21000010>
- Rivero-García, P. C., & Monroy-Torres, R. (2022). The effect of probiotics in the treatment and prevention of metabolic syndrome: a systematic review. In *Revista*

- Mexicana de Trastornos Alimentarios* (Vol. 12, Issue 1, pp. 71–87). Universidad Nacional Autónoma de México. <https://doi.org/10.22201/fesi.20071523e.2022.1.708>
- Rohm, T. V., Meier, D. T., Olefsky, J. M., & Donath, M. Y. (2022). Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. In *Immunity* (Vol. 55, Issue 1, pp. 31–55). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.12.013>
- Rojas-Martínez, R., Aguilar-Salinas, C. A., Romero-Martínez, M., Castro-Porras, L., Gómez-Velasco, D., & Mehta, R. (2021). Trends in the prevalence of metabolic syndrome and its components in Mexican adults, 2006-2018. *Salud Pública de México*, 63(6), 713–724. <https://doi.org/10.21149/12835>
- Sakai, R., Sekimoto, T., Koba, S., Mori, H., Matsukawa, N., Arai, T., Yokota, Y., Sato, S., Tanaka, H., Masaki, R., Oishi, Y., Ogura, K., Arai, K., Nomura, K., Sakai, K., Tsujita, H., Kondo, S., Tsukamoto, S., Suzuki, H., & Shinke, T. (2023). Impact of triglyceride-rich lipoproteins on early in-stent neoatherosclerosis formation in patients undergoing statin treatment. *Journal of Clinical Lipidology*, 17(2), 281–290. <https://doi.org/10.1016/J.JACL.2023.01.004>
- Sebastián Domingo, J. J., Sánchez Sánchez, C., & Sebastián Domingo Servicio de Aparato Digestivo Hospital Royo Villanova Avda San Gregorio, J. J. (2018). *De la flora intestinal al microbioma*. <https://doi.org/10.17235/reed.20188.4947/2017>
- Tenorio-Jiménez, C., Martínez-Ramírez, M. J., Del Castillo-Codes, I., Arraiza-Irigoyen, C., Tercero-Lozano, M., Camacho, J., Chueca, N., García, F., Olza, J., Plaza-Díaz, J., Fontana, L., Olivares, M., Gil, Á., & Gómez-Llorente, C. (2019). *Lactobacillus reuteri* v3401 reduces inflammatory biomarkers and modifies the gastrointestinal microbiome in adults with metabolic syndrome: The PROSIR study. *Nutrients*, 11(8). <https://doi.org/10.3390/nu11081761>
- Tian, R., Hong, J., Zhao, J., Zhou, D., Liu, Y., Jiao, Z., Song, J., Zhang, Y., Meng, L., & Yu, M. (2022). Overall Structural Alteration of Gut Microbiota and Relationships with Risk Factors in Patients with Metabolic Syndrome Treated with Inulin Alone and with Other Agents: An Open-Label Pilot Study. *Mediators of Inflammation*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/2078520>
- Touyz, R. M., Alves-Lopes, R., Rios, F. J., Camargo, L. L., Anagnostopoulou, A., Arner, A., & Montezano, A. C. (2018). Vascular smooth muscle contraction in hypertension. In *Cardiovascular Research* (Vol. 114, Issue 4, pp. 529–539). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy023>
- Uebanso, T., Shimohata, T., Mawatari, K., & Takahashi, A. (2020). Functional Roles of B-Vitamins in the Gut and Gut Microbiome. In *Molecular Nutrition and Food Research* (Vol. 64, Issue 18). Wiley-VCH Verlag. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202000426>
- Valdes, A. M., Walter, J., Segal, E., & Spector, T. D. (2018). Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ (Online)*, 361, 36–44. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2179>



- Varvara, R. A., & Vodnar, D. C. (2024). Probiotic-driven advancement: Exploring the intricacies of mineral absorption in the human body. In *Food Chemistry: X* (Vol. 21). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.fochx.2023.101067>
- Velasco-Suárez, C. M., Rueda-Benavides, N. J., Hernández-Sarmiento, C. J., & Gómez-Ayala, J. A. (2023). Obesidad: fisiopatología y tratamiento. Revisión de la literatura. *Revista Médicas UIS*, 36(3). <https://doi.org/10.18273/revmed.v36n3-2023008>
- Velikonja, A., Lipoglavšek, L., Zorec, M., Orel, R., & Avguštin, G. (2019). Alterations in gut microbiota composition and metabolic parameters after dietary intervention with barley beta glucans in patients with high risk for metabolic syndrome development. *Anaerobe*, 55, 67–77. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2018.11.002>
- Wagner-Grau, P. (n.d.). *Fisiopatología de la hipertensión arterial Pathophysiology of arterial hypertension*.
- Walker, R. L., Vlamakis, H., Lee, J. W. J., Besse, L. A., Xanthakis, V., Vasan, R. S., Shaw, S. Y., & Xavier, R. J. (2021). Population study of the gut microbiome: associations with diet, lifestyle, and cardiometabolic disease. *Genome Medicine*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s13073-021-01007-5>
- Wang, S., Zhang, L., Wang, D., Huang, M., Zhao, J., Malik, V., Liu, X., Sun, L., Lin, X., & Chen, Y. (2021). Gut Microbiota Composition is Associated with Responses to Peanut Intervention in Multiple Parameters Among Adults with Metabolic Syndrome Risk. *Molecular Nutrition and Food Research*, 65(18). <https://doi.org/10.1002/mnfr.202001051>
- Wang, Y., Wu, Y., Wang, Y., Xu, H., Mei, X., Yu, D., Wang, Y., & Li, W. (2017). Antioxidant properties of probiotic bacteria. In *Nutrients* (Vol. 9, Issue 5). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu9050521>
- Wastyk, H. C., Perelman, D., Topf, M., Fragiadakis, G. K., Robinson, J. L., Sonnenburg, J. L., Gardner, C. D., & Sonnenburg, E. D. (2023). Randomized controlled trial demonstrates response to a probiotic intervention for metabolic syndrome that may correspond to diet. *Gut Microbes*, 15(1). <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2178794>
- Whelton, P. K., & Carey, R. M. (2018). The 2017 American college of cardiology/ American Heart Association clinical practice guideline for high blood pressure in adults. In *JAMA Cardiology* (Vol. 3, Issue 4, pp. 352–353). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0005>
- Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D., Coca, A., De Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S., Kreutz, R., Laurent, S., ... Desormais, I. (2018). 2018 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European

Society of Cardiology (ESC). *Blood Pressure*, 27(6), 314–340.  
<https://doi.org/10.1080/08037051.2018.1527177>

Wu, H., & Ballantyne, C. M. (2020). Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. In *Circulation Research* (Vol. 126, Issue 11, pp. 1549–1564). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315896>

Zheng, Y., Zhang, Z., Tang, P., Wu, Y., Zhang, A., Li, D., Wang, C. Z., Wan, J. Y., Yao, H., & Yuan, C. S. (2023). Probiotics fortify intestinal barrier function: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 14). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1143548>