

© 2022 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).
TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas, 25: 1-18, 2022.
<https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2022.448>

Prebióticos y microbiota: Factores clave en el síndrome metabólico

Carolina Peña-Montes^a, Abril Ramírez-Higuera^b,
Karla Lizzeth Morales-Cano, Kalid Gabriela Lagunes-Vela,
Patricia G. Mendoza-García y Rosa María Oliart-Ros

Unidad de Investigación y Desarrollo de Alimentos, Lab. de Genética Aplicada^a, Lab. de Bioquímica de la Nutrición^b, Tecnológico Nacional de México, Instituto Tecnológico de Veracruz, Calzada Miguel Ángel de Quevedo # 2779, Col. Formando Hogar, Veracruz 91897, Veracruz, México. E-mails: ^acarolina.pm@veracruz.tecnm.mx, ^babril.rh@veracruz.tecnm.mx

RESUMEN

El síndrome metabólico (SMet) es un problema complejo de salud pública mundial, enfermedades relacionadas con él son causa de muerte que en el año 2020 fue del 43%. El tratamiento y la prevención del SMet sin el uso de fármacos tiene un impacto significativo al abordar el problema de forma integral. Esencialmente con cambios en el estilo de vida, al modificar la dieta incluyendo compuestos bioactivos que favorecen a la microbiota intestinal (MI) y un aumento de la actividad física. Debido al papel de la (MI) en la patogénesis del SMet, en los últimos años se han incorporado a la dieta probióticos y prebióticos individualmente o mezclados con alimentos o suplementos. La presente revisión define el papel de los prebióticos en la modificación de la microbiota para el tratamiento y la prevención de este padecimiento.

Palabras clave: microbiota, síndrome metabólico, prebióticos, tratamiento, prevención

Prebiotics and microbiota: critical factors in the metabolic syndrome

ABSTRACT

Metabolic syndrome (MetS) is a complex global public health problem, and related diseases are a cause of death, which in 2020 was 43%. Treatment and prevention of MetS without drugs have a significant impact by addressing the problem comprehensively. With lifestyle changes, modifying the diet to include bioactive compounds that favor the gut microbiota (IM) and increased physical activity. Because of the IM role in the pathogenesis of MetS, probiotics and prebiotics are incorporated into the diet individually or mixed with foods or supplements in recent years. The present review defines the role of prebiotics in modifying the microbiota for the treatment and prevention of this condition.

Keywords: microbiota, metabolic syndrome, prebiotics, treatment, prevention

INTRODUCCIÓN

Al conjunto de microorganismos que habita en el intestino e interactúa con el huésped humano se le llama **microbiota intestinal** (MI). La MI tiene una gran influencia en la salud humana, por lo que existe interés por encontrar compuestos que modulen su composición (Thursby & Juge, 2017; Davani-Davari *et al.*, 2019). Desde la década de los años 50, se conocen nutrientes con la capacidad de promover el crecimiento de la MI en beneficio a la salud, llamados **prebióticos** (Varzakas *et al.*, 2018). Ejemplos de ellos son la inulina, la oligofructosa, los fructooligosacáridos (FOS), los galactooligosacáridos (GOS), los xilooligosacáridos (XOS) (Glenn *et al.*, 2010), los ácidos grasos, las proteínas y los fitoquímicos (Whelan, 2013).

El **síndrome metabólico** (SMet) es uno de los principales problemas de salud mundial (Saklayen, 2018), derivado de un desbalance en la MI (He & Shi, 2017). El objetivo de este artículo fue revisar la literatura existente sobre el papel de los prebióticos en la modificación de la microbiota para el tratamiento y prevención del SMet.

SÍNDROME METABÓLICO

El SMet es de persistencia mundial, propagación silenciosa, con una alta tasa de morbilidad y mortalidad, y en aumento permanente (Saklayen, 2018). Las enfermedades asociadas son considerados como uno de los factores de riesgo para presentar formas graves de COVID-19 (Marhl, Grubelnik, Magdič & Markovič, 2020; Singh *et al.*, 2020).

Quienes padecen el SMet, este se caracteriza por presentar la combinación de tres o más anomalías metabólicas y por el aumento del riesgo de padecer otras enfermedades. Por ejemplo, dos veces más riesgo de enfermedades cardiovasculares e incremento de cinco veces de desarrollar diabetes mellitus (Aguilar-Salinas & Viveros-Ruiz, 2019; Bridgeman *et al.*, 2020).

Las principales manifestaciones del SMet son la resistencia a la insulina, obesidad abdominal, hipertensión, dislipidemia aterogénica (niveles sanguíneos elevados de triglicéridos y de LDL-colesterol, y bajos niveles de HDL-colesterol), altas concentraciones séricas de glucosa en ayuno, disfunción endotelial y un estado de hipercoagulación (Kaur, 2014; Grundy, 2016). En la Tabla I se muestran los parámetros de diagnóstico del SMet.

La prevalencia del SMet varía de acuerdo con la región geográfica, el lugar de residencia, la composición de la población y el tipo de definición del SMet que se utilice, pero se calcula que a nivel mundial es de 10 al 84%, con un promedio del 20-25% en la población adulta (Sherling, Perumareddi & Hennekens, 2017). En México, alrededor del 43% de las muertes de enero a agosto del 2020 se debieron a enfermedades relacionadas con el síndrome: 14.6% por diabetes mellitus,

Tabla I. Integración de criterios de diagnóstico del síndrome metabólico.

Factores de riesgo	Nivel
Obesidad abdominal (circunferencia de cintura) Hombres Mujeres	> 102 cm ó *94 cm > 88 cm
Triglicéridos	≥ 150 mg/dL
HDL colesterol Hombres Mujeres	< 40 mg/dL < 50 mg/dL
Presión arterial	≥130/ ≥ 85 mm Hg
Glucosa en ayuno	≥ 110 mg/dL
Microalbuminuria	> 20 µg / min

HDL: lipoproteínas de alta densidad; * para la población de Latinoamérica según la ALAD. El diagnóstico de SMet se determina cuando se presentan 3 de estos factores de riesgo.

Fuente: Modificada de Aguilar-Salinas & Viveros-Ruiz, 2019.

20.8% enfermedades del corazón, 4.1% enfermedades del hígado y 3.64% por enfermedades cerebrovasculares (INEGI, 2021). Según la ENSANUT, 2018, 18.4% de la población presenta hipertensión arterial, 19.5% tiene niveles séricos elevados de colesterol y triglicéridos, 10.3% sufre de diabetes, y más del 70% tiene sobrepeso u obesidad (Shamah-Levy *et al.*, 2018; Romero-Martínez *et al.*, 2019).

La patogénesis del SMet involucra tanto factores genéticos como los relacionados con el estilo de vida, es decir, una alta ingesta calórica y la falta de actividad física son considerados los principales factores etiológicos. Se sabe que sólo el 17.9% de la población mexicana realiza una hora de ejercicio diaria y el 85% consume a diario bebidas endulzadas, como los refrescos (Shamah-Levy *et al.*, 2018; Romero-Martínez *et al.*, 2019). Entre los mecanismos que explican la patofisiología del SMet, el más importante está relacionado con la presencia de resistencia a la insulina (RI). La RI se encuentra fuertemente interconectada con la obesidad visceral, la inflamación y el estrés oxidativo. Por lo tanto, el tejido adiposo tiene un papel preponderante en el desarrollo del síndrome, ya que además de funcionar como un depósito de energía es un tejido fisiológicamente activo que secreta hormonas que controlan el apetito, la saciedad y regulan el metabolismo energético, como la leptina y la adiponectina (Saklayen, 2018). Además, la grasa visceral promueve la RI y la liberación de ácidos grasos en el tejido adiposo, por lo que los lípidos se acumulan en otros órganos, como el hígado y el músculo, predisponiendo aún más a la RI, a la dislipidemia y al estrés oxidativo. El tejido adiposo produce también adipocinas pro-inflamatorias, como las interleucinas IL-1β, e IL-6, y el factor de necrosis tumoral

alfa (TNF- α), que generan un estado de inflamación crónica de bajo grado en los tejidos (Zand, Morshedzadeh & Naghashian, 2017; Chen & Devaraj, 2018). La inflamación también afecta la vasodilatación causando hipertensión arterial, que desemboca en problemas cardiovasculares graves (Kaur, 2014).

MICROBIOTA

Los seres humanos están colonizados por microorganismos, denominados microbiota que habitan en diferentes partes del cuerpo, como la boca, la piel y el tracto intestinal, y está compuesta de bacterias, arqueas y eucariotas (protozoos, hongos y nematodos) e incluso virus, denominados viroma (Virgin, 2014). El microbioma se define como la colección de genomas de los microorganismos, y hace referencia al hábitat completo, incluyendo las condiciones ambientales; se diferencian en comensales, mutualistas y patógenos, dependiendo del tipo de relación que establezcan con su huésped (Schwiertz & Rusch, 2016). Se ha estimado que el número total de bacterias en un humano con un peso corporal de 70 kg es de 3.8×10^{13} , una masa total de 0.2 Kg, y su relación con las células es de 1:1. La mayoría de los microorganismos que componen la microbiota humana se encuentran en el colon, seguido de la piel, la saliva, la mucosa bucal y la conjuntiva (Sender, Fuchs & Milo, 2016).

Microbiota intestinal

Composición

El intestino tiene una superficie de 200 a 400 m², y representa la interfase más larga entre el hospedero, los factores ambientales y los antígenos (Rinninella et al., 2019); se estima que, en una

vida media, pasan por él 60 toneladas de alimentos (Thursby & Juge, 2017). La MI incluye especies nativas, que se adquieren al nacer y durante el primer año de vida, y especies temporales, que transitan por el tubo digestivo y se ingieren continuamente en la dieta (Pereira & Berry, 2017). La población microbiana promedio total incluye unos 100 billones de bacterias que pertenecen a entre 500 a 1,000 especies distintas, que a su vez contienen alrededor de 3 millones de genes (Shetty, Hugenholtz, Lahti, Smidt & de Vos, 2017; He & Shi, 2017; Rinninella et al., 2019). En la Tabla II se muestra que, tanto la cantidad como la diversidad taxonómica de la MI, aumentan conforme se avanza por el tubo digestivo, de manera que la zona con el mayor número de bacterias y de especies diferentes es el colon (Donaldson, Lee & Mazmanian, 2016).

En la Figura 1 se muestra la heterogeneidad espacial de la microbiota a lo largo del tracto digestivo; en el estómago y el duodeno, las secreciones ácidas, biliares y pancreáticas destruyen la mayor parte de los microorganismos ingeridos y la actividad motora propulsiva impide una colonización estable en el lumen intestinal por lo que las bacterias se adhieren a la superficie mucosa o se encuentran en tránsito. El número de bacterias aumenta progresivamente desde 10^4 en el yeyuno hasta 10^7 UFC/g de contenido en el extremo ileal, con un predominio de aerobios gram negativos y algunos anaerobios obligados, donde principalmente dominan dos Phyla, Actinobacteria y Firmicutes (Sekirov, Russell & Antunes, 2010; Kastl, Terry, Wu & Albenberg, 2020; Villmones et al., 2021). El intestino grueso está densamente poblado de organismos anaerobios y

Tabla II. Heterogeneidad de la microbiota intestinal

Compartimento	Cantidad (UFC/gr)	Grupos taxonómicos identificados	
		Phyla	Géneros/especies
Estómago	10^4	Proteobacteria Firmicutes	<i>Helicobacter pylori</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>Streptococcus</i>
Duodeno	10^3 - 10^4	Proteobacteria Firmicutes	<i>Helicobacter pylori</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i>
Yeyuno	10^5 - 10^7	Proteobacteria Firmicutes	<i>Helicobacter pylori</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Streptococcus</i> <i>Bacillus</i>
Íleon	10^7 - 10^8	Bacteroidetes Proteobacteria Firmicutes	<i>Bacteroides</i> <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Clostridium</i> <i>Enterococcus</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Veillonella</i>
Colon	10^{10} - 10^{11}	Bacteroidetes Actinobacteria Firmicutes Fusobacteria	<i>Bacteroides</i> <i>Bifidobacterium</i> , <i>Bacillus</i> <i>Clostridium</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Eubacterium</i> <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Ruminococcus</i> <i>Streptococcus</i> , <i>Fusobacterium</i>

* Fuente: Eckburg, 2005; Rajilić-Stojanović, 2014; Mitev & Taleski, 2019.

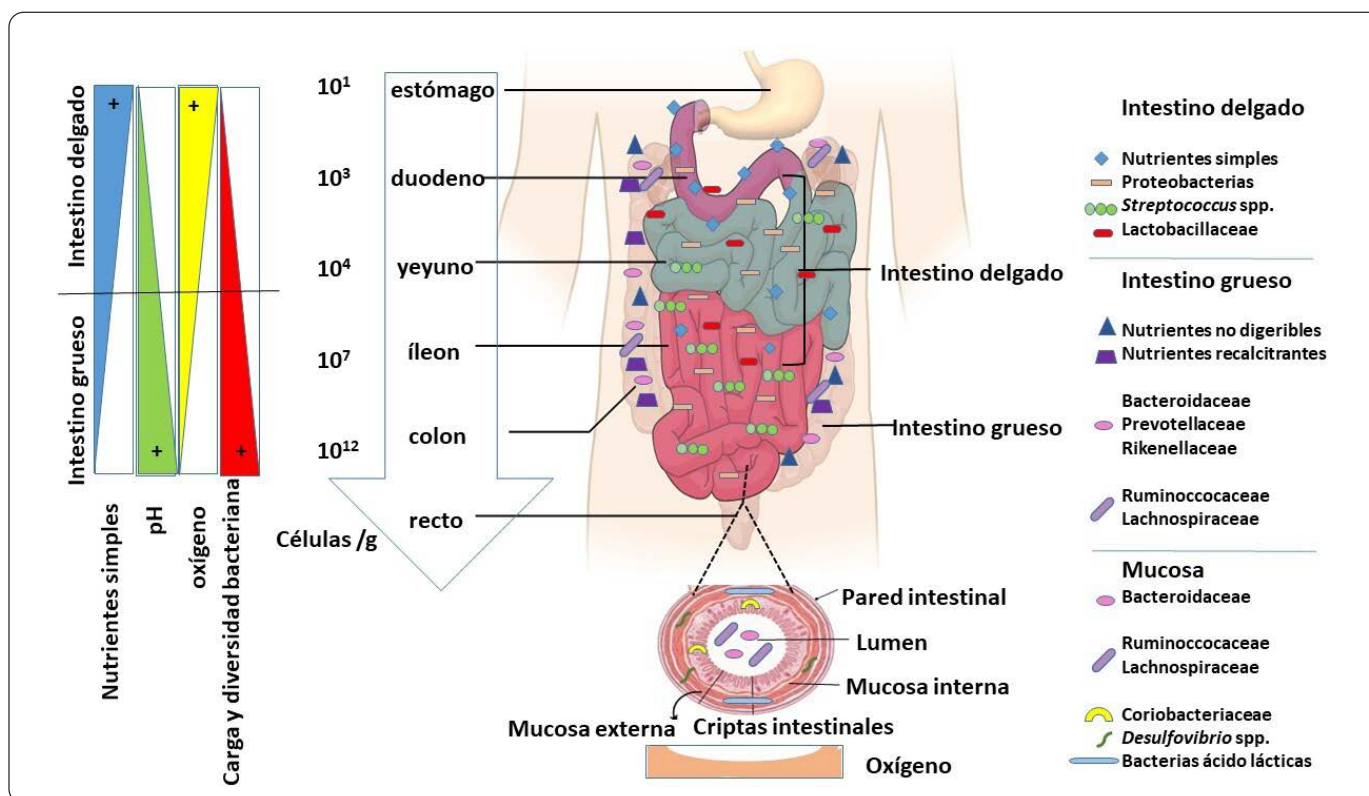


Figura 1. Microorganismos predominantes en el intestino humano, y sus condiciones óptimas de crecimiento (Modificado de Pereira & Berry, 2017).

las bacterias alcanzan densidades de alrededor de 10^{11} UFC/g de contenido luminal, con dominancia de Bacteroidales y Clostridiales (Schloissnig *et al.*, 2013; Pickard, Zeng, Caruso & Núñez, 2017). En el colon, el tiempo de tránsito es lento, lo que permite la proliferación de los microorganismos que fermentan los sustratos disponibles de la dieta o de secreciones endógenas, alcanzando una carga microbiana de 10^{12} UFC/g (Donaldson *et al.*, 2016).

Los Phyla que son predominantes en la materia fecal son los Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria y Verrucomicrobia, donde los Firmicutes y los Bacteroidetes constituyen el 90% de la MI (Rinninella *et al.*, 2019). Actualmente, con el uso de las técnicas de biología molecular, se reportó que las tres familias más frecuentes son Coriobacteriaceae, Ruminococcaceae y Peptostreptococcaceae, mientras que los principales géneros son *Collinsella*, *Clostridium* y *Prevotella*. También se encontraron un gran número de nuevas familias y géneros por describir (Almeida *et al.*, 2019).

Funciones de la microbiota intestinal

La microbiota intestinal tiene tres funciones principales: de nutrición y metabólicas, de protección, y tróficas (Lin & Zhang, 2017).

Funciones de nutrición y metabólicas. La MI tiene un papel fundamental en el metabolismo y la salud humana, su diversidad de enzimas y vías bioquímicas permiten metabolizar sustratos o residuos dietéticos no digeribles, el moco endógeno y los detritus celulares (Thursby & Juge, 2017). La fermentación de los carbohidratos no digeribles produce ácidos grasos de cadena corta (acetato, propionato y butirato) que son absorbidos por el intestino y favorecen el crecimiento de la microbiota y la absorción de iones (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+}) (Rowland *et al.*, 2018). Las funciones metabólicas también incluyen la producción de vitaminas (K, B₁₂, biotina, ácido fólico y pantoténico) y la síntesis de aminoácidos a partir del amonio o la urea. El metabolismo anaeróbico de los péptidos y proteínas (putrefacción) también es fuente de ácidos grasos de cadena corta, y genera sustancias potencialmente tóxicas incluyendo amoníaco, aminas, fenoles, tioles e indoles (Ma, Tian, Wu & Ma, 2017). También el metabolismo de las sales biliares y de los polifenoles, modifican su bioactividad (Rowland *et al.*, 2018).

Funciones de protección. La MI resiste la invasión de bacterias no autóctonas y la expansión de bacterias patógenas; este fenómeno se conoce como “resistencia a la colonización” y puede ser mediado por mecanismos directos, como el efecto barrera por el que impiden la implantación de bacterias extrañas, compitiendo por nutrientes o espacio (Pickard *et al.*,

2017) y por la producción de sustancias antimicrobianas o inhibidoras del crecimiento, como las bacteriocinas (Thursby & Juge, 2017) o ácidos grasos de cadena corta y sales biliares desconjugadas (Pickard *et al.*, 2017); e indirectos, como la estimulación del sistema inmunitario innato o adaptativo, y de la mucosa intestinal en el intestino delgado, el ciego y el colon (Johansson *et al.*, 2008; Johansson, Jakobsson & Holmen-Larsson, 2015). El principal componente del moco del intestino grueso es la glicoproteína secretora Mucina-2 (MUC2), pero también contiene otras proteínas que pueden inmovilizar o eliminar a las bacterias (Bergstrom *et al.*, 2016; Vaishnavi *et al.*, 2011).

Adicionalmente, un aspecto importante para la eliminación de competidores que se ha estudiado recientemente es la presencia de bacteriófagos (De Sordi, Lourenço & Debarbieux, 2019).

Funciones tróficas. Las bacterias intestinales pueden controlar la proliferación y diferenciación de las células epiteliales intestinales (CEI) que, además de formar una barrera, pueden detectar una gran cantidad de señales de la microbiota, lo que permite ajustar la proliferación de las CEI y sus funciones homeostáticas (Rescigno, 2014; Soderholm & Pedicord, 2019).

La MI desempeña un papel esencial en la estimulación de la respuesta inmune, se ha visto que animales criados en condiciones de asepsia estricta muestran baja concentración de células linfoides en la mucosa del intestino delgado, la estructura de los folículos linfoides está atrofiada y la concentración de inmunoglobulinas circulantes es anormalmente baja (Lin & Zhang, 2017; Rescigno, 2014). Las CEI median la interrelación entre la MI y las células intraepiteliales y subepiteliales, respondiendo a metabolitos microbianos y coordinando las respuestas inmunitarias mediante la secreción de quimiocinas, de otras citocinas y moléculas inmunomoduladoras, así como por el transporte de antígenos y metabolitos microbianos a las células inmunitarias subyacentes en la lámina propia. Entre las moléculas inmunomoduladoras que producen las células epiteliales está la linfopoyetina del estroma tímico, el factor de crecimiento transformador (TGF)- β , el ácido retinoico y la IL-10, que afectan a una amplia gama de células inmunitarias (Soderholm & Pedicord, 2019).

Importancia de la microbiota en la salud

La composición y funcionamiento de la MI tiene un rol fundamental para la salud humana; al cambio cuantitativo o cualitativo de la composición, funcionamiento, distribución o actividades metabólicas de la MI se le llama disbiosis (Heintz-Buschart & Wilmes, 2018). En la disbiosis puede haber tanto reducción en la diversidad de especies como alteraciones en la proporción relativa de géneros, lo que puede motivar a la manifestación de características patogénicas de los microorganismos minoritarios (Carding, Verbeke, Vipond, Corfe & Owen, 2015). La naturaleza de la disbiosis varía según

el individuo y su condición patológica, pero frecuentemente se observa una reducción de la proporción relativa de anaerobios obligados y el aumento de los anaerobios facultativos, que incluyen Proteobacterias patógenas como *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Proteus*, *Klebsiella* y *Shigella*; es importante mencionar que la disbiosis no siempre involucra la presencia de bacterias patógenas, ya que también la ausencia de comensales importantes puede ser perjudicial (Weiss & Hennet, 2017).

Diversos factores exógenos y endógenos afectan a la composición microbiana del intestino, como la dieta, fármacos, la mucosa intestinal, el sistema inmunitario y la propia MI (Weiss & Hennet, 2017; Lin & Zhang, 2017). Además, el estrés oxidativo, los bacteriófagos y las bacteriocinas son factores que exacerban los cambios de la MI (Weiss & Hennet, 2017).

Se ha establecido una relación entre la disbiosis y diversas enfermedades, síndromes y alteraciones funcionales, como las gastrointestinales crónicas (síndrome del intestino irritable y la enfermedad inflamatoria intestinal), enfermedades metabólicas sistémicas (diabetes tipo 1 y 2), la obesidad, el síndrome metabólico, padecimientos cardiovasculares y neurológicos, y algunos tipos de cáncer (Michel, Izeta & Torres, 2017).

En los últimos años se ha documentado que la disbiosis de la MI juega un papel central en el desarrollo de la obesidad y en la aparición de resistencia a la insulina e inflamación, que subyacen en el SMet. En este sentido, en personas y modelos animales de obesidad y SMet se han encontrado cambios en la proporción relativa de algunos Phyla, principalmente una disminución de Bacteroidetes y un aumento en Firmicutes, como en ratones obesos ob/ob (Chen, 2018). Un estudio comparativo en mujeres mexicanas sanas, con obesidad y SMet se encontró que si bien los Phyla dominantes de la MI en los tres grupos eran Firmicutes > Bacteroidetes > Proteobacteria > Actinobacteria, la abundancia de Firmicutes era del 72.9 % en mujeres con obesidad y del 73.3% en mujeres con obesidad y SMet, mientras que en las sanas, la abundancia era del 56.9 %, con una abundancia relativa de Firmicutes/Bacteroidetes alrededor de 3 en las mujeres con obesidad y con SMet, y de 1.57 en las sanas. En particular, en las mujeres con obesidad y con SMet, en el filo Bacteroidetes se observó una disminución en la abundancia relativa del género *Bacteroides* y de la familia Bacteroidaceae, y en el filo Firmicutes se encontró un aumento de la abundancia relativa del género *Faecalibacterium* y de la familia Lachnospiraceae, y una disminución de la familia Erysipelotrichaceae (Chávez-Carvajal *et al.*, 2019).

Se ha sugerido que la disbiosis promueve de diversas formas la aparición del SMet: causa inflamación sistémica crónica de bajo grado a través del incremento de la permeabilidad intestinal y la traslocación de lipopolisacáridos bacterianos, proceso denominado endotoxemia (Org *et al.*, 2017); se incrementa la síntesis de ciertos ácidos grasos de cadena corta (SCFAs),

como el acetato, que afecta la producción de colesterol y ácidos grasos en el hígado, y modulan la expresión de genes asociados con el metabolismo lipídico (Murugesan *et al.*, 2015; Ussar *et al.*, 2015; Willson & Situ, 2017). Se ha reportado también que la MI produce metabolitos de colina, betaina, y N-óxido de trimetilamina a partir de fosfatidilcolinas dietarias, que participan en el desarrollo de la aterosclerosis (Nguyen, Jin, Chung & Hong, 2017).

Como se mencionó anteriormente, la composición y abundancia relativa de la MI puede ser modificada a través de la dieta y de la ingesta de diversos compuestos conocidos como prebióticos.

PREBIÓTICOS

Los prebióticos son compuestos no digeribles que, a través de su utilización por microorganismos en el intestino, modulan la composición y/o actividad de la MI, lo que confiere un efecto fisiológico beneficioso sobre el anfitrión (Bindels, Delzenne, Cani & Walter, 2015). 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.

Los prebióticos incluyen a la lactulosa, galactooligosacáridos (GOS), maltooligosacáridos, ciclodextrinas, lactosacarosa, fructanos, como la inulina, los fructo-oligosacáridos (FOS), 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) (Krumbeck, Maldonado-Gomez, Ramer-Tait & Hutkins, 2016; Yoo & Kim, 2016).

Tipos y composición

Carbohidratos. Los carbohidratos no digeribles se clasifican en dos tipos: colónicos (fibra alimentaria) y prebióticos. Los primeros llegan al colon y sirven como sustrato para los microorganismos que lo habitan, así como fuente energética y nutriente para el hospedador. Dentro de este grupo se incluyen los polisacáridos estructurales de plantas, como las pectinas, las hemicelulosas o la celulosa, las gomas o algunos oligosacáridos derivados de la soya, glucooligosacáridos, y arabinoooligosacáridos. Los segundos realizan todas las actividades mencionadas y además estimulan el crecimiento selectivo de determinadas especies de la MI beneficiosas para el hospedador como las bifidobacterias y los lactobacilos (Corzo *et al.*, 2015).

En el mercado a nivel mundial, se comercializan como prebióticos un gran número de carbohidratos; los más comunes se mencionarán a continuación:

Beta-glucanos: Son compuestos solubles de las paredes celulares del endospermo de granos de cereales, compuestos de unidades lineales de D-glucopiranosil o con una mezcla de enlaces glucosídicos β - (1,3) y β - (1,4). La avena y la cebada son las dos fuentes más comunes (Cloetens, Ulmuis, Johansson, Akesson & Onning, 2012). Dada su ramificación y longitud variable, tienen diversos impactos en la salud intestinal del huésped (Lam & Chi, 2013).

Fructo-oligosacáridos (FOS), oligofructosa e inulina: Son compuestos de fructosa (β [2,1] -fructanos) que se encuentran en una amplia gama de estructuras y de alimentos. La inulina tiene un grado de polimerización (DP) de 3 a 60 monómeros de fructanos y la oligofructosa, de 2–20. Los FOS son producidos por la transfructosilación de la sacarosa y contienen de 2 a 4 unidades de fructosilo con enlaces β (2,1) (Van, Boon, Possemiers, Jacobs & Verstraete, 2007).

Galacto-oligosacáridos (GOSs): Son compuestos obtenidos industrialmente a partir del permeado de suero de quesería, mediante la transglucosilación de la lactosa catalizada por β -galactosidasas (lactasas). Contienen de 2-10 moléculas de galactosa unidas a una glucosa terminal y se diferencian entre sí en la longitud de la cadena y en el tipo de enlace (Marín *et al.*, 2013).

Oligosacáridos de la leche materna (HMO): La leche humana contiene hasta un 10% de carbohidratos, siendo la lactosa el mayoritario (55-70 g/L). Los HMO se encuentran en concentraciones entre 12-14 g/L, y en el calostro, de 22-24 g/L: son responsables del alto número de bifidobacterias en heces de lactantes (Barile & Rastall, 2013).

Debido a la amplia gama de especies que componen a la MI, existen otras biomoléculas que también pueden ser consideradas como prebióticos (Diether & Willing, 2019), como:

Ácidos grasos (AG): Los ácidos grasos presentes en los alimentos pueden modificar la MI de diversas formas. Una dieta alta en AG saturados se ha asociado con una reducción en la diversidad de la MI (Sonnenburg, Tremaroli, Kovatcheva, Cani & Backhed, 2016) con aumento de bacterias patógenas (Fava *et al.*, 2013), desarrollo de inflamación intestinal (Devkota *et al.*, 2012), resistencia a la insulina e inflamación sistémica de bajo grado (Cani & Delzenne, 2009). Por otro lado, los efectos de los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) dependen del tipo de AGPI, ya que los AGPI ω -6 pueden provocar disbiosis asociada con inflamación intestinal (Prossomariti *et al.*, 2017) y obesidad (Kaliannan, Wang, Li, Kim & Kang, 2015), mientras que los AGPI ω -3 pueden revertir la disbiosis y promover una microbiota saludable (Santorù *et al.*, 2017), además de servir como precursores de sustancias antiinflamatorias capaces de mantener la integridad del epitelio, por lo que están asociados

con la prevención o tratamiento de ciertas enfermedades (Li *et al.*, 2008).

Aminoácidos: Las proteínas y péptidos de la dieta pueden ser metabolizados a SCFA por la MI (Lin & Zhang, 2017). Se ha observado que una dieta baja en fibra dietética puede dar lugar a un aumento en la fermentación proteolítica debido a la baja cantidad de carbohidratos fermentables en el colon, lo que puede alterar la abundancia relativa de especies microbianas en el intestino (Davila *et al.*, 2013; Neis, Dejong & Rensen, 2015).

Fitoquímicos: Los fitoquímicos que están presentes en plantas o extractos de éstas pueden alcanzar el colon y ser utilizados por la MI, por lo que se proponen como moduladores de la misma (Feng, Ao & Peng, 2018). Un ejemplo es el resveratrol, que está presente en más de 70 tipos de plantas, como en la piel y semilla de la uva, en la semilla de acacia, maracuyá, té blanco, ciruelas, maní, entre otros (Chastang *et al.*, 2018). Estudios recientes han demostrado que el resveratrol induce cambios en la MI que podrían conducir a la disminución del peso y grasa corporal, junto con la mejora en la homeostasis de la glucosa (Chaplin, Carpéné & Mercader, 2018; Chih, You, Hong & Li, 2019).

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DEL SMET

Una adecuada estrategia para el manejo del SMet debe incluir la prevención, el diagnóstico temprano, y el abordaje médico multifactorial. Para el tratamiento del SMet se han aplicado estrategias farmacológicas y no farmacológicas, siendo la utilización de tratamientos combinados la mejor opción (Kuete, 2017).

Las estrategias no farmacológicas abordan el problema de forma integral al promover cambios en el estilo de vida, como modificaciones de la dieta para la reducción y mantenimiento del peso; la inclusión de compuestos bioactivos y nutracéuticos, como polifenoles, vitaminas, ω -3 PUFA, con actividades como antioxidantes, vasodilatadores, antiaterogénicos, antitrombóticos, y antiinflamatorios; y el incremento de la actividad física con rutinas de ejercicio (De la Iglesia *et al.*, 2016; Rochlani, Pothineni, Kovelamudi & Mehta, 2017). Debido al importante papel que la MI juega en la patogénesis del SMet que provoca la aparición de enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares (Kellow, Coughlan & Reid, 2014); en años recientes se ha estudiado la manipulación de la MI como una estrategia prometedora para la prevención y manejo del SMet, lo que puede llevarse a cabo a través de cambios específicos de la dieta, y/o con la administración de probióticos y de prebióticos, como parte de los alimentos o en suplementos, de forma individual o combinada (simbióticos) (Chen & Devaraj, 2018; He & Shi, 2017). Los prebióticos son utilizados en el intestino

para el crecimiento y actividad metabólica de ciertas especies bacterianas, por lo que la composición específica y la estabilidad de la MI dependerá del tipo de prebiótico administrado, además de factores inmunológicos, nutricionales, del consumo de antibióticos y otros fármacos, y de la presencia de enfermedades en el hospedero (He & Shi, 2017).

Uso de prebióticos para el manejo del SMet

Diversos estudios han demostrado beneficios de la administración de prebióticos en aspectos clave del SMet aunque los resultados obtenidos han sido en ocasiones contradictorios, posiblemente debido al tipo de modelo animal utilizado, a la cantidad de individuos estudiados, al estado de salud/enfermedad de los participantes, a la composición de la dieta, al tipo y presentación del prebiótico administrado, así como a las dosis y duración de las intervenciones.

Los efectos observados han sido relacionados con cambios en la composición y actividad de la MI, en la homeostasis energética, mejoramiento de la sensibilidad a la insulina, en el metabolismo lipídico, y en la modulación de la inflamación (Louis, Flint & Michel, 2016). En la Tabla III se muestran ejemplos de estos estudios en relación con la modificación de la MI.

Obesidad y sobrepeso. – Los efectos benéficos de la administración de prebióticos sobre la obesidad se han demostrado en ratas y ratones utilizando modelos genéticos de obesidad y SMet o inducidos a través de la ingesta de dietas altas en grasas o carbohidratos. En estos trabajos se ha reportado la disminución del peso, de la grasa corporal, de la ganancia de peso, del tamaño de adipocitos, y de la ingesta calórica, al suplementar la dieta de los roedores con diversos prebióticos (Daubioul, Taper, Wispelaere & Delzenne, 2000; Brusserolles *et al.*, 2003; Cani, Neyrinck, Maton & Delzenne, 2005 y Cani *et al.*, 2009; Delmée *et al.*, 2006; Sugatani, Wada & Osabe, 2006; Yang *et al.*, 2007; Reimer & Rusell, 2008; Dewulf, 2011; Everard *et al.*, 2011; Neyrinck *et al.*, 2011; Parnell & Reimer, 2012; Márquez *et al.*, 2013; Nihei *et al.*, 2018).

En humanos se han observado también efectos positivos en la disminución del peso, del índice de masa corporal, de la circunferencia de cintura, de la grasa corporal, de la ingesta calórica, de la sensación de hambre, y el aumento de la saciedad, en infantes y personas adultas sanas, con sobrepeso y obesidad, después de la administración de prebióticos (Cani *et al.*, 2006; Cani *et al.*, 2009; Whelan, Efstathiou & Judd, 2006; Genta *et al.*, 2009; Parnell & Reimer, 2009; Hume, Nicolucci & Reimer, 2017; Nicolucci *et al.*, 2017; Reimer *et al.*, 2017; Edrisi *et al.*, 2018).

Resistencia a la insulina. – La administración de diversos prebióticos en roedores con SMet ha demostrado efectos benéficos en el mejoramiento de la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa, con disminuciones significativas en los

Tabla III. Efectos benéficos de los prebióticos sobre los parámetros del Síndrome metabólico en humanos y animales.

Prebiótico	Modelo de estudio	Beneficios	Modificación en la microbiota	Referencias
FOS	Ratones - Dieta alta en grasa	↓Citosinas inflamatorias, endotoxemia ↑Tolerancia a la glucosa	↑Bifidobacterias	Cani <i>et al.</i> , 2007
	Ratones C57b16/J obesos	↓LPS, inflamación hepática, permeabilidad intestinal ↑GLP-2	↑ <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp. y <i>C. coccoides-E</i>	Cani <i>et al.</i> , 2009
	Ratones obesos resistentes a la leptina- Dieta alta en grasa	↓Masa grasa, inflamación de bajo grado, TG ↑Tolerancia a la glucosa, sensibilidad a la leptina, GLP-1	↑Abundancia de Bacteroidetes y del grupo <i>E. rectale</i> / <i>C. coccoides</i> ↓Abundancia de Firmicutes y <i>Roseburia</i> spp.	Everard <i>et al.</i> , 2011
FOS de cadena corta	Ratones obesos	↓Lípidos plasmáticos, insulina	↑Bifidobacterias y <i>C. coccoides</i> ↓ <i>C. leptum</i>	Respondeck <i>et al.</i> , 2013
	Ratones obesos	↓Tejido adiposo, colesterol y TG	↑Bifidobacterias	Márquez <i>et al.</i> , 2013
Fructanos tipo inulina (ITF)	Adultos con obesidad y sobrepeso	↓Adiposidad y hambre	↑ <i>Bifidobacterium</i>	Reimer <i>et al.</i> , 2017
	Mujeres obesas	↓Glucosa	↑ <i>Bifidobacterium</i> y <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> ↓ <i>Bacteroides intestinalis</i> , <i>Bacteroides vulgatus</i> y <i>Propionibacterium</i>	Dewulf <i>et al.</i> , 2013
	Ratones C57b16/J - Dieta alta en grasa	↓Peso, adiposidad, tamaño adipocitos, expresión de GPR43, PPAR γ , CD36, LPS y HOMA-IR ↑Sensibilidad a la insulina, lipólisis	↑Bifidobacterias 100 veces con respecto a ratones en dieta alta en grasa	Dewulf <i>et al.</i> , 2011
GOS	Adultos SMet/ obesidad	↓Proteína C reactiva, insulina, colesterol, TG, col/HDL, IL-6, IL-1 β , TNFa ↑e IgA fecal	↑Bifidobacterias ↓ <i>Bacteroides</i> spp., <i>C. histolyticum</i> , <i>Desulfovibrio</i> spp, <i>b-Proteobacterias</i>	Vulevic <i>et al.</i> , 2013
	Ratas con MI humana	↓Colesterol sérico	<i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Enterococcus</i> y <i>Enterobacteria</i> similar a ratas con dieta de control	Djouzi & Andrieux, 1997
GOS de garbanzo	Ratones – Dieta alta en grasa	↓Glucosa, insulina, proteínas glicadas, colesterol, TG, HDLcol, LDLcol, esteatosis hepática	↑ <i>Bifidobacterium</i> y <i>Lactobacillus</i>	Dai <i>et al.</i> , 2017
Inulina	Ratas – Dieta alta en grasa	↓Colesterol, TG, vaciado gástrico y permeabilidad intestinal	↑ <i>Bifidobacterium</i>	Han <i>et al.</i> , 2013
FOS + inulina	Infantes con obesidad y sobrepeso	↓Peso y masa grasa	↑ <i>Bifidobacterium</i> spp. ↑Actinobacteria	Nicolucci <i>et al.</i> , 2017
	Ratas JCR:La-cp obesas	↓Ingesta de alimentos ↑Expresión de hormonas saciedad (Péptido YY y GLP-1)	Correlación negativa de <i>Bacteroides</i> y bacterias totales con el % de grasa corporal y el peso corporal. Correlación positiva de <i>Lactobacillus</i> spp. con el peso corporal, la grasa, y la ingesta. ↑ <i>Bacteroides</i>	Parnell & Reimer, 2012

Tabla III. Efectos benéficos de los prebióticos sobre los parámetros del Síndrome metabólico en humanos y animales (*continuación*).

Prebiótico	Modelo de estudio	Beneficios	Modificación en la microbiota	Referencias
XOS+inulina	Adultos sanos	↓IL-1b, TNFα, LDLcol, colesterol ↑IL-13 e IL-10	↑ <i>Bifidobacterium</i>	Lecerf <i>et al.</i> , 2012
XOS	Adultos prediabéticos	↓Insulina	↓Firmicutes ↑ <i>Verrucomicrobia</i>	Yang <i>et al.</i> , 2015
	Ratones C57BL/6NTac	↓Inflamación sistémica (IL-1b e Interferón Ifn gamma)	↑Firmicutes en el colon ↑ <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i> spp. en el ciego ↑Bifidobacterias en el íleon.	Hansen <i>et al.</i> , 2013
Arabinosilano	Ratones obesos – Dieta alta en grasa	↓Peso, adiposidad, tamaño de los adipocitos, actividad de las enzimas lipogénicas, colesterol sérico y hepático, resistencia a la insulina, inflamación de bajo grado ↑Función de la barrera intestinal	↑ <i>Bacteroides-Prevotella</i> spp. y <i>Roseburia</i> spp. ↑ <i>Bifidobacterium animalis lactis</i>	Neyrinck <i>et al.</i> , 2011
a-ciclodextrinas	Ratones obesos – Dieta alta en grasa	↓Acumulación de grasa	↑número total de bacterias, <i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacterium</i> y <i>Lactobacillus</i>	Nihei <i>et al.</i> , 2018

FOS: fructooligosacáridos; **GOS:** glucooligosacáridos; **XOS:** xilooligosacáridos; **CC:** circunferencia de cintura; **CD36:** transportador de ácidos grasos; **GLP-1:** péptido similar al glucagón tipo 1; **GLP-2:** péptido similar al glucagón tipo 2; **GPR43:** receptor 43 acoplado a proteínas G; **HDL:** lipoproteínas de alta densidad; **HOMA-IR:** índice de resistencia a la insulina; **IgA:** inmunoglobulina A; **IL-:** interleucinas; **LDL:** lipoproteínas de baja densidad; **LPS:** lipopolisacáridos; **PPARγ:** receptor activado por proliferadores de peroxisomas gamma; **TG:** triglicéridos; **TNFα:** factor de necrosis tumoral alfa; aumento disminución

niveles séricos de insulina, glucosa, y del índice de resistencia a la insulina HOMA-IR (Delmée *et al.*, 2006; Cani *et al.*, 2007; Yang *et al.*, 2007; Dewulf *et al.*, 2011; Everard *et al.*, 2011; Neyrinck *et al.*, 2011; Respondeck *et al.*, 2013, Márquez *et al.*, 2016; Dai *et al.*, 2017).

El mejoramiento de la sensibilidad a la insulina se ha observado también en humanos con SMet obesos, con sobrepeso o normopeso, por la reducción significativa de los niveles postprandiales de glucosa y de insulina, la restauración de la sensibilidad a la insulina, el mejoramiento en el control glicémico, y la disminución de aminotrasnferasas en individuos con esteatosis hepática, después del consumo de prebióticos (Daubioul *et al.*, 2000; Giacco *et al.*, 2004; García, Otto & Reich, 2007; Genta *et al.*, 2009; Parnell & Reimer, 2009; Dewulf *et al.*, 2013; Vulevic, Juric, Tzortzis & Gibson, 2013; Dehghan, Gargari, Jafar-Abadi & Aliasgharzadeh, 2014; Yang *et al.*, 2015; Márquez *et al.*, 2016; ver también revisión en Kellow, Coughlan & Reid, 2014).

Dislipidemia. - En lo que respecta a los lípidos, diversos reportes demuestran efectos benéficos de los prebióticos en la modulación de los niveles de lípidos circulantes y hepáticos en modelos con SMet inducido por la dieta o genéticamente determinados en roedores y en humanos.

En ratas y ratones, se ha observado la disminución de los niveles circulantes de colesterol total, triglicéridos, LDL-colesterol, VLDL, relación LDL/HDL, triglicéridos y fosfolípidos hepáticos, la actividad del ácido graso sintasa, la esteatosis hepática, y el aumento de HDL-colesterol (Kok, Robert & Delzenne, 1996 y Kok, Taper & Delzenne, 1998; Djouzi & Andrieux, 1997; Agheli *et al.*, 1998; Kim & Shim, 1998; Daubioul *et al.*, 2000; Brusserolles *et al.*, 2003; Cani *et al.*, 2005; Rault-Nania *et al.*, 2006; Yang *et al.*, 2007; Reimer & Russell, 2008; Everard *et al.*, 2011; Neyrinck *et al.*, 2011; Han *et al.*, 2013; Respondeck *et al.*, 2013; Márquez *et al.*, 2013; Dai *et al.*, 2017).

El efecto benéfico en infantes y personas adultas con sobrepeso, obesidad, dislipidemia, hipercolesterolemia, o con intolerancia a la glucosa, ha sido también demostrado al disminuir los niveles de lípidos séricos y hepáticos, la lipogénesis y la esteatosis hepática después del consumo de prebióticos (Brighenti, Casiraghi, Canzi & Ferrari, 1999; Causey, 2000; Alliet *et al.*, 2007; Genta *et al.*, 2009; Russo *et al.*, 2010; Tovar, Caamano, Garcia-Padilla, Duarte & Rosado, 2012; Vulevic, Juric, Tzortzis & Gibson, 2013).

Inflamación. - La administración de diversos prebióticos en modelos genéticos e inducidos a SMet en ratas y ratones y

en humanos con alteraciones relacionadas con el SMet ha demostrado efectos benéficos en los marcadores inflamatorios, con disminuciones significativas de citocinas pro-inflamatorias (IL-1 β , IL-6, TNF α , Interferón Ifny), de edotemia, de marcadores de estrés oxidativo, proteína C-reactiva, y el aumento de citocinas anti-inflamatorias (IL-13 e IL-10) (Schiffrin *et al.*, 2007; Cani *et al.*, 2007 y 2009; Everard *et al.*, 2011; Neyrinck *et al.*, 2011; Lecerf *et al.*, 2012; Hansen *et al.*, 2013; Vulevic *et al.*, 2013; Dehghan *et al.*, 2014; Edrisi *et al.*, 2018; Saville & Saville, 2018).

Mecanismos de acción de los prebióticos

Los mecanismos fisiológicos responsables de los efectos del consumo de prebióticos en el SMet son numerosos, se encuentran íntimamente relacionados, y varían de acuerdo con el estado fisiológico del individuo, el tipo de dieta, y el prebiótico administrado. Los efectos están relacionados principalmente con la mejora o normalización de la disbiosis intestinal asociada con el SMet, ya que los prebióticos estimulan el crecimiento y actividad de determinados grupos bacterianos considerados benéficos, como las Bifidobacterias, los *Lactobacillus* y los Bacteroidetes, e inhiben el crecimiento de los patógenos, como

Clostridium difficile (Clarke *et al.*, 2014) [Figura 2 (a)]. La MI es metabólicamente muy activa, y sus principales productos, los ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) (ácidos acético, butírico y propiónico) [Figura 2 (b)], tienen efectos a nivel local (intestino) y sistémico (hígado, páncreas y tejido adiposo) (Parnell & Reimer, 2012; Louis *et al.*, 2016; He & Shi, 2017).

En el intestino, la MI actúa como una barrera contra los patógenos a través de mecanismos llamados antagonistas, como la disminución del pH del lumen por los SCFAs, la producción de antimicrobianos, y la exclusión competitiva (competencia por nutrientes y por adhesión al epitelio) [Figura 2 (c)]. Además, los SCFAs son absorbidos en el colon y proveen de energía para la división celular; en particular el butirato estimula la síntesis de mucina, lo que resulta en la regeneración y reparación de la mucosa intestinal, y promueve la diferenciación de las células enteroendócrinas L (He & Shi, 2017; Clarke *et al.*, 2014) [Figura 2 (d)]. Los SCFAs tienen la capacidad de regular la expresión de los genes en el colon al inhibir a la histona desacetilasa, y de modular rutas de señalización a través de su unión a los receptores acoplados a proteínas G, GPR41 (también llamado FFAR3) y GPR43 (FFAR2) localizados en el epitelio intestinal, en las

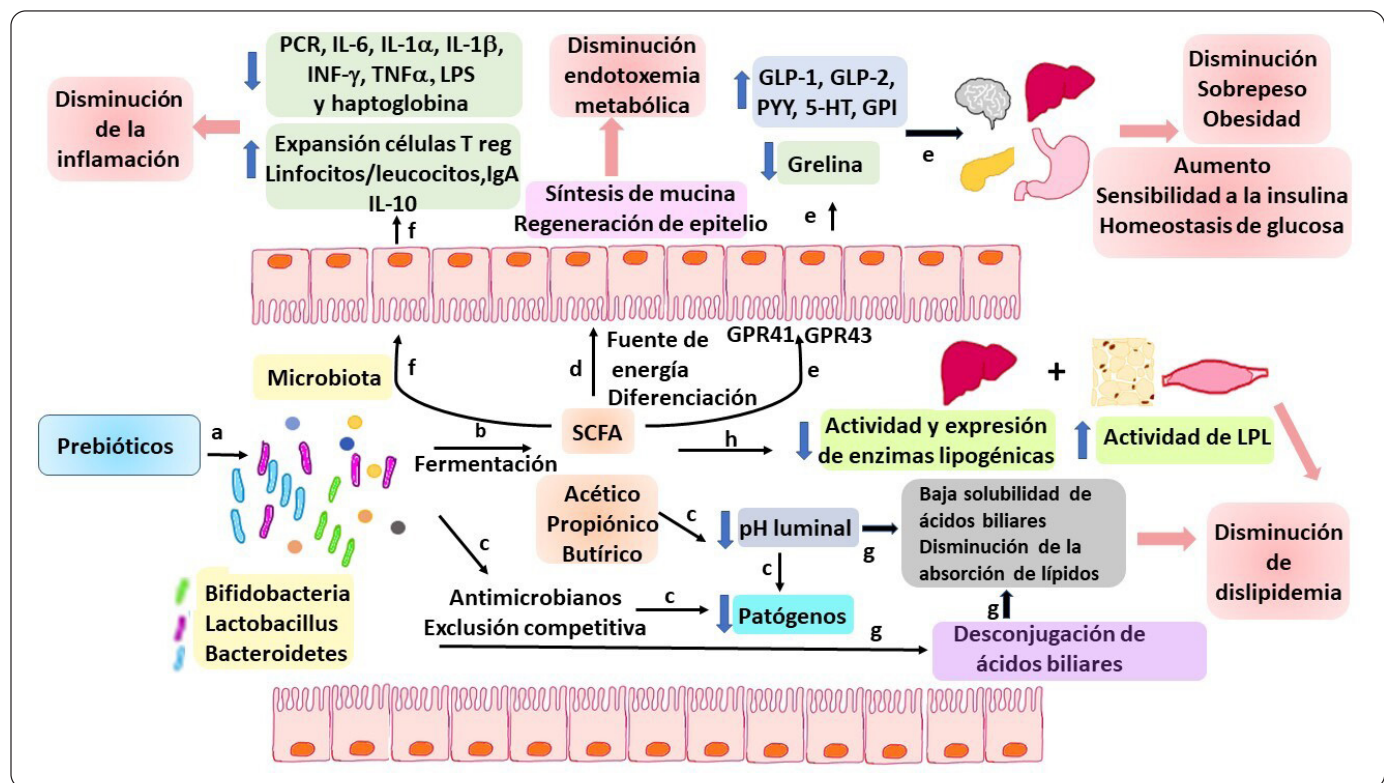


Figura 2. Mecanismos de acción de los prebióticos en relación con el SMet. Estos mecanismos incluyen la estimulación del crecimiento de grupos microbianos benéficos (a), la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA) (b), la disminución de los patógenos por exclusión competitiva y la disminución del pH luminal (c) y su impacto en la regeneración del epitelio y la síntesis de mucina (d); la producción de hormonas saciogénicas, insulínótropas y reguladoras de la sensibilidad a la insulina (e); la disminución de citocinas proinflamatorias y la expansión de células T reguladoras, linfocitos/leucocitos, la producción de IgA y de IL-10 (f); la modificación de ácidos biliares (g); y la regulación de enzimas lipogénicas en hígado, músculo y tejido adiposo (h) (Elaboración propia).

células enteroendocrinas e inmunes, así como en otros tejidos como el adiposo, hepático y el páncreas, regulando la secreción de las hormonas GLP-1 (glucagón-like peptide-1), GLP-2, PYY (péptido YY), 5-hydroxitriptamina (5-HT), el polipéptido gástrico inhibitorio (GPI) y la hormona estimuladora del apetito grelina (Cani *et al.*, 2009; Dai *et al.*, 2017; Cerdó, García-Santos, Bermúdez & Campoy, 2019) [Figura 2 (e)]. La GLP-1 es una hormona anorexigénica, que suprime el apetito, reduce el tránsito intestinal y el vaciamiento gástrico, disminuyendo así la ingesta de alimentos y el peso corporal; además, junto con el GPI, estimula la secreción postprandial de insulina por el páncreas, aumenta la masa de células β del páncreas, inhibe la liberación del glucagón, disminuye la gluconeogénesis y mejora la sensibilidad a la insulina en el hígado, con efectos hipoglucemiantes (Ahren & Schmitz, 2004; Cani *et al.*, 2006; Louis *et al.*, 2016; He & Shi, 2017). La comunicación continua entre el intestino y el páncreas es llamada el eje entero-insular, y es imprescindible para mantener la homeostasis de la glucosa (Fernández, Redondo, Gutiérrez, Miguélez, Villar & Lombó, 2016). Además, el ácido propiónico estimula la glucólisis e inhibe la gluconeogénesis, y se ha observado una reversión de la resistencia a la insulina hepática por el incremento en la fosforilación de las proteínas intracelulares Akt y IRS2 (Reis *et al.*, 2015) [Figura 2 (e)].

La GLP-2 y el PYY son también reguladores de la ingesta de alimentos a través de la inhibición de la secreción de ácidos y del vaciamiento gástrico, con lo que participan también en la disminución de la obesidad y el sobrepeso. El GLP-2 mejora la sensibilidad a la insulina en el hígado, y juega un papel central en el control de la homeostasis de la glucosa. El PYY actúa a nivel cerebral en la regulación del apetito, y el 5-HT es un neurotransmisor que regula la motilidad gastrointestinal y sus funciones secretoras, por lo que promueve la peristalsis intestinal y reduce la absorción de la energía de los alimentos (Parnell & Reimer, 2012; Reis *et al.*, 2015; Fernández, Redondo, Gutiérrez, Miguélez, Villar & Lombó, 2016; He & Shi, 2017) [Figura 2 (e)].

EL GLP-2 contribuye también a reducir la inflamación sistémica y sus desórdenes asociados, ya que estimula la proliferación celular del epitelio intestinal y está involucrada en la promoción de las uniones estrechas que mantienen la integridad de la barrera epitelial intestinal, con lo que se disminuye la endotoxemia metabólica al reducir o eliminar la filtración de LPS a través de la pared intestinal, lo que estimula la infiltración de macrófagos y activan la síntesis de citocinas inflamatorias (Parnell & Reimer, 2012). En este sentido, se ha demostrado que los prebióticos incrementan la cuenta de linfocitos y/o leucocitos en los tejidos linfoides asociados al intestino (GALTs) y en la sangre periférica, y que el GPL-2 tiene propiedades antiinflamatorias pues promueve la expansión de células T reguladoras a través de la inhibición de la desacetilación de histonas, y la producción de IgA por las células B de la mucosa, lo que estimula la función

fagocítica de los macrófagos (Dai *et al.*, 2017; Markowiak & Śliżewska, 2017; Cerdó, García-Santos, Bermúdez & Campoy, 2019) [Figura 2 (f)].

La MI y sus metabolitos tienen efectos benéficos también en el metabolismo lipídico. La disminución del pH del lumen intestinal provoca que los ácidos biliares sean menos solubles y sean eliminados por las heces fecales, mientras que la MI los desconjuga, lo que resulta en la excreción de ácidos biliares libres que son menos eficientes en la solubilización y absorción de lípidos en el intestino. En consecuencia, se reduce la absorción intestinal de lípidos y colesterol, y, por lo tanto, sus concentraciones séricas (Reis, Conceição, Diniz, Damiana, Manoela & Peluzio, 2015; Fernández, Redondo, Gutiérrez, Miguélez, Villar & Lombó, 2016) [Figura 2 (g)].

Por otra parte, los SCFAs, en especial el ácido propiónico, regulan la síntesis *de novo* de lípidos y la adiposidad, ya que aumentan la lipólisis y reducen la actividad y expresión de las enzimas lipogénicas hepáticas acetil-CoA carboxilasa, ácido graso sintasa (FAS), enzima málica, ATP-citrato liasa, y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (Reis, Conceição, Diniz, Damiana, Manoela & Peluzio, 2015; Yoo & Kim, 2016; Markowiak & Śliżewska, 2017) [Figura 2 (h)]. Además, disminuyen la síntesis de colesterol y triglicéridos hepáticos, ya que inhiben la actividad de la enzima 3-hidroxi-metil-3-glutaril-CoA (HMG-CoA) reductasa y la expresión de la proteína 4 angiopoietina-like (ANGPTL4), que a su vez inhibe a la LPL circulante. También redistribuyen el colesterol plasmático hacia el hígado, e incrementan la síntesis y secreción de ácidos biliares, ya que estimulan la actividad de la enzima 7α -hidrolasa, e inhibe la expresión de los genes involucrados en la biosíntesis intestinal del colesterol; esto resulta en la disminución de los niveles séricos de triglicéridos, VLDL, y colesterol (Reis, Conceição, Diniz, Damiana, Manoela & Peluzio, 2015). A nivel muscular, los SCFAs incrementan la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL), lo que lleva a una reducción de los triglicéridos séricos y lípidos en el músculo (Reis, 2015). En el tejido adiposo, la hormona GIP estimula la actividad de las enzimas LPL y FAS, y se observa una reducción del tejido adiposo visceral (Reis, Conceição, Diniz, Damiana, Manoela & Peluzio, 2015; Fernández, Redondo, Gutiérrez, Miguélez, Villar & Lombó, 2016) [Figura 2 (h)].

Esto lleva consigo una disminución en la secreción de citocinas pro-inflamatorias y un aumento de las anti-inflamatorias, y de la disminución de la expresión del receptor GPR43 en el tejido adiposo, lo que conduce al mejoramiento de la tolerancia a la glucosa, de la sensibilidad a la insulina, y de la inflamación (Cani *et al.*, 2006 y 2009; Whelan *et al.*, 2006; Parnell & Reimer, 2009 y 2012; Dewulf *et al.*, 2011; Everard *et al.*, 2011; Neyrinck *et al.*, 2011; Verhoef, Meyer & Westerterp, 2011; Russo *et al.*, 2012; Reimer & Russell, 2008; Festi *et al.*, 2014; Louis *et al.*, 2016; Hume *et al.*, 2017; Nihei *et al.*, 2018).

En conjunto, los mecanismos mencionados anteriormente se reflejan en la disminución del sobrepeso u obesidad, la disminución de la dislipidemia, en el mejoramiento de la sensibilidad a la insulina y la homeostasis de la glucosa, así como en la reducción de la inflamación sistémica crónica de bajo grado y de la endotoxemia metabólica (Figura 2).

CONCLUSIONES

El SMet y sus comorbilidades asociadas tienen un gran impacto social y económico mundial. El desarrollo del SMet es consecuencia de un desbalance energético originado por estilos de vida inadecuados en combinación con aspectos genéticos y epigenéticos de la población. El carácter multifactorial del SMet hace que su erradicación sea un reto que debe abordarse con estrategias terapéuticas diversas. La implicación de la microbiota intestinal y los prebióticos, así como sus efectos en el origen, desarrollo y reversión, los coloca como blancos terapéuticos de gran valor para la prevención y el tratamiento.

El desarrollo de las investigaciones en animales y en estudios clínicos son imprescindibles para conocer el efecto de la administración de los probióticos y/o los prebióticos, y entender a profundidad los mecanismos implicados en los beneficios que tienen en la modulación de la MI, así como en los diferentes resultados clínicos, para formular estrategias terapéuticas más precisas que involucren su utilización en el manejo de este importante padecimiento.

AGRADECIMIENTOS

Kalid Gabriela Lagunes-Vela CVU 621386 y Karla Lizzeth Morales-Cano CVU 719165 agradecen a CONACYT por la beca otorgada para la realización del Posgrado. Al TecNM por el financiamiento para el proyecto 5669.19-P.

REFERENCIAS

Agheli, N., Kabir, M., Berni-Canani, S., Petitjean, E., Boussairi, A., Luo, J., Bornet, F., Slama, G. & Rizkalla, S. W. (1998). Plasma lipids and fatty acid synthase activity are regulated by short-chain fructo- oligosaccharides in sucrose-fed insulin-resistant rats. *Journal of Nutrition*, **128**, 1283–1288. DOI: 10.1093/jn/128.8.1283.

Aguilar-Salinas, C. A. & Viveros-Ruiz, T. (2019). Recent advances in managing/understanding the metabolic syndrome. *F1000Research*, **8**, 1-9. DOI: 10.12688/f1000research.17122.1.

Ahren, B. & Schmitz, O. (2004). GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Hormone and Metabolic Research*, **36**, 867–876. DOI: 10.1055/s-2004-826178.

Alliet, P., Scholtens, P., Raes, M., Hensen, K., Jongen, H., Rummens, J. L., Boehm, G. & Vandenplas, Y. (2007). Effect of prebiotic galacto-oligosaccharide, long-chain fructo-oligosaccharide infant formula on serum cholesterol and triacylglycerol levels. *Nutrition: The International*

Journal of Applied and Basic Nutritional Sciences, **23(10)**, 719–723. DOI: 10.1016/j.nut.2007.06.011.

Almeida, A., Mitchell, A. L., Boland, M., Forster, S. C., Gloor, G. B., Tarkowska A., Lawley, T. D. & Finn, R. D. (2019). A new genomic blueprint of the human gut microbiota. *Nature*, **568(7753)**, 499-504. DOI: 10.1038/s41586-019-0965-1.

Barile, D. & Rastall, R. A. (2013). Human milk and related oligosaccharides as prebiotics. *Current Opinion in Biotechnology*, **24**, 214-219, DOI: 10.1016/j.copbio.2013.01.008.

Bergström, J. H., Birchenough, G. M., Katona, G., Schroeder, B. O., Schütte, A., Ermund, A., Johansson, M. E. & Hansson G. C. (2016). Gram-positive bacteria are held at a distance in the colon mucus by the lectin-like protein ZG16. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **113**, 13833-13838. DOI: 10.1073/pnas.1611400113.

Bindels, L. B., Delzenne, N. M., Cani, P. D. & Walter, J. (2015). Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **12(5)**, 303–310. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.47.

Bridgeman, S. C., Northrop, W., Melton, P. E., Ellison, G. C., Newsholme, P. & Mamotte, C. D. (2020). Butyrate, generated by gut microbiota, and its therapeutic role in metabolic syndrome. *Pharmacological Research*, **160**, 105174. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105174.

Brighenti, F., Casiraghi, M. C., Canzi, E. & Ferrari, A. (1999). Effect of consumption of a ready-to-eat breakfast cereal containing inulin on the intestinal milieu and blood lipids in healthy male volunteers. *European Journal of Clinical Nutrition*, **53(9)**, 726–733. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1600841.

Brusserolles, J., Gueux, E., Rock, E., Demigne, C., Mazur, A. & Rayssiguier, Y. (2003). Oligofructose protects against the hypertriglyceridemic and pro-oxidative effects of a high fructose diet in rats. *Journal of Nutrition*, **133**, 1903–1908. DOI: 10.1093/jn/133.6.1903.

Caesar, R., Tremaroli, V., Kovatcheva, D. P., Cani, P. D. & Backhed, F. (2015). Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling. *Cell Metabolism*, **22(4)**, 658-668. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.07.026.

Cani, P. D. & Delzenne, N. M. (2009). The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Current Pharmaceutical Design*, **15(13)**, 1546-1558. DOI: 10.2174/138161209788168164.

Cani, P. D., Knauf, C., Iglesias, M. A., Drucker, D. J., Delzenne, N. M. & Burcelin, R. (2006). Improvement of glucose tolerance and hepatic insulin sensitivity by oligofructose requires a functional glucagon-like peptide 1 receptor. *Diabetes*, **55**, 1484–1490. DOI: 10.2337/db05-1360.

Cani, P. D., Neyrinck, A. M., Fava, F., Knauf, C., Burcelin, R. G., Tuohy, K. M., Gibson, G. R. & Delzenne, N. M. (2007). Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a

- mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia*, **50**, 2374-2383. DOI: 10.1007/s00125-007-0791-0.
- Cani, P. D., Neyrinck, A. M., Maton, N. & Delzenne, N. M. (2005). Oligofructose promotes satiety in rats fed a high-fat diet: involvement of glucagon-like Peptide-1. *Obesity Research*, **13**, 1000-1007. DOI: 10.1038/oby.2005.117.
- Cani, P. D., Possemiers, S., Van de Wiele, T., Guiot, Y., Everard, A., Rottier, O., Geurts, L., Naslain, D., Neyrinck, A., Lambert, D. M., Muccioli, G. G. & Delzenne, N. M. (2009). Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut*, **58**, 1091-1103. DOI: 10.1136/gut.2008.165886.
- Carabottia, M., Sciroccoa, A., Masellib, M. A. & Severia, C. (2015). The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of Gastroenterology*, **28(1)**, 1-7. DOI: PMID: 25830558; PMCID: PMC4367209.
- Carding, S., Verbeke, K., Vipond, D. T., Corfe, B. M. & Owen, L. J. (2015). Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microbial Ecology In Health And Disease*, **26**, 26191. DOI: 10.3402/mehd.v26.26191.
- Causey, J. L. (2000). Effects of dietary inulin on serum lipids, blood glucose and the gastrointestinal environment in hypercholesterolemic men. *Nutrition Research*, **20**, 191-201. [https://doi.org/10.1016/S0271-5317\(99\)00152-9](https://doi.org/10.1016/S0271-5317(99)00152-9).
- Cerdó, T., García-Santos, J. A., Bermúdez, M. & Campoy, C. (2019). The Role of Probiotics and Prebiotics in the Prevention and Treatment of Obesity. *Nutrients*, **Mar 15**; **11(3)**, 635. DOI: 10.3390/nu11030635.
- Chaplin, A., Carpené, C. & Mercader, J. (2018). Resveratrol, metabolic syndrome, and gut microbiota. *Nutrients*, **10**, 1651. <https://doi.org/10.3390/nu10111651>.
- Chastang, T., Pozzobon, V., Taidi, B., Courot, E., Clément, C. & Pareau, D. (2018). Resveratrol production by grapevine cells in fed-batch bioreactor: Experiments and modelling. *Biochemical Engineering Journal*, **131**, 9-16. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2017.12.009>.
- Chávez-Carbajal, A., Nirmalkar, K., Pérez-Lizaur, A., Hernández-Quiroz, F., Ramírez-Del-Alto, S., García-Mena, J. & Hernández-Guerrero, C. (2019). Gut Microbiota and Predicted Metabolic Pathways in a Sample of Mexican Women Affected by Obesity and Obesity Plus Metabolic Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, **20(2)**, 438. DOI: 10.3390/ijms20020438.
- Chen, X. & Devaraj, S. (2018). Gut Microbiome in Obesity, Metabolic Syndrome, and Diabetes. *Current Diabetes Reports*, **18(12)**, 129. DOI: 10.1007/s11892-018-1104-3.
- Chih, Y. H., You, L. T., Hong, R. Y. & Li, T. H. (2019). The Effects of Resveratrol in the Treatment of Metabolic Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, 535. DOI: 10.3390/ijms20030535.
- Clarke, S. F., Murphy, E. F., O'Sullivan, O., Lucey, A. J., Humphreys, M., Hogan, A., Hayes, P., O'Reilly, M., Jeffery, I. B., Wood-Martin, R., Kerins, D. M., Quigley, E., Ross, R. P., O'Toole, P.W., Molloy, M.G., Falvey, F., Shanahan, F. & Cotter, P. D. (2014). Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut. BMJ Evidence-Based Medicine*, **63**, 1913-1920. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306541.
- Cloetens, L., Ulmius, M., Johansson, P.A., Akesson, B. & Onning, G. (2012). Role of dietary beta-glucans in the prevention of the metabolic syndrome. *Nutrition Reviews*, **70(8)**, 444-458. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2012.00494x.
- Corzo, N., Alonso, J. L., Azpiroz, F., Mateos, A., Inmaculada, P.G., Francisco, J., Ruas, M., P., Rupérez, A., Pilar, Sanz. M. L. & Clemente, A. (2015). Prebiotics; concept, properties and beneficial effects. *Nutrición Hospitalaria*, **31(Supl. 1)**, 99-118. DOI: 10.3305/nh.2015.31.sup1.8715.
- Dai, Z., Lyu, W., Xie, M., Yuan, Q., Ye, H., Hu, B., Zhou, L. & Zeng, X. (2017). Effects of α -Galactooligosaccharides from Chickpeas on High-Fat-Diet-Induced Metabolic Syndrome in Mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **65(15)**, 3160-3166. DOI: 10.1021/acs.jafc.7b00489.
- Daubioul, C. A., Taper, H. S., Wispelaere, L. D. & Delzenne, N. M. (2000). Dietary oligofructose lessens hepatic steatosis but does not prevent hypertriglyceridemia in obese Zucker rats. *Journal of Nutrition*, **130**, 1314-1319. DOI: 10.1093/jn/130.5.1314.
- 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. *Foods*, **8**, 92. DOI: 10.3390/foods8030092.
- Davila, A. M., Blachier, F., Gotteland, M., Andriamihaja, M., Benetti, P. H., Sanz, Y. & Tomé, D. (2013). Intestinal luminal nitrogen metabolism: role of the gut microbiota and consequences for the host. *Pharmacological Research*, **68(1)**, 95-107. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.11.005.
- Dehghan, P., Gargari, B. P., Jafar-Abadi, M. A. & Aliasgharzadeh, A. (2014). Inulin controls inflammation and metabolic endotoxemia in women with type 2 diabetes mellitus: A randomized-controlled clinical trial. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, **65**, 117-123. DOI: 10.3109/09637486.2013.836738.
- De la Iglesia, R., Viviana, L. K., Maria Angeles, Z., Jose Alfredo, M., Guillermo, R., A. & Ramirez, de M. (2016). Dietary Strategies Implicated in the Prevention and Treatment of Metabolic Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, 1877. DOI: 10.3390/ijms17111877.
- Delmée, E., Cani, P. D., Gual, G., Knauf, C., Burcelin, R., Maton, N. & Delzenne, N. M., (2006). Relation between colonic proglucagon expression and metabolic response to oligofructose in high fat diet-fed mice. *Life Sciences*, **79**, 1007-1013. DOI: 10.1016/j.lfs.2006.05.013.
- De Sordi, L., Lourenço, M. & Debarbieux, L. (2019). The Battle Within: Interactions of Bacteriophages and Bacteria in the Gastrointestinal Tract. *Cell Host Microbe*, **13**, **25(2)**, 210-

218. DOI: 10.1016 / j. chom.2019.01.018.
- Devkota, S., Wang, Y., Musch, M. W., Leone, V., Fehlner, P. H. & Nadimpalli, A. (2012). Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in *Il10^{-/-}* mice. *Nature*, **487(7405)**, 104-108. DOI: 10.1038 / nature11225.
- Dewulf, E. M., Cani, P. D., Claus, S. P., Fuentes, S., Puylaert, P. G., Neyrinck, A. M., Bindels, L. B., de Vos W. M., Gibson, G. R., Thissen, J. P. & Delzenne, N. M. (2013) Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut, BMJ Evidence-Based Medicine*, **62**, 1112. DOI: 10.1136 / gutjnl-2012-303304.
- Dewulf, E. M., Cani, P. D., Neyrinck, A. M., Possemiers, S., Van Holle, A., Muccioli, G. G., Deldicque, L., Bindels, L. B., Pachikian, B. D., Sohet, F. M., Mignolet, E., Francaux, M., Larondelle, Y. & Delzenne, N. (2011). Inulin-type fructans with prebiotic properties counteract GPR43 overexpression and PPAR γ -related adipogenesis in the white adipose tissue of high-fat diet-fed mice. *Journal of Nutritional Biochemistry*, **22(8)**, 712–22. DOI: 10.1016 / j. jnutbio.2010.05.009.
- Diether, N. E. & Willing, B.P. (2019). Microbial Fermentation of Dietary Protein: An Important Factor in Diet-Microbe-Host Interaction. *Microorganisms*, **Jan 13**; **7(1)**, 19. DOI: 10.3390/microorganisms7010019.
- Djouzi, Z. & Andrieux C. (1997). Compared effects of three oligosaccharides on metabolism of intestinal microflora in rats inoculated with a human faecal flora. *British Journal of Nutrition*, **78**, 313–324. DOI: 10.1079 / bjn19970149.
- Donaldson, G. P., Lee, S. M. & Mazmanian, S. K. (2016). Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nature Reviews in Microbiology*, **14**, 20–32. DOI: 10.1038 / nrmicro3552.
- Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., Gill, S., Nelson, K. E. & Relman, D. A. (2005). Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*, **308(5728)**, 1635-1638. DOI: 10.1126/science.1110591.
- Edrisi, F. Salehi, M. Ahmadi, A. Fararoei, M., Rusta, F. & Mahmoodianfard, S. (2018). Effects of supplementation with rice husk powder and rice bran on inflammatory factors in overweight and obese adults following an energy-restricted diet: A randomized controlled trial. *European Journal of Nutrition*, **57**, 833–843. DOI: 10.1007 / s00394-018-1622-4.
- Everard, A., Lazarevic, V., Derrien, M., Girard, M., Muccioli, G. G., Neyrinck, A. M., Possemiers, S., Van Holle, A., François, P., de Vos W. M., Delzenne, N. M., Schrenzel, J. & Cani, P. D. (2011). Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. *Diabetes*, **60**, 2775-2786. DOI: 10.2337 / db11-0227.
- Fava, F., Gitau, R., Griffin, B. A., Gibson, G. R., Tuohy, K. M. & Lovegrove, J. A. (2013). The type and quantify of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome 'at-risk' population. *International Journal of Obesity*, **37(2)**, 216-223. DOI: 10.1038 / ijo.2012.33.
- Feng, W., Ao, H. & Peng, C. (2018). Gut Microbiota, Short-Chain Fatty Acids, and Herbal Medicines. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, 1354. DOI: 10.3389/fphar.2018.01354.
- Fernández, J., Redondo, B. S., Gutiérrez, del R. I., Miguélez, E. M., Villar, C. J. & Lombó, F. (2016). Colon microbiota fermentation of dietary prebiotics towards short-chain fatty acids and their roles as anti-inflammatory and antitumour agents: a review. *Journal of Functional Foods*, **25**, 511-522. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.06.032>.
- Festi, D., Schiumerini, R., Eusebi, L. H., Marasco, G., Taddia, M. & Colecchia, A. (2014). Gut microbiota and metabolic syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 16079-16094. DOI: 10.3748/wjg. v20.i43.16079.
- García, A. L., Otto, B. & Reich, S. C. (2007). Arabinoxylan consumption decreases postprandial serum glucose, serum insulin and plasma total ghrelin response in subjects with impaired glucose tolerance. *European Journal of Clinical Nutrition*, **61**, 334-341. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602525.
- Genta, S., Cabrera, W., Habib, N., Pons, J., Carillo, I. M., Grau, A. & Sánchez, S. (2009). Yacon syrup: beneficial effects on obesity and insulin resistance in humans. *Clinical Nutrition*, **28**, 182-187. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.01.013.
- Giacco, R., Clemente, G., Luongo, D., Lasorella, G., Fiume, I., Brouns, F., Bornet, F., Patti, L., Cipriano, P., Rivellese, A. A. & Riccardi, G. (2004). Effects of short-chain fructo-oligosaccharides on glucose and lipid metabolism in mild hypercholesterolaemic individuals. *Clinical Nutrition*, **23**, 331-340. DOI: 10.1016/j.clnu.2003.07.010.
- Glenn, R. G., Karen, P. S., Robert, A., Rastall, K. M., Tuohy, A. H., Alix, D. F., Melanie, G., Eileen, F. M., Delphine, S., Gunnar, L., Sandra, M., Nathalie, D., Yehuda, R., Gunhild, K., Robin D., Irene, L. W., Carey, W. & Randal, B. (2010). Dietary prebiotics: current status and new definition. *Food Science and Technology Bulletin: Functional Foods*, **7**, 1-19. DOI: 10.1616/1476-2137.15880.
- Grundy, S. M. (2016). Metabolic syndrome update. *Trends in Cardiovascular Medicine*, **26**, 364-373. DOI: 10.1016/j.tcm.2015.10.004.
- Han, K. H., Tsuchihira, H., Nakamura, Y., Shimada, K. I., Ohba, K., Aritsuka, T., Uchino, H., Kikuchi, H. & Fukushima, M. (2013). Inulin-type fructans with different degrees of polymerization improve lipid metabolism but not glucose metabolism in rats fed a high-fat diet under energy restriction. *Digestive Diseases and Science*, **58**, 2177-2186. DOI: 10.1007/s10620-013-2631-z.
- Hansen, C. H. F., Frøkiær, H., Christensen, A. G., Bergström, A., Licht, T. R., Hansen, A. K. & Metzendorff, S. B. (2013). Dietary xylooligosaccharide downregulates IFN- γ and the low-grade inflammatory cytokine IL-1 β systemically in mice. *Journal of Nutrition*, **143**, 533-540. DOI: 10.3945/jn.112.172361.

- He, M. & Shi, B. (2017). Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: the role of probiotics and prebiotics. *Cell & Bioscience*, **7**, 54. DOI: 10.1186/s13578-017-0183-1
- Heintz-Buschart, A. & Wilmes, P. (2018). Human Gut Microbiome: Function Matters. *Trends in Microbiology*, **26**, 563-574. DOI: 10.1016/j.tim.2017.11.002.
- Hume, M. P., Nicolucci, A. C. & Reimer, R. A. (2017). Prebiotic supplementation improves appetite control in children with overweight and obesity: A randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, **105**, 790-799. DOI: 10.3945/ajcn.116.140947.
- INEGI, 2021. Características de las defunciones registradas en México durante 2020. Comunicado de prensa núm. 61/21 de enero de 2021.
- Johansson, M. E., Jakobsson, H. E., Holmén-Larsson, J., Schütte, A., Ermund, A., Rodríguez-Piñeiro, A. M., Arike, L., Wising, C., Svensson, F., Bäckhed, F. & Hansson, G. C. (2015). Normalization of Host Intestinal Mucus Layers Requires Long-Term Microbial Colonization. *Cell Host & Microbe*, **18**, 582-592. DOI: 10.1016/j.chom.2015.10.007
- Johansson, M. E., Phillipson, M., Petersson, J., Velcich, A., Holm, L. & Hansson, G. C. (2008). The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **105**, 15064-15069. DOI: 10.1073/pnas.0803124105.
- Kaliannan, K., Wang, B., Li, X. Y., Kim, K. J. & Kang, J. X. (2015). A host-microbiome interaction mediates the opposing effects of omega-6 and omega-3 fatty acids on metabolic endotoxemia. *Scientific Reports*, **5**, 11276. DOI: 10.1038/srep11276.
- Kastl, A. J., Jr, Terry, N. A., Wu, G. D. & Albenberg, L. G. (2020). The structure and function of the human small intestinal microbiota: current understanding and future directions. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, **9**, 33-45. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.07.006.
- Kaur, J. (2014). A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiology Research and Practice*, **2014**, 21. DOI: 10.1155/2014/943162.
- Kellow, N. J., Coughlan, M. T. & Reid, C. M. (2014). Metabolic benefits of dietary prebiotics in human subjects: a systematic review of randomised controlled trials. *British Journal of Nutrition*, **111**, 1147-1161. DOI: 10.1017/S0007114513003607.
- Kim, M. & Shin, H. K. (1998). The water-soluble extract of chicory influences serum and liver lipid concentrations, cecal short-chain fatty acid concentrations and fecal lipid excretion in rats. *Journal of Nutrition*, **128**, 1731-1736. DOI: 10.1093/jn/128.10.1731.
- Kok, N., Roberfroid, M., Robert, A. & Delzenne, N. (1996). Involvement of lipogenesis in the lower VLDL secretion induced by oligofructose in rats. *British Journal of Nutrition*, **76**, 881-890. DOI: 10.1079/bjn19960094.
- Kok, N. N., Taper, H. S. & Delzenne, N. M. (1998). Oligofructose modulates lipid metabolism alterations induced by a fat-rich diet in rats. *Journal of Applied Toxicology*, **18**, 47-53. DOI: 10.1038/oby.2005.117.
- Krumbeck, J. A., Maldonado-Gomez, M. X., Ramer-Tait, A. E. & Hutkins, R. W. (2016). Prebiotics and symbiotics: dietary strategies for improving gut health. *Current Opinion in Gastroenterology*, **32**, 110-119. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000249.
- Kuete, V. (2017). Chapter 12 in *Medicinal Spices and Vegetables from Africa. Therapeutic Potential Against Metabolic, Inflammatory, Infectious and Systemic Diseases*. E.D. Molly McLaughlin. African medicinal spices and vegetables and their potential in the management of metabolic syndrome (315-327) Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos A. P. Academic Press (Elsevier). DOI: 10.1016/B978-0-12-809286-6.00012-1.
- Lam, K. L. & Chi, K. C. P. (2013). Non-digestible long chain beta-glucans as novel prebiotics. *Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre*, **2**, 45-64. DOI: 10.1016/j.bcdf.2013.09.001.
- Lecerf, J. M., Depeint, F., Clerc, E., Dugenet, Y., Niamba, C. N., Rhazi, L., Cayzele, A., Abdelnour, G., Jaruga, A., Younes, H., Jacobs, H., Lambrey, G., Abdelnour, A. M. & Pouillart, P. R. (2012). Xylo-oligosaccharide (XOS) in combination with inulin modulates both the intestinal environment and immune status in healthy subjects, while XOS alone only shows prebiotic properties. *British Journal of Nutrition*, **108**, 1847-1858. DOI: 10.1017/S0007114511007252.
- Li, Q., Zhang, Q., Wang, M., Zhao, S., Xu, G. & Li, J. (2008). ω -3 polyunsaturated fatty acids prevent disruption of epithelial barrier function induced by proinflammatory cytokines. *Molecular Immunology*, **45**, 1356-1365. DOI: 10.1016/j.molimm.2007.09.003.
- Lin, L. & Zhang, J. (2017). Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunology*, **18**, 2. DOI: 10.1186/s12865-016-0187-3.
- Lin, R., Liu, W., Piao, M. & Zhu, H. (2017). A review of the relationship between the gut microbiota and amino acid metabolism. *Amino Acids*, **49**, 2083-2090. DOI: 10.1007/s00726-017-2493-3.
- Louis, P., Flint, H. J. & Michel, C. (2016). How to manipulate the microbiota: prebiotics. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **902**, 119-42. DOI: 10.1007/978-3-319-31248-4_9.
- Ma, N., Tian, Y., Wu, Y. & Ma, X. (2017). Contributions of the interaction between dietary protein and gut microbiota to intestinal health. *Current Protein & Peptide Science*, **18**, 795-808. DOI: 10.2174/1389203718666170216153505.
- Marhl, M., Grubelnik, V., Magdič, M. & Markovič, R. (2020). Diabetes and metabolic syndrome as risk factors for COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, **14**, 671-677. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.05.013.
- Marín, M. M. C., Abecia, L., Hernández, H. O., Sanz, M. L., Montilla, A., Olano, A., Rubio, L. A., Moreno, F. J. & Clemente, A. (2013). Galacto-oligosaccharides derived

- from lactulose exert a selective stimulation on the growth of *Bifidobacterium animalis* in the large intestine of growing rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **61**, 7560-7. DOI: 10.1021/jf402218z.
- Markowiak, P. & Śliżewska, K. (2017). Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*, **9**, 1021. DOI: 10.3390/nu9091021.
- Márquez, A., Camacho, R., Arriaga, A., Padilla, C., Reinhart, K., Blasco, L. & González, A. (2013). Effects of *Agave tequilana* fructans with different degree of polymerization profiles on the body weight, blood lipids and count of fecal Lactobacilli/ Bifidobacteria in obese mice. *Food and Function*, **4**, 1237-1244. DOI: 10.1039/c3fo60083a.
- Márquez, A., Camacho, R., Gutiérrez, M., Padilla, C., González, A., Gálvez, G., Díaz, M. & Ortuño, S. (2016). Fructans from *Agave tequilana* with a lower degree of polymerization prevent weight gain, hyperglycemia and liver steatosis in high-fat diet-induced obese mice. *Plant Foods for Human Nutrition*, **71**, 416-421. DOI: 10.1007/s11130-016-0578-x.
- Michel, A. R. J., Izeta, G. A. C. & Torres, A. G. (2017). The human intestinal microbiota and microbiome. (Between the keys of the kingdom and a new Pandora's Box). *Revista de Sanidad Militar Mexicana*, **71**, 443-448.
- Mitev, K. & Taleski, V. (2019). Association between the gut microbiota and obesity. *Macedonian Journal Of Medical Sciences*, **7(12)**, 2050. DOI: 10.3889/oamjms.2019.586.
- Murugesan, S., Ulloa-Martínez, M., Martínez-Rojano, H., Galván-Rodríguez, F. M., Miranda-Brito, C., Romano, M. C., Piña-Escobedo, A., Pizano-Zárate, M. L., Hoyo-Vadillo, C. & García-Mena, J. (2015). Study of the diversity and short-chain fatty acids production by the bacterial community in overweight and obese Mexican children. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, **34**, 1337-1346. DOI: 10.1007/s10096-015-2355-4.
- Neis, E., Dejong, C. & Rensen, S. (2015). The role of microbial amino acid metabolism in host metabolism. *Nutrients*, **7**, 2930-2946. DOI: 10.3390/nu7042930.
- Neyrinck, A. M., Possemiers, S., Druart, C., Van de Wiele, T., De Backer, F., Cani, P. D., Larondelle, Y. & Delzenne, N. M. (2011). Prebiotic effects of wheat arabinoxylan related to the increase in bifidobacteria, *Roseburia* and *Bacteroides/Prevotella* in diet-induced obese mice. *PLoS One*, **6**, e20944. DOI: 10.1371/journal.pone.0020944.
- Nguyen, T. T. B., Jin, Y. Y., Chung, H. J. & Hong, S. T. (2017). Pharmabiotics as an emerging medication for metabolic syndrome and its related diseases. *Molecules*, **22**, 1795. DOI: 10.3390/molecules22101795.
- Nicolucci, A. C., Hume, M. P., Martínez, I., Mayengbam, S., Walter, J. & Reimer, R. A. (2017). Prebiotics reduce body fat and alter intestinal microbiota in children who are overweight or with obesity. *Gastroenterology*, **153**, 711-722. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.055.
- Nihei, N., Okamoto, H., Furune, T., Ikuta, N., Sasaki, K., Rimbach, G., Yoshikawa, Y. & Terao, K. (2018). Dietary α -cyclodextrin modifies gut microbiota and reduces fat accumulation in high-fat-diet-fed obese mice. *Biofactors*, **44**, 336-347. DOI: 10.1002/biof.1429.
- Org, E., Blum, Y., Kasela, S., Mehrabian, M., Kuusisto, J., Kangas, A. J., Soininen, P., Wang, Z., Ala-Korpela, M., Hazen S.L., Laakso, M. & Lusis, A. J. (2017). Relationships between gut microbiota, plasma metabolites, and metabolic syndrome traits in the METSIM cohort. *Genome Biology*, **18**, 70.
- Parnell, J. A. & Reimer, R. A. (2009). Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *American Journal of Clinical Nutrition*, **89**, 1751-1759. DOI: 10.3945/ajcn.2009.27465.
- Parnell, J. A. & Reimer, R. A. (2012). Prebiotic fibres dose-dependently increase satiety hormones and alter Bacteroidetes and Firmicutes in lean and obese JCR: LA-cp rats. *British Journal of Nutrition*, **107**, 601-613. DOI: 10.1017/S0007114511003163.
- Pereira, F. C. & Berry, D. (2017). Microbial nutrient niches in the gut. *Environmental Microbiology*, **19(4)**, 1366-1378. DOI: 10.1111/1462-2920.13659.
- Pickard, J. M., Zeng, M. Y., Caruso, R. & Núñez, G. (2017). Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunological Reviews*, **279(1)**, 70-89. DOI: 10.1111/imr.12567.
- Prossomariti, A., Scafoli, E., Piazzini, G., Fazio, C., Bellanova, M. & Biagi, E. (2017). Short-term treatment with eicosapentaenoic acid improves inflammation and affects colonic differentiation markers and microbiota in patients with ulcerative colitis. *Scientific Reports*, **7(1)**, 7458. DOI: 10.1038/s41598-017-07992-1.
- Rajilić-Stojanović, M. & De Vos, W. M. (2014). The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiology Reviews*, **38(5)**, 996-1047. DOI: 10.1111/1574-6976.12075.
- Rault-Nania, M. H., Gueux, E., Demougeot, C., Demigne, C., Rock, E., & Mazur, A. (2006). Inulin attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *British Journal of Nutrition*, **96(5)**, 840-844. DOI: 10.1017/bjn20061913.
- Reimer, R. A. & Russell, J. C. (2008). Glucose Tolerance, Lipids, and GLP-1 Secretion in JCR:LA-cp Rats Fed a High Protein Fiber Diet. *Obesity*, **16**, 40-46. DOI: 10.1038/oby.2007.16.
- Reimer, R. A., Willis, H. J., Tunnicliffe, J. M., Park, H., Madsen, K. L. & Soto-Vaca, A. (2017). Inulin-type fructans and whey protein both modulate appetite but only fructans alter gut microbiota in adults with overweight/obesity: A randomized controlled trial. *Molecular Nutrition Food Research*, **61**, 1700484. DOI: 10.1002/mnfr.201700484.
- Reis, S. A., Conceição, L. L., Diniz, R., Damiana, D., Manoela, M. S. & Peluzio, M. C. (2015). Mechanisms used by inulin-type fructans to improve the lipid profile. *Nutrición*

- Hospitalaria*, **31(2)**, 528-534. DOI:10.3305/nh.2015.31.2.7706.
- Rescigno, M. (2014). Intestinal microbiota and its effects on the immune system. *Cellular Microbiology*, **16(7)**, 1004-1013. DOI: 10.1111/cmi.12301.
- Respondeck, F., Gerard, P., Bossis, M., Boschat, L., Bruneau, A., Rabot, S., Wagner, A. & Martin, J. C. (2013). Short-chain Fructo-oligosaccharides modulate intestinal microbiota and metabolic parameters of humanized gnotobiotic diet induced obesity mice. *PLoS One*, **8**, e71026. DOI: 10.1371/journal.pone.0071026.
- Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G. A. D., Gasbarrini, A. & Mele, M. C. (2019). What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*, **7(1)**, 14. DOI: 10.3390/microorganisms7010014.
- Rochlani, Y., Pothineni, N. V., Kovelamudi, S. & Mehta, J. L. (2017). Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, **11(8)**, 215-225. DOI: 10.1177/1753944717711379.
- Rowland, I., Gibson, G., Heinken, A., Scott, K., Swann, J., Thiele, I. & Tuohy, K. (2018). Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *European Journal of Nutrition*, **57(1)**, 1-24. DOI: 10.1007/s00394-017-1445-8.
- Russo, F., Linsalata, M., Clemente, C., Chiloiro, M., Orlando, A., Marconi, E., Chimienti, G. & Riezzo, G. (2012). Inulin-enriched pasta improves intestinal permeability and modifies the circulating levels of zonulin and glucagon-like peptide 2 in healthy young volunteers. *Journal Nutrition Research*, **32**, 940-946. DOI: 10.1016/j.nutres.2012.09.010.
- Russo, F., Riezzo, G., Chiloiro, M., De Michele, G., Chimienti, G., Marconi, E., D'Attoma, B., Linsalata, M. & Clemente, C. (2010). Metabolic effects of a diet with inulin-enriched pasta in healthy young volunteers. *Current Pharmaceutical Design*, **16(7)**, 825-831. DOI:10.2174/138161210790883570.
- Saklayen, M. G. (2018). The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Current Hypertension Reports*, **26**, **20(2)**, 12. DOI: 10.1007/s11906-018-0812-z.
- Santorù, M. L., Piras, C., Murgia, A., Palmas, V., Camboni, T. & Liggi, S. (2017). Cross sectional evaluation of the gut-microbiome metabolome axis in an Italian cohort of IBD patients. *Scientific Reports*, **7(1)**, 9523. DOI: 10.1038/s41598-017-10034-5. Erratum in: *Scientific Reports*, 2018 **Mar 19**, **8(1)**, 4993. DOI: 10.1038/s41598-018-23330-5.
- Saville, B. A. & Saville, S. (2018) Xylooligosaccharides and arabinoxyranoligosaccharides and their application as prebiotics. *Applied Food Biotechnology*, **5**, 121-130. <https://doi.org/10.22037/afb.v5i3.20212>.
- Schiffrin, E. J., Thomas, D. R., Kumar, V. B., Brown, C., Hager, C., Van't Hof, M. A., Morley, J. E. & Guigoz, Y. (2007). Systemic inflammatory markers in older persons: the effect of oral nutritional supplementation with prebiotics. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, **11(6)**, 475-479.
- Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, Romero-Martínez M, Mojica-Cuevas J, Cuevas-Nasu L, Santaella-Castell, J. A & Rivera-Dommarco J. (2020). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2020.
- Schloissnig, S., Arumugam, M., Sunagawa, S., Mitreva, M., Tap, J., Zhu, A., Waller, A., Mende, D. R., Kultima, J. R., Martin, J., Kota, K., Sunyaev, S. R., Weinstock, G. M. & Bork, P. (2013). Genomic variation landscape of the human gut microbiome. *Nature*, **493(7430)**, 45-50. <https://doi.org/10.1038/nature11711>.
- Schwartz, A. & Rusch, V. (2016). A Short Definition of Terms. En Schwartz A. (Ed). *Microbiota of the Human Body. Advances in Experimental Medicine and Biology*, **Vol. 902** (pp1-3). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-31248-4_1
- Sekirov, I., Russell, S. L. & Antunes, L. C. M. (2010). Gut microbiota in health and disease. *Physiological Reviews*, **90**, 859-904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009>
- Sender, R., Fuchs, S. & Milo, R. (2016). Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell*, **164(3)**, 337-340. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.013.
- Sherling, D. H., Perumareddi, P. & Hennekens, C. H. (2017). Metabolic Syndrome: Clinical and Policy Implications of the New Silent Killer. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, **22 (4)**, 365-367. DOI: 10.1177/1074248416686187
- Shetty, S. A., Hugenholtz, F., Lahti, L., Smidt, H. & de Vos, W. M. (2017). Intestinal microbiome landscaping: insight in community assemblage and implications for microbial modulation strategies. *FEMS Microbiology Reviews*, **41(2)**, 182-199. DOI: 10.1093/femsre/fuw045.
- Singh, A. K., Gillies, C. L., Singh, R., Singh, A., Chudasama, Y., Coles, B. & Khunti, K. (2020). Prevalence of comorbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **22(10)**, 1915-1924. DOI: 10.1111/dom.14124
- Soderholm, A. T. & Pedicord, V. A. (2019). Intestinal epithelial cells: at the interface of the microbiota and mucosal immunity. *Immunology*, **158(4)**, 267-280. DOI: 10.1111/imm.13117.
- Sonnenburg, J. L. & Backhed, F. (2016). Diet microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*, **535(7610)**, 56-64. <https://doi.org/10.1038/nature18846>
- Sugatani, J., Wada, T. & Osabe, M. (2006) Dietary inulin alleviates hepatic steatosis and xenobiotics-induced liver injury in rats fed a high-fat and high-sucrose diet:

- association with the suppression of hepatic cytochrome P450 and hepatocyte nuclear factor 4 alpha expression. *Drug Metabolism and Disposition*, **34**, 1677 – 1687. DOI: 10.1124/dmd.106.010645.
- Thursby, E. & Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*, **474**(11), 1823-1836. DOI: 10.1042/BCJ20160510.
- Tovar, A. R., Caamano, M. del C., García-Padilla, S., Duarte, M. A. & Rosado, J. L. (2012). The inclusion of a partial meal replacement with or without inulin to a calorie restricted diet contributes to reach recommended intakes of micronutrients and decrease plasma triglycerides: a randomized clinical trial in obese Mexican women. *Nutrition Journal*, **11**, 44. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-11-44>.
- Ussar, S., Griffin, N. W., Bezy, O., Fujisaka, S., Vienberg, S., Softic, S., Deng, L., Bry, L., Gordon, J. I. & Kahn, C. R. (2015). Interactions between Gut Microbiota, Host Genetics and Diet Modulate the Predisposition to Obesity and Metabolic Syndrome. *Cell Metabolism*, **22**, 516–530. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.07.007.
- Vaishnava, S., Yamamoto, M., Severson, K. M., Ruhn, K. A., Yu, X., Koren, O., Ley, R., Wakeland, E. K. & Hooper, L. V. (2011). The antibacterial lectin RegIIIγ promotes the spatial segregation of microbiota and host in the intestine. *Science*, **334**, 255-258. DOI: 10.1126/science.1209791.
- Van de W.T., Boon, N., Possemiers, S., Jacobs, H. & Verstraete, W. (2007). Inulin-type fructans of longer degree of polymerization exert more pronounced *in vitro* prebiotic effects. *Journal of Applied Microbiology*, **102**(2), 452–460. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2006.03084.x>.
- Varzakas, T., Panagiotis, K., Dimitra, D., Chryssoula, S., George, Z. & Charalampos, P. (2018). Innovative and fortified food: Probiotics, prebiotics, GMOs, and superfood. En Ali, E., Nizar, N. N. A. (Ed.) *Preparation and Processing of Religious and Cultural Foods*, (pp. 67-129) Woodhead Publishing. DOI:10.1016/B978-0-08-101892-7.00006-7.
- Verhoef, S. P., Meyer, D. & Westerterp, K. R. (2011). Effects of oligofructose on appetite profile, glucagon-like peptide 1 and peptide YY3-36 concentrations and energy intake. *British Journal of Nutrition*, **106**, 1757–1762. DOI: 10.1017/S0007114511002194.
- Villmones, H. C., Halland, A., Stenstad, T., Ulvestad, E., Weedon-Fekjær, H. & Kommedal, Ø. (2021). The cultivable microbiota of the human distal ileum. *Clinical Microbiology and Infection*, **27**(6), 912.e7-912.e13. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.08.021. Epub 2020 Aug 21. PMID: 32835795.
- Virgin, H. W. (2014). The virome in mammalian physiology and disease. *Cell*, **157**(1), 142-150. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.02.032>.
- Vulevic, J., Juric, A., Tzortzis, G. & Gibson, G. R. (2013). A mixture of trans-galactooligosaccharides reduces markers of metabolic syndrome and modulates the fecal microbiota and immune function of overweight adults. *The Journal of Nutrition*, **143**(3), 324-31. DOI: 10.3945/jn.112.166132.
- Weiss, G.A. & Hennet, T. (2017). Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **74**(16), 2959-2977. DOI: 10.1007/s00018-017-2509-x.
- Whelan, K. (2013). Mechanisms and effectiveness of prebiotics in modifying the gastrointestinal microbiota for the management of digestive disorders. *Proceedings of the Nutrition Society*, **72**, 288–298. <https://doi.org/10.1017/S0029665113001262>.
- Whelan, K., Efthymiou, L. & Judd, P. A. (2006). Appetite during consumption of enteral formula as a sole source of nutrition: the effect of supplementing pea-fibre and fructo- oligosaccharides. *British Journal of Nutrition*, **96**, 350 – 356. DOI: 10.1079/bjn20061791.
- Willson, K. & Situ, C. (2017). Systematic Review on Effects of Diet on Gut Microbiota in Relation to Metabolic Syndromes. *Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*, **1**(2), 1-12.
- Yang, J., Summanen, P. H., Henning, S. M., Hsu, M., Lam, H., Huang, J., Tseng, CH., Dowd, S. E., Finegold, S. M., Heber, D. & Li, Z. (2015). Xylooligosaccharide supplementation alters gut bacteria in both healthy and prediabetic adults: a pilot study. *Frontier in Physiology*, **6**, 216. DOI: 10.3389/fphys.2015.00216.
- Yang, Y., Zhou, L., Gu, Y., Zhang, Y., Tang, J., Li, F., Shang, W., Jiang, B., Yue, W. & Chen, M. (2007). Dietary chickpeas reverse visceral adiposity, dyslipidaemia and insulin resistance in rats induced by a chronic high-fat diet. *British Journal of Nutrition*, **98**, 720–726. DOI: 10.1017/S0007114507750870.
- Yoo, J. Y. & Kim, S. S. (2016). Probiotics and Prebiotics: Present Status and Future Perspectives on Metabolic Disorders. *Nutrients*, **8**(3), 173. DOI: 10.3390/nu8030173.
- Zand, H., Morshedzadeh, N. & Naghashian, F. (2017). Signaling pathways linking inflammation to insulin resistance. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, **11**(S1), S307–9. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.03.006>.