



Universidad  
Nacional  
de Loja

**Universidad Nacional de Loja**

**Facultad de la Salud Humana**

**Carrera de Laboratorio Clínico**

**Disbiosis intestinal y su implicación en diabetes mellitus tipo 2 y  
obesidad. Revisión sistemática.**

**Trabajo de Integración Curricular,  
previo a la obtención del título de  
Licenciado en Laboratorio Clínico**

**AUTOR**

Adrian Gabriel Caillagua Gonzalez

**DIRECTORA**

Dra. Yessenia Mabel Jaramillo Tambo. Mg.Sc

**Loja – Ecuador**

**2024**

## Certificación



UNL

Universidad  
Nacional  
de Loja

**Sistema de Información Académico  
Administrativo y Financiero - SIAAF**

### **CERTIFICADO DE CULMINACIÓN Y APROBACIÓN DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR**

Yo, **Jaramillo Tambo Yessenia Mabel**, director del Trabajo de Integración Curricular denominado **Disbiosis Intestinal y su implicación en diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. Revisión sistemática.**, perteneciente al estudiante **Adrian Gabriel Callagua Gonzalez**, con cédula de identidad N° **1950094233**.

**Certifico:**

Que luego de haber dirigido el **Trabajo de Integración Curricular**, habiendo realizado una revisión exhaustiva para prevenir y eliminar cualquier forma de plagio, garantizando la debida honestidad académica, se encuentra concluido, aprobado y está en condiciones para ser presentado ante las instancias correspondientes.

Es lo que puedo certificar en honor a la verdad, a fin de que, de así considerarlo pertinente, el/la señor/a docente de la asignatura de **Integración Curricular**, proceda al registro del mismo en el Sistema de Gestión Académico como parte de los requisitos de acreditación de la Unidad de Integración Curricular del mencionado estudiante.

Loja, 1 de Marzo de 2024



YESSENIA MABEL  
JARAMILLO TAMBO

F) \_\_\_\_\_

**DIRECTOR DE TRABAJO DE INTEGRACIÓN  
CURRICULAR**

## **Autoría**

### **Autoría**

Yo, **Adrian Gabriel Caillagua Gonzalez**, declaro ser autor/a del presente Trabajo de integración curricular y eximo expresamente a la Universidad Nacional de Loja y a sus representantes jurídicos de posibles reclamos y acciones legales, por el contenido de la misma. Adicionalmente acepto y autorizo a la Universidad Nacional de Loja la publicación de mi trabajo de integración curricular en el Repositorio Digital Institucional – Biblioteca Virtual.

#### **Firma:**



**Cédula de Identidad:** 1950094233

**Fecha:** 20/03/2024

**Correo electrónico:** [adrian.caillagua@unl.edu.ec](mailto:adrian.caillagua@unl.edu.ec)

**Teléfono o Celular:** 098 668 8538

## Carta de autorización

### Carta de autorización

Yo **Adrian Gabriel Caillagua Gonzalez** declaro ser autor(a) del trabajo de integración curricular titulado **Disbiosis intestinal y su implicación en diabetes mellitus tipo 2 y obesidad** como requisito para optar el título de **Licenciado en Laboratorio Clínico** autorizo al sistema Bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja para que con fines académicos muestre la producción intelectual de la Universidad, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera en el Repositorio Institucional.

Los usuarios pueden consultar el contenido de este trabajo en el RI, en las redes de información del país y del exterior con las cuales tenga convenio la Universidad.

La Universidad Nacional de Loja, no se responsabiliza por el plagio o copia del trabajo de integración curricular que realice un tercero.

Para constancia de esta autorización, en la ciudad de Loja, a los 20 días del mes de marzo del dos mil veinticuatro.

**Firma:**



**Autor:** Adrian Gabriel Caillagua Gonzalez

**Cédula:** 1950094233

**Dirección:** Celi Román y José María Riofrio

**Correo electrónico:** adrian.caillagua@unl.edu.ec

**Teléfono o Celular:** 098 668 8538

**Datos complementarios:**

Directora del Trabajo de Integración Curricular o de Titulación: Dra. Yessenia Mabel Jaramillo Tambo Mg. Sc

## **Dedicatoria**

Este Trabajo de Integración Curricular va dirigido a mis padres Edgar Caillagua y Fanny Gonzalez quienes me brindaron su apoyo incondicional durante mi formación académica y profesional, de igual manera a mis hermanos menores Anthony y Lissbeth Caillagua que nunca me dejaron solo en los momentos más difíciles. Una mención especial a mi abuelita Manuela Gualán por haberme dado su cariño como una segunda madre, y a mi abuelito Miguel Caillagua pese a no estar físicamente sé que me está apoyando como lo hizo cuando yo apenas era un niño.

A mis primos y tíos/as en especial a Eduardo Gonzalez por mostrarme que con dedicación y esfuerzo se puede lograr grandes cosas. También a las personas que conocí durante mi formación y me extendieron su mano, me dieron buenas energías para seguir adelante y a quienes yo considero mis amigos.

***Adrian Gabriel Caillagua Gonzalez***

## **Agradecimiento**

Agradezco a Dios por bendecirme en este largo camino y a mi familia por motivarme a seguir adelante.

A la Carrera de Laboratorio Clínico de la Universidad Nacional de Loja por poner a disposición las instalaciones y la planta docente excepcional para lograr mi formación como profesional.

En especial, agradezco la Dra. Yessenia Jaramillo quien fue mi guía y directora durante el proyecto; por su paciencia, predisposición y su conocimiento al momento de elaborar esta investigación.

*Adrian Gabriel Caillagua Gonzalez*

## Índice de contenido

<b>Portada</b> .....	<b>i</b>
<b>Certificación</b> .....	<b>ii</b>
<b>Autoría</b> .....	<b>iii</b>
<b>Carta de autorización</b> .....	<b>iv</b>
<b>Dedicatoria</b> .....	<b>v</b>
<b>Agradecimiento</b> .....	<b>vi</b>
<b>Índice de tablas</b> .....	<b>ix</b>
<b>1. Título</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Resumen</b> .....	<b>2</b>
<b>1. Introducción</b> .....	<b>4</b>
<b>2. Marco teórico</b> .....	<b>6</b>
<b>4.1 Diabetes Mellitus</b> .....	<b>6</b>
<i>4.1.1 Definición, tipos de diabetes y criterios de diagnóstico</i> .....	<i>6</i>
<i>4.1.2 Homeostasis normal de la glucosa</i> .....	<i>8</i>
<b>4.2 Obesidad</b> .....	<b>10</b>
<i>4.2.1 Definición y criterios de diagnóstico</i> .....	<i>10</i>
<i>4.2.2 Tipos de obesidad</i> .....	<i>10</i>
<b>4.3 Microbiota Intestinal</b> .....	<b>10</b>
<i>4.3.1 Definiciones</i> .....	<i>11</i>

4.3.2	<i>Evolución y desarrollo de la microbiota intestinal</i> .....	12
4.3.3	<i>Composición de la microbiota</i> .....	13
4.3.4	<i>Funciones de la microbiota intestinal</i> .....	15
<b>4.4</b>	<b>Eubiosis o Normobiosis</b> .....	<b>16</b>
4.4.1	<i>Definición de eubiosis</i> .....	16
4.4.2	<i>Indicadores de eubiosis</i> .....	16
<b>4.5</b>	<b>Disbiosis intestinal</b> .....	<b>17</b>
4.5.1	<i>Definición y causas de disbiosis</i> .....	17
4.5.2	<i>Efectos de la disbiosis en la salud del huésped</i> .....	20
4.5.3	<i>Microbiota intestinal anti diabetes y anti obesidad</i> .....	20
4.5.4	<i>Herramientas para modificar la microbiota intestinal en beneficio de la salud</i>	21
<b>3.</b>	<b>Metodología</b> .....	<b>23</b>
5.1	<b>Diseño de estudio</b> .....	<b>23</b>
5.2	<b>Criterios de elegibilidad</b> .....	<b>23</b>
5.3	<b>Fuentes de información</b> .....	<b>24</b>
5.4	<b>Estrategias de búsqueda y selección de estudios</b> .....	<b>24</b>
5.5	<b>Proceso de recopilación y extracción de datos</b> .....	<b>26</b>
5.6	<b>Lista de datos</b> .....	<b>26</b>
5.7	<b>Evaluación de la calidad</b> .....	<b>26</b>



<b>5.8</b>	<b>Síntesis de resultados .....</b>	<b>27</b>
<b>5.9</b>	<b>Difusión de resultados .....</b>	<b>27</b>
<b>4.</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>28</b>
<b>5.</b>	<b>Discusión.....</b>	<b>32</b>
<b>6.</b>	<b>Conclusiones.....</b>	<b>37</b>
<b>7.</b>	<b>Recomendaciones.....</b>	<b>38</b>
<b>8.</b>	<b>Bibliografía.....</b>	<b>39</b>
<b>9.</b>	<b>Anexos.....</b>	<b>46</b>

### **Índice de tablas**

<b>Tabla 1.</b>	<b>Criterios diagnósticos de la diabetes según la 2022.....</b>	<b>8</b>
<b>Tabla 2.</b>	<b>Clasificación de la obesidad según la OMS.....</b>	<b>10</b>
<b>Tabla 3.</b>	<b>Microorganismos de mayor prevalencia en el tracto gastrointestinal.....</b>	<b>14</b>
<b>Tabla 4.</b>	<b>Impacto de los medicamentos de uso común sobre la microbiota intestinal .....</b>	<b>18</b>
<b>Tabla 5.</b>	<b>Influencia de la dieta sobre la microbiota intestinal .....</b>	<b>19</b>
<b>Tabla 6.</b>	<b>Mecanismos/metabolitos en la disbiosis implicados en la aparición de DM2 y obesidad. ....</b>	<b>28</b>
<b>Tabla 7.</b>	<b>Tipo de microbiota en disbiosis implicados en DM2 y obesidad .....</b>	<b>30</b>
<b>Tabla 8.</b>	<b>Medidas terapéuticas para disbiosis intestinal en DM2 y obesidad.....</b>	<b>31</b>

## **Índice de figuras**

<b>Figura 1.</b> Flujograma de búsqueda y selección de los estudios según PRISMA .....	25
--	----

## **Índice de anexos**

<b>Anexo 1.</b> Tabla de características de los estudios incluidos en esta revisión sistemática	46
<b>Anexo 2.</b> Evaluación de la calidad de los estudio incluidos en esta revisión .....	51
<b>Anexo 3.</b> Evaluación de calidad de la revisión sistemática .....	52
<b>Anexo 4.</b> Designación de director del Trabajo de Investigación Curricular .....	53

## **1. Título**

**Disbiosis intestinal y su implicación en diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. Revisión sistemática**

## 2. Resumen

La microbiota intestinal cumple funciones imprescindibles para el funcionamiento correcto de organismo, pues, su desequilibrio está implicado en la aparición de enfermedades, entre ellas, la DM2 y obesidad, de las cuales aún no se comprende cómo se relacionan. Por ello, esta revisión sistemática tiene como objetivo sintetizar los mecanismos y/o metabolitos en disbiosis implicados en el desarrollo de estas dos patologías. Se realizó una búsqueda exhaustiva empleando combinaciones con los términos MeSH y el operador booleano “and” en bases de datos electrónicas: PubMed, Lilacs, Epistemonikos, Science direct y Scopus. Luego del cribado se seleccionaron 13 estudios. Se identificó que los ácidos biliares primarios y secundarios, el TMAO, el TMA, la DMG, la trigonelina, el ácido hidroxiiisobutírico y el metabolismo desregulado de los aminoácidos estaban relacionados con la DM2 y obesidad. Sin embargo, el catabolismo del galacturonato y el glucuronato, transporte de azúcares y de BCAA estaban más relacionados con la DM2, y el ensamblaje flagelar, quimiotaxis, ciclo TCA, biosíntesis de poliaminas y SCFA, BCAA, AAA con la obesidad. Se encontró un aumento del filo *Firmicutes*, descenso de *Bacteroidetes*, seguido del aumento de *Proteobacteria* en la DM2 y obesidad. Dentro de las estrategias de prevención de disbiosis intestinal constan hábitos y prácticas saludables, y el uso de probióticos y prebióticos, estos últimos, son utilizados en el tratamiento de disbiosis intestinal. Se puede concluir que el aumento de *Firmicutes/Bacteroidetes* y algunos mecanismos y metabolitos son similares en ambas patologías, sin embargo, otros son propios de cada enfermedad; por su parte, los prebióticos y probióticos son estrategias importantes de prevención junto a los estilos de vida saludables, además, son utilizados como parte de las medidas terapéuticas de disbiosis intestinal en pacientes con DM2 y obesidad.

**Palabras clave:** disbiosis intestinal, metabolismo, especies, diabetes mellitus tipo 2, obesidad

## Abstract

The intestinal microbiota fulfills essential functions for the correct functioning of the organism, since its imbalance is implicated in the appearance of diseases, among them, DM2 and obesity, of which it is still not understood how they are related. Therefore, this systematic review aims to synthesize the mechanisms and/or metabolites in dysbiosis involved in the development of these two pathologies. An exhaustive search was performed using combinations of MeSH terms and the Boolean operator "and" in electronic databases: PubMed, Lilacs, Epistemonikos, Science direct and Scopus. After screening, 13 studies were selected. Primary and secondary bile acids, TMAO, TMA, DMG, trigonelline, hydroxyisobutyric acid, and dysregulated amino acid metabolism were identified to be related to DM2 and obesity. However, galacturonate and glucuronate catabolism, sugar and BCAA transport were more related to DM2, and flagellar assembly, chemotaxis, TCA cycle, biosynthesis of polyamines and SCFA, BCAA, AAA with obesity. Increased phylum Firmicutes, decreased Bacteroidetes, followed by increased Proteobacteria were found in DM2 and obesity. Among the strategies for the prevention of intestinal dysbiosis are healthy habits and practices, and the use of probiotics and prebiotics, the latter being used in the treatment of intestinal dysbiosis. It can be concluded that the increase of Firmicutes/Bacteroidetes and some mechanisms and metabolites are similar in both pathologies, however, others are specific to each disease; on the other hand, prebiotics and probiotics are important prevention strategies together with healthy lifestyles, in addition, they are used as part of the therapeutic measures for intestinal dysbiosis in patients with DM2 and obesity.

**Key words:** intestinal dysbiosis, metabolism, species, type 2 diabetes mellitus, obesity.

### 3. Introducción

La microbiota es el conjunto de microorganismos que habitan en el tracto gastrointestinal los cuales viven en un estado de equilibrio (eubiosis) en cuanto a la diversidad microbiana y sus funciones influyendo positivamente en la salud del huésped. Por el contrario, la disbiosis es el desequilibrio de la microbiota causada por factores propios del individuo o ambientales, y ha sido asociada a enfermedades mentales, metabólicas, alérgicas, autoinmunes, neoplasias, entre otras (J. Álvarez et al., 2021). Dentro de las enfermedades metabólicas asociadas a la disbiosis intestinal están la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y obesidad.

De acuerdo a la OMS, a nivel mundial de todas personas diabéticas alrededor del 95% padecen de DM2 (OMS, 2021). Según la OPS 1 de cada 10 ecuatorianos padecen diabetes y cada año se registran alrededor de 37 mil nuevos casos de los cuales el 98% corresponde a DM2 como resultado de malos hábitos alimenticios, factores hereditarios y el sedentarismo (OPS/OMS, 2023). La DM2 al no ser controlada puede originar complicaciones como retinopatía diabética, insuficiencia renal, ataques cardíacos, derrames cerebrales y amputación de miembros inferiores, además, eleva la tasa de mortalidad pudiéndose evidenciar que a nivel mundial entre el año 2000 y 2016 hubo aumento de mortalidad prematura del 5% como consecuencia de una diabetes mal controlada (OPS/OMS, 2023). Mientras que en Ecuador para el año 2021 la DM2 constituía la tercera causa de mortalidad general con 5.564 fallecimientos según el INEC.

En cuanto a la obesidad, la OMS y la OPS señalan que la Región de las Américas tiene una prevalencia del 62,5% de adultos con sobrepeso u obesidad siendo la más alta entre todas las regiones de la OMS (OPS/OMS, 2023). Además, la UNICEF menciona que en los últimos años hubo un aumento de casos de obesidad en menores de edad obteniéndose una prevalencia del 33,6% en niños y adolescentes, y del 8% de los niños y niñas menores de cinco años (UNICEF, 2023).

En cambio, en el Ecuador en el año 2018 la prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos de 19 a 59 años fue de 64,68% según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Apolo et al., 2020). La obesidad al no ser controlada puede generar graves consecuencias para la salud como la hipertensión, problemas cardiovasculares entre otros.

Varios estudios señalan que la microbiota intestinal está implicada en el desarrollo de DM2 y obesidad ya que su desequilibrio provoca cambios de la homeostasis energética y un aumento de inflamación sistémica. Sin embargo, aún no se precisan los mecanismos y/o metabolitos. Por esta

razón, el objetivo de este estudio es sintetizar los mecanismos y sus productos metabólicos en disbiosis implicados en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. Además, describir el tipo de microbiota presente en pacientes con estas patologías. Con ello se busca mejorar la comprensión de la dinámica entre la disbiosis y la DM2 y obesidad que facilite la toma de decisiones médicas en beneficio del paciente e impulsar la implementación de nuevas tecnologías en los laboratorios del país que faciliten el estudio de la microbiota.

Equilibrar el ecosistema intestinal es un factor clave para el funcionamiento normal del cuerpo humano para ello se han propuesto estrategias terapéuticas como por ejemplo la administración de probióticos, prebióticos, simbióticos, terapia con fagos, trasplante fecal entre otros. Estas estrategias tienen un gran potencial para tratar enfermedades, en este caso, enfocándonos en la DM2 y obesidad. por esta razón, la presente revisión también busca definir su importancia en la prevención y tratamiento de DM2 y obesidad.

## 4. Marco teórico

### 4.1 Diabetes Mellitus

#### 4.1.1 Definición, tipos de diabetes y criterios de diagnóstico

La diabetes mellitus es una patología metabólica caracterizada por el aumento de glucosa en sangre debido a la deficiencia de insulina; esta puede llevar a complicaciones como retinopatía diabética, nefropatía, neuropatía, aumenta el riesgo de padecer cardiopatías, hepatopatías, entre otras (Benedito et al., 2022).

La diabetes se clasifica en diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2 según criterios etiológicos que se centran en la alteración de las células beta como principal defecto que puede ser influenciado por la genética, la resistencia a la insulina, factores ambientales y el sistema inmunológico (Benedito et al., 2022).

La **diabetes mellitus de tipo 1 (DM1)** es una enfermedad autoinmune en donde se destruyen de forma progresiva las células beta pancreáticas lo que genera la deficiencia absoluta de insulina, es menos frecuente y generalmente ocurre durante la niñez y la edad adulta temprana (20 a 40 años) (Benedito et al., 2022). Según la Dra. Ana Gómez (2022) la diabetes mellitus tipo 1 tiene 3 estadios que comprenden:

1. Autoinmunidad de las células beta, glucemia normal sin sintomatología
2. Autoinmunidad de las células beta, alteración de la glucemia, pero sin manifestaciones clínicas de hiperglucemia
3. Desarrollo clínico de diabetes con síntomas de hiperglucemia (Gómez Gilaen, 2022).

Aún no se conoce la etiología exacta de la diabetes tipo 1, sin embargo, la literatura menciona que las posibles causas o factores de riesgo son: la genética (ciertos haplotipos), autoinmunidad y pueden estar involucrados ciertos factores ambientales, pero, aún se desconocen (Benedito et al., 2022).

La **diabetes mellitus tipo 2 (DM2)** o de inicio en la edad adulta, es el tipo de diabetes más común y se caracteriza por el desarrollo de resistencia a la insulina y una disminución gradual de su secreción por las células beta pancreáticas (Benedito et al., 2022). Esta diabetes está relacionada con el sobrepeso u obesidad los cuales pueden provocar o empeorar la resistencia a la insulina. Los factores de riesgo de padecer esta enfermedad de acuerdo a la Federación Internacional de diabetes (2020) son:

- Sobrepeso u obesidad: estos incrementan la resistencia a la insulina (Flores, 2020).



- Inactividad física: condiciona a un menor gasto de energía y el aumento de peso.
- Edad: la probabilidad de padecer DM2 aumenta con la edad.
- Antecedente de un familiar de primer grado con diabetes: tienen un riesgo de desarrollar DM2 entre 2 a 3 veces, y si los dos padres padecen la enfermedad el riesgo se incrementa entre 5 a 6 veces (Benedito et al., 2022).
- Antecedentes de diabetes gestacional.
- Origen étnico: los hispanos, asiáticos, negros y grupos nativos americanos tienen mayor riesgo de padecer DM2 que los caucásicos (Benedito et al., 2022).
- Dieta: la dieta rica en carnes rojas, productos lácteos altos en grasa, alimentos y bebidas azucaradas se asocian con un mayor riesgo de DM2 (Benedito et al., 2022).

La diabetes gestacional se caracteriza por el incremento de la glucemia en el segundo o tercer trimestre del embarazo, pues, la resistencia a la insulina inicia en el segundo trimestre y se acentúa gradualmente en el tercer trimestre debido al aumento de la masa adiposa materna y al efecto anti-insulínico de las hormonas placentarias y no placentarias lo que eleva los niveles de glucosa (Bougherara et al., 2018).

La diabetes gestacional complica el curso normal del embarazo pudiendo tener efectos en la salud de la madre y del feto. En este sentido, la madre tiene un riesgo elevado de padecer diabetes mellitus tipo 2 a largo plazo, hipertensión, polihidramnios, ruptura prematura de placenta, parto por cesárea entre otros. Mientras que en el feto puede producir hipoglucemia, dificultad respiratoria, macrosomía, anomalías congénitas, un aumento de probabilidades de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 u obesidad en edad temprana, puede ocasionar lesiones en el parto y tienen un mayor riesgo de mortinato (Rodas et al., 2018).

Ante lo expuesto, se debe fortalecer el tamizaje, diagnóstico temprano, tratamiento y seguimiento con la finalidad de prevenir complicaciones. Para ello, la OMS y la ADA (Sociedad Americana de la Diabetes) utilizan criterios de diagnóstico específicos de DM2 los cuales se presentan a continuación:

**Tabla 1.** *Criterios diagnósticos de la diabetes según la 2022*

<b>Pruebas de diagnóstico</b>	<b>Prediabetes</b>	<b>Diabetes</b>
HbA1c	5,7-6,4 % (39-47 mmol/mol)	≥ 6,5 % (48 mmol/mol) +
GPA	100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l)	≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) +
GP2h PSOG	140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/l)	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) +
Glucemia plasmática al azar		≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) ++

Fuente: Tomado de Benedito, et al. (2022).

**Nota:** (+): En ausencia de hiperglucemia inequívoca el diagnóstico requiere de 2 test anormales de la misma muestra o en muestras diferentes (Benedito et al., 2022). (++) solo diagnóstico en pacientes con síntomas o crisis hiperglucémica; (HbA1c): hemoglobina glicosilada; (GPA): glucemia plasmática en ayunas; (GP2h PSOG): glucemia en plasma a las dos horas luego de una sobrecarga oral con 75 g de glucosa.

Además, los criterios de la ADA pueden acompañarse de pruebas como la insulina en ayunas, prueba de tolerancia a la glucosa y el índice HOMA – IR que permiten evaluar la resistencia a la insulina. En algunos casos es difícil diferenciar entre DM1 y DM2, por lo cual el laboratorio cumple la función de ser orientador mediante la determinación de autoanticuerpos, estudios moleculares, péptido C entre otras (Flores, 2020).

#### **4.1.2 Homeostasis normal de la glucosa**

Los ácidos grasos, las proteínas y carbohidratos son los sustratos principales utilizados por las células para la obtención de energía y síntesis de macromoléculas. La glucosa es la pieza fundamental en el metabolismo energético, su disponibilidad en el organismo está determinada por el equilibrio entre la ingesta y el consumo tisular (Ochoa, 2020).

La insulina es una hormona fabricada por las células beta ubicadas en los islotes de Langerhans, esta hormona ayuda a mantener niveles normales glucosa en sangre (Ochoa, 2020). Tras la ingesta de alimentos, la concentración de glucosa aumenta y entra a las células  $\beta$  por medio del transportador GLUT 2 (también presente en el hígado). Una vez en el interior de la célula, la glucosa se degrada en la vía glucolítica aeróbica dando lugar al piruvato el cual se oxida en las mitocondrias y se convierte en ATP (Félix & Godínez, 2023). La glucosa incrementa la

relación ATP/ADP lo que produce el cierre de los canales de potasio dependientes de ATP y a su vez desencadena la despolarización de la membrana plasmática, en respuesta, los canales de calcio dependientes de voltaje se abren permitiendo su entrada. En consecuencia, el incremento de calcio en el citosol hasta el umbral provoca la exocitosis de la insulina (Leyva et al., 2020)

Cuando la concentración intracelular de glucosa disminuye en la célula beta la relación ATP/ADP también lo hace, con esto los canales de potasio se abren y salen los cationes generando así una hiperpolarización de la membrana plasmática, y a su vez se cierran los canales de calcio dependientes de voltaje y se inhibe la secreción de insulina (Leyva et al., 2020).

Los principales órganos diana de la insulina son el hígado, músculo y el tejido adiposo, en donde realiza las siguientes funciones:

- En el hígado, estimula la glucólisis y glucogénesis e inhibe gluconeogénesis. Además, estimula la síntesis de ácidos grasos e inhibe la formación de cuerpos cetónicos. Finalmente, favorece la captación de aminoácidos para la síntesis de proteínas (Rodwell et al., 2019).
- En el músculo, se encarga de estimular la captación de glucosa por el transportador GLUT 4, la síntesis de glucógeno y la captación de aminoácidos para la síntesis de proteínas e inhibe la proteólisis (Rodwell et al., 2019).
- En el tejido adiposo, promueve la captación de glucosa por el transportador GLUT4 y la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos. Además, estimula la entrada de potasio en las células (Rodwell et al., 2019).

Por otro lado, existen hormonas contrarreguladoras de la insulina, entre ellas: lactógeno placentario, glucagón, adrenalina, somatropina, tiroxina y el cortisol las cuales incrementan los niveles de glucosa cuando disminuyen al interactuar en la captación de glucosa y gluconeogénesis (Félix & Godínez, 2023). La hipoglucemia estimula principalmente la secreción de glucagón, una hormona sintetizada en las células alfa de los islotes de Langerhans. Los niveles de glucosa disminuidos estimulan la actividad del canal de K dependiente de ATP, el cual genera un potencial de membrana adecuado que permita la apertura de canales de sodio y calcio, esto despolariza la membrana plasmática incrementando la conductancia al Ca, el cual favorece la exocitosis de los gránulos de glucagón (Janah et al., 2019).

Además, el riñón también contribuye en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa mediante 3 mecanismos principales: la gluconeogénesis renal, el consumo de glucosa para

satisfacer las necesidades energéticas renales y la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal (Ochoa, 2020). De este modo el organismo no permite desperdiciar moléculas de glucosa.

## 4.2 Obesidad

### 4.2.1 Definición y criterios de diagnóstico

La Organización Mundial de la Salud define la obesidad como una acumulación anormal o excesiva de grasa que tiene un efecto perjudicial para la salud (OPS/OMS, 2023). La obesidad se define con un IMC igual o superior a 30 kg/m<sup>2</sup>, esta es una enfermedad multifactorial, crónica y progresiva que se considera un problema de salud global porque está ligada con la aparición de múltiples comorbilidades como la hipertensión arterial, la DM2, la esteatosis hepática no alcohólica y la enfermedad cardiovascular, entre otras (Fontané et al., 2018)

La obesidad se desarrolla a partir del aumento de la ingestión y/o una disminución del gasto energético independientemente de su etiología. Los lípidos que son obtenidos de la dieta o sintetizados del exceso de carbohidratos son trasladados al tejido adiposo como quilomicrones o VLDL los cuales son hidrolizados por la lipoproteinlipasa en los capilares endoteliales e introducidos en el adipocito y re esterificados como triglicéridos tisulares (Suárez et al., 2017). Durante el balance energético positivo los ácidos grasos se almacenan en la célula en forma de triglicéridos; así, cuando la ingesta supera el gasto se produce la obesidad (Suárez et al., 2017).

### 4.2.2 Tipos de obesidad

La obesidad está determinada por el índice de masa corporal (IMC), la clasificación de acuerdo a la OMS es la siguiente:

**Tabla 2.** Clasificación de la obesidad según la OMS

Clasificación	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Riesgo asociado a la salud
Normo peso	18,5 – 24,9	Promedio
Sobrepeso	25 – 29,9	Aumentado
Obesidad grado I o moderada	30 – 34,9	Aumento moderado
Obesidad grado II o severa	35 – 39,9	Aumento severo
Obesidad grado III o mórbida	Mayor a 40	Aumento muy severo

Fuente: Tomado de Hernández, José (2018).

Nota: IMC: índice de masa corporal (peso en kg/estatura en metros cuadrados)

## 4.3 Microbiota Intestinal

Los primeros indicios sobre la microbiota remontan en el año 1683, cuando Anton van Leeuwenhoek describió unos “animáculos” que había observado en el tracto gastrointestinal. Tiempo después, en 1861, Pasteur descubrió las bacterias intestinales anaeróbicas, y en 1908, el científico ucraniano Ilya Metchnikov manifiesta que las bacterias ácido lácticas proveen beneficiosos a la salud y se asocian a la longevidad (Domingo & Sánchez, 2018).

Lynn Margulis en el año 1960 propuso la teoría endosimbiótica. Esta teoría sugiere que el origen de las células eucariotas se debe a incorporaciones simbiogénicas de células procariotas (Lavagnino et al., 2014). Este hallazgo puede explicar la relación simbiótica que hay entre ser humano y la microbiota intestinal, es decir, el holobionte. Finalmente, en 2001, Joshua Lederberg acuñó el término “microbioma humano” sosteniendo que los microorganismos simbióticos y los humanos formamos una unidad metabólica (Domingo & Sánchez, 2018).

En el siglo XX se utilizó “flora intestinal” para referirse al conjunto de comunidades microbianas que habitan en el intestino, sin embargo, en la actualidad, la palabra “flora” se usa para referirse a plantas y fue reemplazada por “microbiota” (Lavagnino et al., 2014).

#### ***4.3.1 Definiciones***

##### **Microbiota**

Existen algunas definiciones propuestas por diferentes autores, entre ellos:

- Según la Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SEMiPyP): La microbiota se define como el conjunto de microorganismos que colonizan un hábitat determinado, como el intestino, la piel o la boca, y que establecen una relación simbiótica con el organismo huésped (Álvarez, G. et al., 2023)
- Para Lederberg, La microbiota es la colección de microorganismos (bacterias, hongos y virus etc.) presentes en un ambiente particular, en este caso, el cuerpo humano (Domingo & Sánchez, 2018).

Entonces, la microbiota hace referencia a la comunidad de microorganismos que viven en un nicho ecológico determinado, las especies son estables y otras transeúntes, y su relación es mutualista con el huésped. Sin embargo, algunas especies pueden causar patologías en condiciones que alteran el ecosistema; a estas se las denomina patobiontes (Moreno et al., 2018)

La microbiota coloniza la piel y las mucosas. En la piel se encuentran más de 100 especies, en la mucosa oral > 600 especies, en el tracto respiratorio > 300 especies, en la cavidad vaginal > 200 especies y finalmente, en el tracto intestinal se encuentra la mayor cantidad de especies con >

1000 especies con funciones esenciales para la vida del huésped, he ahí la importancia de su estudio (Moreno et al., 2018).

### **Metagenoma**

Es todo el material genético presente en una muestra ambiental (suelo, agua, etc.). A diferencia del genoma, el metagenoma incluye material genético de una comunidad de organismos. Al hacer referencia a la microbiota el metagenoma es la colección de genes de las especies que la conforman; y la metagenómica es la disciplina que se encarga del estudio de los metagenomas mediante técnicas de secuenciación rápida del ADN extraído de una muestra, seguida del ensamblaje o mapeo en una base de datos (Marchesi & Ravel, 2015).

### **Microbioma**

La palabra microbioma se utiliza para referirse a todo el hábitat, incluyendo los microorganismos (bacterias, arqueas, eucariotas inferiores y superiores y virus), sus genomas y las condiciones ambientales, es decir, factores bióticos y abióticos de un entorno determinado (Marchesi & Ravel, 2015).

#### **4.3.2 Evolución y desarrollo de la microbiota intestinal**

La colonización microbiana del intestino empieza al nacer. Sin embargo, Aagaard y colaboradores en un estudio realizado a 320 muestras placentarias caracterizaron un nicho de microbioma placentario único, compuesto por microbiota comensal no patógena de los filos *Firmicutes*, *Tenericutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* y *Fusobacteria* (Aagaard et al., 2014). Además, Collado y colaboradores analizaron muestras de heces maternas, placenta, líquido amniótico, calostro, meconio y heces infantiles a 15 pares de madres e hijos mediante pirosecuenciación del gen 16S rRNA, PCR cuantitativa y electroforesis descubrieron que la placenta y el líquido amniótico albergan una microbiota caracterizada por baja riqueza, baja diversidad y predominio de *Proteobacterias* (Collado et al., 2016). Así como otros estudios, sugieren que el proceso de colonización comienza en el útero.

Durante el parto, el paso del feto por el canal vaginal y el contacto con el material fecal materno constituyen inóculos bacterianos fundamentales. Los bebés nacidos por parto natural tienen una colonización temprana de *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium* y *Prevotella* mientras que los nacidos por cesárea tienen una colonización lenta por *Lactobacillus*, *Bacteroides* y *Bifidobacterium*; y tienen mayor presencia de *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Escherichia* y *Propionibacterium spp* similar al microbioma de la piel materna,

al ambiente hospitalario y a los microorganismos que exudan los profesionales sanitarios (Nagpal et al., 2018). Y los recién nacidos prematuros poseen cantidades reducidas de anaerobios por ejemplo *Bifidobacterium* o *Bacteroides*, y niveles elevados de enterobacterias entre ellas *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* (Álvarez et al., 2021).

Además, la lactancia en los primeros días es otro factor que interviene en el desarrollo de la microbiota, los bebés amantados son colonizados por bacterias del género *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus* y *Streptococcus* mientras que lactantes alimentados con leche artificial muestran una mayor colonización de *Bacteroides*, *Clostridium* y *Proteobacterias* (Nagpal et al., 2018). Sin embargo, la composición de la microbiota empieza a cambiar progresivamente cuando se interrumpe la lactancia materna y se introduce la alimentación complementaria, así, los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes* se vuelven dominantes por el resto de vida (J. Álvarez et al., 2021).

En un estudio realizado por investigadores de la Facultad de Medicina Baylor (Estados Unidos), se describen tres fases distintas de progresión de la microbiota intestinal comprendidas desde el 3 mes hasta los 2 años y medio de edad. De este modo, tenemos: la fase de desarrollo, que empieza en el 3 mes hasta el 14 con un dominio del filo *Bifidobacterium*; la fase de transición se desarrolla desde el mes 15 hasta el 30, en donde existe un cambio significativo de dos filos (*Proteobacteria* y *Bacteroidetes*); y finalmente, la fase estable: que se da partir del mes 30 (Stewart et al., 2018).

Esto no significa que la microbiota ha alcanzado su total madurez a los dos años y medio de edad, puesto que, a medida que avanza la edad la microbiota puede evolucionar debido a distintos factores. Sin embargo, los primeros años de vida son cruciales para el establecimiento de nuestra microbiota.

En la pubertad, la microbiota se compone en una relación mayor de *Firmicutes* respecto a *Bacteroidetes*, siendo estos los dos filos de mayor frecuencia (90% de las bacterias intestinales). Sin embargo, esta relación se invierte en la adultez, y en la vejez la microbiota se compone de anaerobios obligados y facultativos (Stewart et al., 2018).

### **4.3.3 Composición de la microbiota**

En la última década, el avance en la biología molecular ha permitido identificar los microorganismos que componen la microbiota mediante la utilización del ARN ribosomal 16S.

La composición de la microbiota es diferente de persona a persona, pero en general, la microbiota intestinal de un adulto la está representada por cuatro filos: *Firmicutes* (grampositivos), *Bacteroidetes* (gramnegativos), *Actinobacterias* (grampositivos) y *Proteobacterias* (gramnegativos) (Valero et al., 2015). Alrededor del 90% de la microbiota corresponde a *Firmicutes*, *Bacteroidetes* y *Actinobacterias*, el restante se compone de *Proteobacterias*, *Fusobacterias* y *Verrucomicrobia* y en un porcentaje muy pequeño por enterobacterias (Tinahones, 2017).

La microbiota también incluye levaduras, fagos y arqueas, las cuales constituyen el 1% del total de la población microbiana. La población de levaduras es poco diversa, se han logrado identificar menos de 20 especies y en el componente viral predominan los bacteriófagos. Es importante recalcar que la microbiota varía en cada porción del sistema gastrointestinal, sin embargo, la mayoría de las bacterias (95%) residen en la luz del colon (Beltrán, 2017).

En la siguiente tabla se presentan los microorganismos predominantes en el tracto gastrointestinal:

**Tabla 3.** *Microorganismos de mayor prevalencia en el tracto gastrointestinal*

<b>Órgano</b>	<b>Filo</b>	<b>Microorganismos presentes</b>	<b>Contenido intestinal total</b>
<b>Estómago</b>	<i>Proteobacteria</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	10 <sup>4</sup> UFC/g
	<i>Firmicutes</i>	<i>Lactobacillus, Streptococcus</i>	
<b>Duodeno</b>	<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroides</i>	10 <sup>3</sup> – 10 <sup>4</sup> UFC/g
	<i>Firmicutes</i>	<i>Lactobacillus, Streptococcus, Staphylococcus</i>	
<b>Yeyuno</b>	<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroides</i>	10 <sup>3</sup> – 10 <sup>5</sup> UFC/g
	<i>Firmicutes</i>	<i>Lactobacillus, Streptococcus, Bacillus</i>	
<b>Íleon</b>	<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroides</i>	10 <sup>7</sup> – 10 <sup>8</sup> UFC/g
	<i>Proteobacteria</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>	
	<i>Firmicutes</i>	<i>Clostridium, Enterococcus, Lactobacillus, Veillonella</i>	
<b>Colon</b>	<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroides</i>	10 <sup>10</sup> – 10 <sup>11</sup> UFC/g
	<i>Actinobacteria</i>	<i>Bifidobacterium</i>	
	<i>Fusobacteria</i>	<i>Fusobacterium</i>	



Órgano	Filo	Microorganismos presentes	Contenido intestinal total
	<i>Firmicutes</i>	<i>Bacillus, Clostridium, Enterococcus, Eubacterium, Peptostreptococcus, Ruminococcus, Streptococcus</i>	

Fuente: Tinahones. (2017).

Varios factores favorecen el desarrollo bacteriano entre ellos la elevación del pH a casi neutro, la reducción de la concentración de sales biliares y las secreciones pancreáticas residuales (Tinahones, 2017).

#### 4.3.4 Funciones de la microbiota intestinal

Las funciones de la microbiota intestinal se agrupan en 3 categorías:

##### **Función metabólica.**

- Síntesis de micronutrientes como vitamina K, B12, B5, B9 y biotina.
- Absorción de electrolitos y minerales, entre ellos: Ca, Fe y Mg.
- Producción de ácidos grasos de cadena corta (SFCA) (principalmente ácido acético, propiónico y butírico) impulsan el crecimiento y desarrollo de los enterocitos y colonocitos (Ramírez et al., 2020)
- Síntesis de moléculas como los aminoácidos, a partir de amoníaco y urea.
- Se encarga, principalmente de extraer la energía de los carbohidratos no digeribles del intestino delgado (almidón resistente, oligosacáridos y polisacáridos) poniéndola a disposición del organismo en forma de energía (Guillot, 2018).
- Degradan de polifenoles, descomponen xenobióticos y otros compuestos extraños.

Algunos alimentos de la dieta no se degradan con facilidad con las enzimas humanas ya que tienen limitaciones al degradar ciertos polisacáridos. Los polisacáridos no digeribles y los almidones parcialmente digeridos son trasladados a la región distal del intestino y metabolizados por la comunidad microbiana (Guillot, 2018).

Los *Bacteroidetes* pueden metabolizar con facilidad los hidratos de carbono de la dieta, mientras que las *Bifidobacterias* (*Actinobacterias*) tienen genes para codificar enzimas que descomponen glicoconjugados y glicosaminoglicanos (celulosa, sulfato de condroitina, ácido hialurónico, mucinas y heparina) (Valero et al., 2015).

##### **Función defensiva.**

La microbiota intestinal regula la inmunidad innata y adaptativa e interviene en las respuestas locales y sistémicas; por tanto, está involucrada en la inflamación crónica asociada a la obesidad y DM2 (Valero et al., 2015).

La microbiota ejerce esta función al:

- Competir por nutrientes, y los sitios de unión con hongos autóctonos o bacterias con potencial patógeno (por ejemplo, *Cándida* y *Clostridioides difficile*) evitando así la invasión o el crecimiento excesivo de estos organismos (Guillot, 2018).
- Inhibir el crecimiento de otras bacterias por medio por la producción de bacteriocinas.
- Estimular el crecimiento de estructuras linfoides, la diferenciación de células T y B y el establecimiento de tolerancia inmunitaria (Ramírez et al., 2020).

### **Función trófica.**

En este caso la microbiota se encarga de:

- La promoción de la proliferación y diferenciación de células epiteliales (formación de criptas), gracias a la producción de ácidos grasos de cadena corta (Ramírez et al., 2020).
- Estimula la actividad motora intestinal (peristaltismo) y las vías neuroendocrinas de origen intestinal (Valero et al., 2015).
- Se encarga de la regulación del sistema inmunitario y del sistema nervioso central. (Ramírez et al., 2020).

## **4.4 Eubiosis o Normobiosis**

### ***4.4.1 Definición de eubiosis***

Eubiosis se define como el estado de equilibrio en la composición y funcionalidad de la microbiota intestinal, lo cual resulta beneficioso para la salud a nivel metabólico, neuronal e inmunitario del individuo. Sin embargo, este equilibrio se puede ver comprometido por factores intrínsecos o propios del individuo y ambientales o extrínsecos. La microbiota tiene la capacidad de adaptarse a un agente perturbador o una situación adversa y luego regresar al estado inicial o natural; esto se conoce como resiliencia (Alarcón et al., 2016).

### ***4.4.2 Indicadores de eubiosis***

La función de los indicadores de la microbiota es indicar el estado de equilibrio saludable de la microbiota intestinal, estos son: la riqueza y la biodiversidad. La riqueza se refiere a la cantidad total de microorganismos, y la biodiversidad a la cantidad de especies diferentes; esta última, es una medida de variedad. Estos dos parámetros se evalúan mediante el índice de

diversidad de tipo alfa y el índice de Chao. La diversidad de tipo alfa refleja la heterogeneidad de una comunidad (en un área determinada) en base a la cantidad especies y su abundancia relativa, mientras que el índice de Chao refleja la abundancia y representación de cada especie (Alarcón et al., 2016).

Además, existe otro parámetro para evaluar la riqueza y diversidad se trata de la diversidad beta. Es una medida de la diferencia o heterogeneidad entre las comunidades biológicas en diferentes áreas de forma cualitativa (expresa la semejanza entre dos muestras solo considerando la composición de especies) y cuantitativa (expresa la semejanza entre dos muestras solo considerando la composición de especies y sus abundancias) (Alarcón et al., 2016).

## **4.5 Disbiosis intestinal**

### ***4.5.1 Definición y causas de disbiosis***

La disbiosis se define como la alteración compositiva y funcional de la microbiota impulsada por un conjunto de factores relacionados con el individuo, es decir, es la pérdida de especies beneficiosas que en condiciones normales son dominantes y un incremento de especies que son patobiontes o patógenos oportunistas (J. Álvarez et al., 2021). Estos cambios tienen un impacto negativo en la salud del huésped.

La disbiosis puede producirse en forma rápida o como consecuencia a largo plazo. Las principales causas son factores propias del individuo y ambientales.

#### **Factores propias del individuo.**

- **Factores genéticos:** Aunque es un tema de investigación, existen variantes genéticas del huésped que predisponen al huésped a una disbiosis ya que estos factores generan un impacto negativo en el sistema inmunológico, la función de la barrera intestinal y la producción de mucina (Rivera et al., 2021).
- **Edad:** La composición microbiana de las personas adultas es distinta a la de adultos jóvenes probablemente debido a la senescencia que involucra un cambio en el estilo de vida y horario dietético, menor movilidad, sistema inmunológica debilitado, reducción de la funcionalidad y morfología intestinal, infecciones, hospitalizaciones y uso de medicamentos, entre otros (Calderón, 2022). En los recién nacidos la microbiota es menos diversa e inestable, y en los niños y adolescentes es susceptible a cambios por la dieta, cambios fisiológicos, metabólicos y hormonales.

- Ciertas enfermedades o lesiones: Estos factores influyen negativamente sobre la capacidad de la microbiota para proveer resistencia a la colonización de microorganismos patógenos (Calderón, 2022).
- Embarazo: Los cambios hormonales del embarazo que tienen un impacto negativo en la microbiota intestinal, además, de la dieta y la inmunidad. La ingesta de una dieta con un alto contenido en grasas antes o durante el embarazo repercute en la microbiota intestinal (Márquez et al., 2023).

**Factores ambientales.**

- Fármacos: El uso indiscriminado de fármacos tiene un impacto en la composición y funcionalidad de la microbiota. En la **Tabla 4** se muestra el impacto que tienen algunos medicamentos de uso común sobre la microbiota.

**Tabla 4.** *Impacto de los medicamentos de uso común sobre la microbiota intestinal*

<b>Medicamentos</b>	<b>Impacto sobre la microbiota intestinal</b>
<b>Antibióticos</b>	Eliminación de especies y la colonización de especies patógenas. Propagación de bacterias con genes de resistencia antimicrobiana
<b>Inhibidores de la bomba de protones.</b>	Aumento del número y/o tipos de microorganismos atípicos en el intestino delgado, y disminución de microorganismos comensales que protegen la mucosa intestinal.
<b>AINEs</b>	Reducción de los géneros <i>Actinobacteria</i> y <i>Bifidobacterium</i>
<b>Metformina</b>	Aumento en forma significativa las concentraciones de <i>Escherichia coli</i> , y <i>Akkermansia muciniphila</i> .
<b>Laxantes</b>	Aumento en el número de especies de <i>Bacteroides</i> , cambios transitorios en <i>Verrucomicrobia</i> y <i>Gammaproteobacteria</i> .

Fuente: Montilla et al., (2021).

- Estilo de vida: De los estilos de vida, la dieta es principal influyente sobre la microbiota intestinal, puesto que, tiene la capacidad de alterar el metabolismo funcional microbiano. A continuación, en la **Tabla 5** se describe la influencia de la dieta sobre la microbiota intestinal

**Tabla 5.** *Influencia de la dieta sobre la microbiota intestinal*

<b>Dieta</b>	<b>Influencia sobre la microbiota intestinal</b>
Carbohidratos	
- Mono y disacáridos	Estimulan el crecimiento de bacterias proinflamatorias
Proteínas	
- Origen animal	Estimulan el crecimiento de <i>Bacteroides</i>
- Origen vegetal	Estimulan el crecimiento de <i>Prevotella</i>
Grasas	
- Ácidos grasos monoinsaturados	Estimulan el crecimiento de <i>Bifidobacterias</i> y la decrecimiento de <i>Enterococcus</i> y <i>enterobacterias</i> .
- Ácidos poliinsaturados	Estimulan el crecimiento de <i>Bifidobacterias</i>
- Ácidos grasos saturados	Promueven el pasaje de lipopolisacárido bacteriano a circulación, endotoxemia e inflamación
Edulcorantes	
- Polioles	Tienen un efecto prebiótico
Polifenoles	Produce el aumento de diversidad y de abundancia de <i>Bifidobacterias</i>

Fuente: Álvarez et al. (2020).

Además, el consumo crónico de alcohol tiene un impacto en la permeabilidad intestinal y disminución de especies beneficiosas. Y el estilo de vida sedentario provoca una disminución en la composición y diversidad microbiana y aumenta la inflamación sistémica lo que contribuye a la aparición de enfermedades metabólicas como obesidad y diabetes.

- Estrés: Provoca la caída de población de *Lactobacillus* y *Bifidobacteria* y el aumento de potenciales patógenos (Guillot, 2018).
- Localización geográfica: las exposiciones ambientales, higiene y factores culturales pueden influir en el comportamiento de la microbiota intestinal. En este sentido, a mayor industrialización menor diversidad microbiana, mayor número de genes de

resistencia a antibióticos y menos número de genes para degradación de fibras (Gupta et al., 2017).

#### **4.5.2 Efectos de la disbiosis en la salud del huésped**

Los estudios en modelos experimentales sugieren cierta relación causal entre la comunidad microbiana alterada y algunas enfermedades (J. Álvarez et al., 2021). Las enfermedades más comunes que se asocian con disbiosis son: enfermedades inflamatorias intestinales, entre ellas la enterocolitis necrosante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, etc.; trastornos funcionales digestivos (síndrome de intestino irritable) (Calderón, 2022). Que a su vez pueden provocar desnutrición proteica debido a la diarrea (colitis) lo que contribuye al aumento de morbilidad.

Debido a la estrecha interacción de la microbiota con el sistema inmune, la disbiosis según la evidencia científica puede provocar un funcionamiento anormal del sistema inmune en la que aparece una sobreexpresión de citoquinas proinflamatorias y con ello tiende a desarrollar enfermedades autoinmunes, dermatitis atópica, urticaria, sensibilización alimentaria, asma, atopía entre otros (Calderón, 2022).

Además, la disbiosis se involucra en el desarrollo de enfermedades metabólicas y deterioro cognitivo. En este caso, la obesidad, la DM2 y las dislipidemias aumentan significativamente el riesgo de déficit cognitivo en adultos debido a mecanismos patogénicos algo similares como: inflamación crónica de bajo grado, resistencia insulínica, aumento de las reservas de Fe, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, cambios vasculares y apnea del sueño (Álvarez et al., 2021).

En algunos estudios, se correlaciona el descenso paulatino de la riqueza y diversidad de la microbiota intestinal durante la vejez con la inmunosenescencia y fragilidad, es decir, aumento gradual de la inflamación y decrecimiento de la capacidad de reaccionar frente a antígenos nuevos (Álvarez et al., 2021).

#### **4.5.3 Microbiota intestinal anti diabetes y anti obesidad**

Los *Firmicutes* tienen la función de fermentar de carbohidratos insolubles provenientes de la dieta, y los *Bacteroidetes* son los responsables del uso de sustratos, estos emplean oligosacáridos y polisacáridos solubles que provienen de la rotura de polisacáridos insolubles; y, las *Bifidobacterias* (*Actinobacterias*) se encargan de descomponer glicanos y glicosaminoglicanos (Ramírez et al., 2020).

Como resultado de la descomposición de sustratos, la microbiota intestinal genera ácidos grasos de cadena corta, principalmente: acetato, propionato y butirato (Valero et al., 2015). El

butirato es usado como energía en los enterocitos y suprime la obtención de TNF proinflamatorio; el acetato se lo aprovecha como sustrato de la glucogenólisis y la biosíntesis de colesterol y triglicéridos; y, el propionato también se utiliza como sustrato, pero únicamente para la gluconeogénesis (Larrosa et al., 2022).

Los ácidos grasos de cadena corta tienden a fusionarse con los receptores GPR41 y GPR43 de las células. Al unirse a GPR41 de los enterocitos, se libera el péptido YY que reduce la energía extraída de la dieta al aumentar el peristaltismo intestinal (Larrosa et al., 2022). La unión de GPR43 libera GLP1 el cual promueve la liberación de insulina dependiente de glucosa y a su vez, inhibe la secreción de glucagón, aumenta la sensibilidad a la insulina y reduce el apetito y la ingesta de alimentos; lo que en última instancia conduce a la pérdida de peso y a una mejor salud (Valero et al., 2015).

#### ***4.5.4 Herramientas para modificar la microbiota intestinal en beneficio de la salud***

Numerosas enfermedades han ido apareciendo como fruto del desequilibrio del estado armónico de la microbiota intestinal, lo cual, abre las puertas a investigaciones que buscan una solución para tratar y prevenir estas enfermedades. En este sentido, en los últimos años se han descrito algunas herramientas que ayudan a modificar, restaurar o corregir la disbiosis intestinal entre ellas el uso de probióticos, prebióticos, simbióticos, trasplante fecal etc.

La OMS define a los probióticos como microorganismos vivos que generan un efecto beneficioso para salud del hospedador cuando son administrados adecuadamente (Álvarez, D. et al., 2023). Mientras que, los prebióticos son ingredientes fermentados selectivamente que provocan cambios específicos en la diversidad y/o funcionalidad de la microbiota intestinal, y los simbióticos se pueden definir como la conjugación de probióticos y prebióticos (Guarner et al., 2023).

En algunos ensayos clínicos se ha puesto en evidencia que el uso probióticos, prebióticos y simbióticos tienen un impacto biológico positivo sobre la microbiota intestinal de manera que pueden revertir el estado disbiosis, sin embargo, aún se encuentran en investigación su mecanismo de acción. Los probióticos pueden ser de cepa única (por ejemplo, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus sporogens*, *Bifidobacterium longum BB 536* etc.) o de varias cepas (ejemplo: *Lactobacillus acidophilus* y *L. bulgaricus*, *Bifidobacterium longum* + *L. acidophilus NCFB*

1748, *Lactobacillus acidophilus*+*L. bulgaricus*+*Streptococcus thermophilus* etc.) (Olveira & González, 2016).

Así mismo, algunos los prebióticos han demostrado tener un efecto beneficioso para la salud, entre ellos: fruto-oligosacáridos, galacto-oligosacáridos, inulina, trans-galacto-oligosacáridos entre otros. Por otro lado, algunos simbióticos con eficacia clínica son *Lactobacillus sporogens* + fruto-oligosacáridos, oligofruktosa+inulina (SYN1)+*Lactobacillus rhamnosus GG* y *Bifidobacterium lactis* entre otros (Olveira & González, 2016).

Cada probiótico o prebiótico tiene distinto mecanismo de acción por el cual genera un beneficio al paciente, por ejemplo, la producción de ácidos grasos de cadena corta, exclusión competitiva de patógenos etc. (Olveira & González, 2016).

Siguiendo con las herramientas, el trasplante fecal es un método aprobado por la FDA utilizado para normalizar la composición de la microbiota intestinal y obtener un beneficio terapéutico, este procedimiento consta de la transmisión de una suspensión de heces de un donante sano en el tracto gastrointestinal del receptor, es eficaz en el tratamiento de infecciones recurrentes por *Clostridioides difficile* (Castañeda, 2019).

Por último, los hábitos saludables también son una forma de prevenir disbiosis intestinal. Dentro de ellos, la dieta conforma el más importante. Los estudios sugieren que se debe priorizar la intervención alimentaria balanceada, es decir, se debe consumir alimentos vegetales y animales ya que aumentan la diversidad y la estabilidad de la microbiota (G. Álvarez et al., 2018).



## 5. Metodología

### 5.1 Diseño de estudio

Revisión sistemática de la literatura

### 5.2 Criterios de elegibilidad

Los criterios de elegibilidad se desarrollaron por medio del formato PICO (**P**: Población, **I**: Intervención, **C**: Comparación, **O**: Outcome o resultados) (Juan, 2021) para la formulación de la pregunta de investigación, quedando de la siguiente manera:

**Población:** personas con disbiosis intestinal y diabetes mellitus tipo 2 o con obesidad.

**Intervención:** identificar los mecanismos metabólicos y el tipo de microbiota implicada en disbiosis intestinal en la aparición de diabetes mellitus tipo 2 y obesidad.

**Comparación:** no aplica

**Resultados:** sintetizar los mecanismos metabólicos y el tipo de microbiota implicada en disbiosis intestinal en la aparición de diabetes mellitus tipo 2 y obesidad.

**Pregunta de investigación:** ¿cuáles son los mecanismos metabólicos/metabolitos y el tipo de microbiota en disbiosis intestinal implicada en la aparición de diabetes mellitus tipo 2 y obesidad?

#### ▪ Criterios de inclusión:

Fueron tomados en cuenta los siguientes criterios:

- Artículos publicados en idioma español e inglés.
- Estudios con información concreta para dar respuesta a los objetivos establecidos.
- Artículos con información completa.
- Estudios de corte analítico transversal, estudios de cohorte, revisiones sistemáticas, metaanálisis, y casos y controles.
- Ensayos experimentales
- Artículos que no requieren de un pago, es decir, libre acceso.
- Artículos publicados en el período 2013 al 2023.

#### ▪ Criterios de Exclusión:

Fueron tomados los siguientes criterios:

- Artículos inaccesibles ya que requerían de un pago.
- Artículos que se encuentren recortados o su información es incompleta
- Estudios sin información relevante para el desarrollo de los objetivos.

- Artículos publicados fuera del periodo previsto
- Artículos publicados en idiomas distintos a los establecidos en los criterios de inclusión.
- Literatura gris.

### **5.3 Fuentes de información**

La búsqueda de información se realizó en fuentes de información primarias. En específico, artículos provenientes de las siguientes bases de datos Pubmed, Scopus, Lilacs, Science direct y Epistemonikos. Esta búsqueda se ejecutó a partir del periodo establecido (2013 – 2023) en idiomas inglés y español.

### **5.4 Estrategias de búsqueda y selección de estudios**

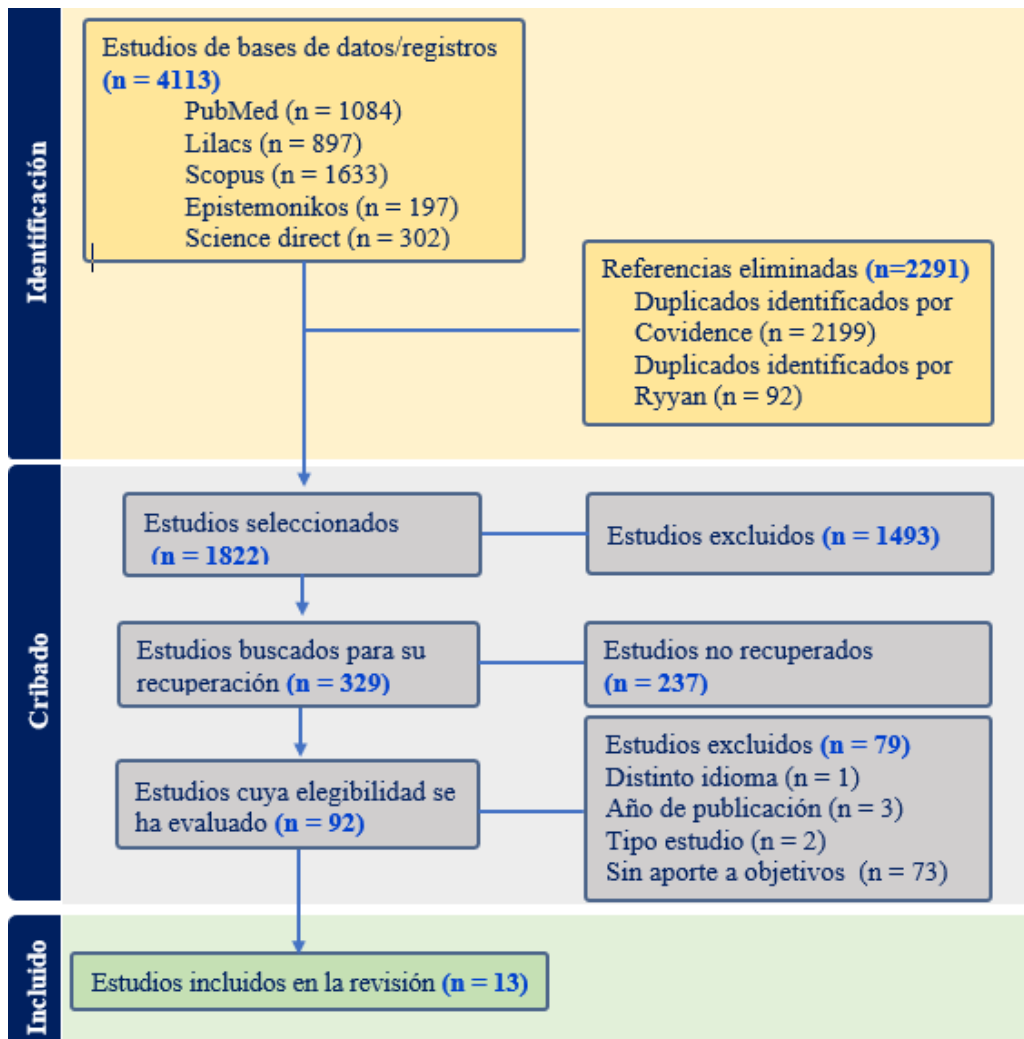
Se aplicó el método PRISMA para realizar la búsqueda e identificación de las publicaciones. PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis*) establece una guía para la publicar revisiones sistemáticas de intervenciones en salud; refleja métodos para identificar, seleccionar, evaluar y sintetizar estudios (Page et al., 2021).

Además, se utilizaron los siguientes términos MeSH (Medical Subject Headings) para llevar a cabo la búsqueda de la información: “dysbiosis”, “diabetes type 2”, “obesity”, “bacterial metabolism”, “species bacterial”, “importance of microbiota”. A su vez, en asociación con el operador booleano AND se generaron las siguientes combinaciones de búsqueda:

- ((dysbiosis) AND (obesity)) AND (diabetes type 2)
- ((dysbiosis) AND (diabetes type 2)) AND (bacterial metabolism)
- ((dysbiosis) AND (obesity)) AND (bacterial metabolism)
- ((dysbiosis) AND (diabetes type 2)) AND (bacterial species)
- ((dysbiosis) AND (obesity)) AND (bacterial species)
- ((importance of microbiota in obesity) AND (diabetes type 2))
- ((dysbiosis) AND (bacterial metabolism))
- ((dysbiosis) AND (bacterial species))

Luego de la búsqueda se utilizaron las herramientas de Covidence y Rayyan para realizar el cribado. Covidence es un software que permite identificar duplicados, realizar procesos independientes, resolución de conflictos entre revisores, almacena artículos de texto completo y permite exportar datos (Fernández et al., 2020). Mientras que, Rayyan es una aplicación web que facilita el cribado y selección de estudios aplicando filtros (Morris & Boruff, 2023).

Se obtuvo un total de 4113 estudios mediante la búsqueda en bases de datos electrónicas (PubMed: 1084, Lilacs: 897, Epistemonikos: 197, Science direct: 302, y Scopus: 1633 ). Se llevó a cabo un proceso de cribado inicial utilizando Covidence para la eliminación de duplicados, sin embargo, esta herramienta no es gratuita así que para continuar con el cribado se hizo uso de Ryyan para verificar que no hubiera quedado ningún duplicado. Después de filtrar y eliminar los duplicados, se obtuvieron 1822 estudios. De ellos, se recuperó 329 artículos seleccionados a partir del título y/o resumen; luego, se obtuvo un total de 92 estudios seleccionados a texto completo. Después de examinar los artículos, 79 de ellos fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión. Finalmente, la cantidad restante de artículos (n = 13) fueron seleccionados para esta revisión sistemática (**Figura 1**).



Fuente: Elaboración propia

**Figura 1.** Flujograma de búsqueda y selección de los estudios según PRISMA

## **5.5 Proceso de recopilación y extracción de datos**

Una vez terminado el cribado, con el conjunto de artículos finales se sintetizó la información más importante mediante una tabla de características (**Anexo 1**). Esta tabla contiene en su estructura lo siguiente de cada artículo: título, autor, año, país, tipo de estudio, población, metodología y DOI; información sistematizada para su análisis posterior.

Se seleccionaron 13 artículos de los cuales 6 estudios son Asia (China: 4, Tailandia: 1, Irán: 1), 2 de África (Túnez: 1, Nigeria: 1), 2 de Latinoamérica (Brasil: 1, México: 1), y 3 de Europa (España: 2, Italia: 1). Cinco de los artículos incluidos fueron revisiones sistemáticas, seis de casos y controles, uno de corte analítico transversal y un estudio experimental; todos publicados en inglés. La población encontrada con obesidad comprende de adultos jóvenes, adultos mayores, y niños, y con DM2 solo población adulta.

En la mayoría de estudios utilizaron muestras de heces fecales para determinar la composición de la microbiota mediante la secuenciación de la región V4 del ADNr 16S en la plataforma Illumina, también emplearon la secuencia metagenómica en escopeta. Finalmente, es importante recalcar que los estudios llevaron a cabo el análisis estadístico y multivariado mediante las pruebas Mann-Whitney, Spearman etc; y el empleo de la tabla de unidad taxonómica operativa.

## **5.6 Lista de datos**

Las variables seleccionadas en los estudios para dar respuesta a los objetivos propuestos fueron: especies bacterianas, mecanismos y metabolitos en disbiosis intestinal implicados en obesidad y DM2 e importancia en la prevención y tratamiento en estas patologías.

## **5.7 Evaluación de la calidad**

### **Riesgo de sesgo entre los estudios**

Se evaluó de forma exhaustiva la calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión sistemática mediante la herramienta JBI. *Java Business Integration* o por sus siglas JBI es una organización que promueve y apoya decisiones basadas en evidencia que mejoran salud y prestación de servicios de salud; proporciona una gama única de soluciones para acceder, evaluar y aplicar la mejor evidencia disponible (Institute Joanna Briggs, 2024).

Para clasificar los estudios de acuerdo al riesgo de sesgo JBI utiliza una serie de cuestionarios con preguntas puntuales según el tipo de estudio. Una vez dado respuesta a los cuestionarios se calcula el porcentaje de riesgo de sesgo mediante una regla de 3 simple, por

ejemplo, en caso de ser 10 preguntas y el estudio no cumple con una pregunta correspondería a un 90%, es decir, riesgo de sesgo bajo. La forma de interpretar es la siguiente:

- Si el estudio cumple con él o más del 70% de las preguntas el riesgo sesgo es bajo.
- Si el estudio cumple entre el 50-69% de las preguntas riesgo de sesgo es moderado.
- Si el estudio no supera el 50% de las preguntas el riesgo de sesgo es alto.

(Institute Joanna Briggs, 2024).

Conforme aumenta el riesgo de sesgo, la calidad metodológica del estudio disminuye.

La evaluación de la calidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática se detalla en el **Anexo 2**. En total, se evaluaron 13 estudios para determinar su calidad metodológica, de los cuales dos obtuvieron un riesgo de sesgo moderado, es decir, una calidad metodológica moderada; y once obtuvieron un riesgo de sesgo bajo lo que sugiere una calidad metodológica alta. Esto indica un rigor metodológico adecuado y una fiabilidad en sus resultados.

### **Evaluación de la calidad de la revisión sistemática**

Esta revisión sistemática fue evaluada conforme a la declaración PRISMA 2020 la cual provee una lista de verificación de 27 ítems que abordan las secciones de introducción, metodología, resultados y discusión, y una lista de verificación de 12 elementos únicamente para el resumen. La metodología de clasificación de riesgo de la declaración PRISMA es similar a JBI, es decir, si el estudio cumple con el 70% o más de los ítems el riesgo sesgo es bajo, si el estudio cumple entre el 50-69% de los ítems el riesgo de sesgo es moderado, finalmente, si el estudio no supera el 50% de los ítems el riesgo de sesgo es alto.

De este modo, esta revisión sistemática cumplió con el 70% de los ítems (**Anexo 3**) lo que significa el riesgo de sesgo bajo y una calidad de metodológica alta.

### **5.8 Síntesis de resultados**

Se elaboraron tablas de los artículos seleccionados acorde a las variables estudiadas que se identificaron durante la revisión sistemática, sintetizando los procesos metabólicos de disbiosis implicados en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y obesidad.

### **5.9 Difusión de resultados**

Luego de la sustentación de esta investigación ante el tribunal designado para la obtención del título de Licenciado en Laboratorio Clínico los resultados obtenidos se pretenden difundir mediante la publicación en el repositorio de la UNL y en revistas científicas para poder contribuir a futuras investigaciones.

## 6. Resultados

Los 13 artículos seleccionados fueron ordenados en base a la información que proporcionan para el cumplimiento de los objetivos planteados. Así pues, los resultados obtenidos se representaron en 3 tablas que resumen los mecanismos/metabolitos, tipo de microbiota e importancia en la prevención y tratamiento de la DM2 y obesidad en disbiosis intestinal. De este modo:

### Resultado 1

De los trece estudios seleccionados siete aportaron información a los resultados del primer objetivo. En ellos se identificó que los ácidos biliares primarios y secundarios, TMAO, TMA, DMG, ácido hidroxibutírico, trigonelina y hidroxihipúrico estaban relacionados con la DM2 y obesidad.

Por otro lado, solo la biosíntesis del hemo, Trp, Ser, Gly, ILE, y catabolismo del galacturonato y el glucuronato, el transporte de azúcar y de BCAA, degradación de xenobióticos y oxidación de metano estaban relacionados con la DM2. Mientras que el sistema de fosfotransferasas, transportadores ABC, el ensamblaje flagelar, quimiotaxis, ciclo TCA, biosíntesis de poliaminas Tyr, PHE y Arg; junto a los SCFA, BCAA, AAA, fenilacetilglutamina, Leu, ILE, VAL, GLU, VLDL, LPS, sulfato de indoxilo, HDL, hidroxiacidos, ácidos fenólicos, hipúrico, linoleico y el graso omega-6 están relacionados con la obesidad, tal como se muestra en la **Tabla 6**.

**Tabla 6.** *Mecanismos/metabolitos en la disbiosis implicados en la aparición de DM2 y obesidad.*

Nº	Autores	Año	Enfermedad	Mecanismos/metabolitos en la disbiosis implicados en la aparición de diabetes mellitus tipo 2 y obesidad.
1	Rodríguez, M. et al.	2015	Obesidad y DM2	Ácidos biliares secundarios y secundarios, TMAO, TMA, DMG, ácido hidroxibutírico, trigonelina y hidroxihipúrico
2	Kwan SY; et al.	2022	DM2	Biosíntesis del hemo, biosíntesis de Ser, Trp, Gly y ILE. Catabolismo del galacturonato y el glucuronato

Nº	Autores	Año	Enfermedad	Mecanismos/metabolitos en la disbiosis implicados en la aparición de diabetes mellitus tipo 2 y obesidad.
3	Hou, Y.-P. et al	2017	Obesidad	Sistema de fosfotransferasas, transportadores ABC, el ensamblaje flagelar, quimiotaxis, LPS
4	Oluwaloni, F.O. et al.	2023	DM2	Transporte de azúcar y de BCAA, degradación de xenobióticos, oxidación de metano
5	Ejtahed HS et al.	2020	Obesidad	SCFA, BCAA, AAA, ácidos fenólicos, hidroxiácidos, fenilacetilglutamina, Leu, ILE, VAL, GLU, VLDL, ácido hipúrico, sulfato de indoxilo, HDL y ácido graso omega-6, ácido linoleico
6	Riva A et al.	2017	Obesidad	SCFA
7	Hu, Guo, Mao et al.	2022	Obesidad	Ciclo TCA VII, biosíntesis de poliaminas, biosíntesis de Tyr, PHE y Arg

Fuente: Elaboración propia

**Nota:** (↑): aumento; (↓): disminución; (↓\*): agotamiento; ácidos grasos de cadena corta (SCFA); ácidos grasos de cadena ramificada (BCAA); trimetilamina (TMA); O-tetradecanoilmetanolamida (OTMA); ácido tricarbóxico (TCA); dimetilglicina (DMG); aminoácidos aromáticos (AAA); lipoproteína de alta densidad (HDL); lipoproteína de baja densidad (LDL); (Tyr): tirosina; (PHE): fenilamina; (Arg): arginina; (Ser): serina; (Trp): triptófano; (Gly): glicina; (ILE): isoleucina.

## Resultado 2

De los trece estudios seleccionados 9 (incluidos algunos artículos del primer objetivo) aportaron con información para el segundo objetivo. En ellos se evidenció que en la DM2 y obesidad hubo incremento de la población de *Firmicutes* y un descenso *Bacteroidetes* principalmente, es decir, un aumento en la relación *Firmicutes/Bacteroidetes*. Seguido de un aumento de la población de *Proteobacteria*. Sin embargo, otros filos se comportaron de forma diferente como por ejemplo, *Actinobacteria* aumentó en la DM2 y disminuyó en la obesidad.

Además, solo *Tenericutes* y el género *Akkermansia* disminuyeron en la DM2, tal como su muestra en la **Tabla 7**.

**Tabla 7.** Tipo de microbiota en disbiosis implicados en DM2 y obesidad

Nº	Autores	Año	Enfermedad	Tipo de microbiota en disbiosis implicados en DM2 y obesidad
1	Xiaowei Chen et al	2020	Obesidad	↑ <i>Firmicutes</i> (excepto, <i>Oscillospira</i> , <i>Dialister</i> , <i>Erysipelotrichia</i> ), <i>Proteobacteria</i> (excepto <i>Deltaproteobacteria</i> ), <i>Fusobacterium</i> ↓ <i>Actinobacteria</i> (excepto <i>Rothia</i> ), <i>Tenericutes</i>
2	Hu, et al.	2022	Obesidad	↑ <i>Firmicutes</i> , <i>Proteobacteria</i>
3	Leite et al	2017	DM2	↑ <i>Prevotella copri</i> , <i>B. vulgatus</i> , <i>Bacteroides</i> <i>rodentium</i> , <i>Bacteroides xylanisolvens</i>
4	Fassatoui et al	2019	DM2	↓ <i>F. prausnitzii</i> , <i>A. muciniphila</i> ,
5	Kwan SY et al	2022	DM2	↑ <i>Proteobacteria</i> (en especial <i>Enterobacterales</i> ) ↓ <i>Clostridiales</i>
6	Cao M et al.	2021	DM2	↑ <i>Firmicutes</i> , <i>Actinobacteria</i> ↓ <i>Bacteroidales</i> ,
7	Hou, Y.-P et al.	2017	Obesidad	↑ <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> , <i>Collinsella</i> , <i>Stterella</i>
8	Oluwaloni, F.O. et al.	2023	DM2	↑ <i>Lactobacillus</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , ↓ <i>Akkermansia</i> , <i>Clostridiales</i>
9	Riva A et al.	2017	Obesidad	↑ <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> , <i>Ruminococcaceae</i>

Fuente: Elaboración propia

**Nota:** (↑): aumento; (↓): disminución

### Resultado 3

En este caso, para dar respuesta al tercer objetivo se tomaron cinco estudios con información relevante. En donde, se pudo observar que el uso de prebióticos y probióticos en la



obesidad reducen el IMC, el colesterol, la leptina, la adiponectina y aumentan las especies beneficiosas. Mientras que, en la DM2 reduce los LPS, TNF- $\alpha$ , IL-6, estrés del retículo endoplásmico, bacterias patógenas y aumenta bacterias beneficiosas, mejora de los SCFA, permeabilidad intestinal, sensibilidad periférica a la insulina y el control glucémico, es decir, mejora la DM2. Todo esto está reflejado en la **Tabla 8**.

**Tabla 8.** Medidas terapéuticas para disbiosis intestinal en DM2 y obesidad

Nº	Autores	Año	Enfermedad	Medida Terapéutica	Beneficio
1	López, A. et al	2020	Obesidad	Probiótico: <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i>	↓ IMC, el colesterol, la leptina y la adiponectina Restablece la proporción de <i>Firmicutes/Bacteroides</i>
2	Toejing P et al.	2021	DM2	Probióticos	↓ LPS, TNF- $\alpha$ , IL-6, bacterias patógenas ↑ bacterias beneficiosas, SCFA, permeabilidad intestinal
3	Cao M et al.	2021	DM2	Probióticos: <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i>	Equilibrio de la microecología intestinal Mejora de la DM2
4	Oluwaloni, F.O. et al	2023	DM2	Probióticos Prebióticos	↑ mejora la sensibilidad periférica a la insulina ↓ LPS, estrés del ER Mejora el control de la glucemia.
5	Hou, Y.-P et al.	2017	Obesidad	Prebióticos	↑ Especies beneficiosas ↓ Peso

Fuente: Elaboración propia

**Nota:** (↑): aumento; (↓): disminución; lipopolisacáridos (LPS); índice de masa corporal (IMC); factor de necrosis tumoral alfa (TNF-  $\alpha$ ); interleucina (IL).

## 7. Discusión

Las recientes investigaciones sugieren que la microbiota intestinal puede ser un elemento clave en el desarrollo de la obesidad y la DM2 ya que según J. Álvarez et al (2021) está involucrada en el metabolismo energético, permeabilidad intestinal, el estado inflamatorio del huésped entre otros. Dado que aún no se comprende con totalidad esta dinámica se generan varias expectativas sobre los mecanismos metabólicos clave que vinculan la composición y actividad de la microbiota intestinal en el desarrollo de estas enfermedades.

### **Mecanismos/metabolitos implicados en DM2 y obesidad**

Uno de los cambios en los mecanismos metabólicos alterados encontrado fue el metabolismo desregulado de los aminoácidos en la obesidad (Tyr, PHE y Arg) y DM2 (Ser, Trp, Gly y ILE). Kwan SY et al. (2022) los asocia a una mayor resistencia a la insulina al disminuir o aumentar su biosíntesis en la disbiosis intestinal. Además, los ácidos biliares secundarios y secundarios, TMAO, TMA, DMG, ácido hidroxiiisobutírico, trigonelina y hidroxihipúrico también estaban involucrados estas dos patologías. Para Rodríguez, M et al (2015) esto se debe a la reducción enzimática asociada a una menor prevalencia de *Clostridium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus* y *Eubacterium*. Además, sostiene que están asociadas a la obesidad, mayor resistencia a la insulina y riesgo de enfermedad cardiovascular.

Por otro lado, solo en la DM2 se evidenció una alteración del catabolismo del galacturonato y glucoronato los cuales forman parte estructural de la pectina, es decir, va a existir una mayor degradación de la pectina. La pectina es una fibra que contribuye al control de glucosa en sangre, reducción del colesterol, pérdida de peso y mejora la estructura de la mucosa intestinal (Rubiano et al., 2022). También se vio afectada la biosíntesis del hemo debido a que el hemo es un cofactor que contiene hierro necesario para las funciones esenciales y la virulencia bacterias patógenas, por ello, deben sintetizarlo o adquirirlo del huésped (Choby & Skaar, 2016).

Además, en personas con DM2 se identificó alteraciones en el transporte de azúcar y BCAA, y degradación de xenobióticos y oxidación de metano. Estos eventos para Oluwaloni, F.O. et al (2023) son el resultado de la activación de reacciones inflamatorias, liberación de citocinas, alteración de la mucosa intestinal, liberación de incretinas, deterioro del ensamblaje flagelar, la quimiotaxis bacteriana, el metabolismo de vitaminas/cofactores y la producción de butirato, los cuales actúan para empeorar las condiciones de DM2.

Mientras que solo en la obesidad se evidenció un alteración en el sistema de fosfotransferasas, transportadores ABC, ensamblaje flagelar y quimiotaxis bacteriana. Aunque aún estos mecanismos se encuentran en investigación, Hou, Y-P (2017) explica que el sistema de fosfotransferasas se encarga de la regulación de la expresión génica microbiana permitiendo a la célula importar azúcares simples, mientras que los transportadores ABC pueden ser influidos por metabolitos bacterianos que afectan a su expresión y actividad lo que dar lugar a la absorción de esteroides, lípidos, y sustancias dañinas.

Además, en la obesidad se evidenció una alteración del ciclo TCA, biosíntesis de poliaminas, Tyr, Phe y Arg. Para Hu, Guo et al (2022) expresa que en la obesidad la diversidad microbiana y con ello la actividad enzimática, en este contexto, no se podría oxidar el etanol a acetato (vía TCA). Mientras que la biosíntesis de poliaminas que influye en la acumulación de grasa y en la homeostasis energética. Y, se ha demostrado que la microbiota intestinal de las personas obesas puede tener una mayor capacidad de producción de aminoácidos.

Por otro lado, los SCFA, BCAA, AAA, ácidos fenólicos, hidroxiácidos, fenilacetilglutamina, Leu, ILE, VAL, GLU, VLDL, GlycA, ácido hipúrico, sulfato de indoxilo, HDL y ácido graso omega-6, ácido linoleico y LPS (implicados en el desarrollo temprano de inflamación) están relacionados con la obesidad. Para Ejtahed HS et al. (2020) estos metabolitos son el resultado de la alteración de la composición bacteriana intestinal.

### **Tipo de microbiota implicada en DM2 y obesidad**

De acuerdo con los autores, en la DM2 y obesidad se evidenció un aumento de la población de *Firmicutes* (excepto *Clostridiales* que disminuyó,) y una disminución de *Bacteroidetes*, es decir, aumento en la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* seguido de un aumento de *Proteobacteria* (excepto *Deltaproteobacteria* en la obesidad). Otras bacterias tuvieron un comportamiento diferente para cada enfermedad, de este modo, en la obesidad *Actinobacteria* (excepto *Rothia*) y *Tenericutes* disminuyeron, y *Collinsella* aumentó. Mientras que, en la DM2 *Actinobacteria* aumentó y el género *Akkermansia* disminuyó.

Según Fassatoui M et al (2019) el aumento de bacterias Gram negativas (*Proteobacteria*) se asocian a un incremento de LPS que pueden translocarse a través de la barrera intestinal y desencadenar un estado de inflamación sistémica y resistencia a la insulina. Además, al disminuir los *Clostridiales* afecta a la producción de butirato. El butirato contribuye a la integridad de la barrera intestinal, atenúa la inflamación crónica y protege contra proliferación de patógenos, por

lo tanto, si disminuye se altera la regulación del metabolismo glucémico y conduce a la patogénesis de la diabetes.

Oluwaloni, F.O. et al.(2023) y Fassatoui et al. (2019) explican que *Akkermansia* en especial *A. muciniphila* está involucrada en la regulación del metabolismo de lípidos y carbohidratos, tiene propiedades antiinflamatorias y produce mucina que fortalece la barrera intestinal, pero, al estar disminuida aumenta de la inflamación sistémica y la permeabilidad intestinal, y se desregula el metabolismo de carbohidratos de tal manera que está implicada en el desarrollo de la DM2 y la obesidad.

Riva et al. (2017) explica que los *Bacteroidetes* están involucrados en la degradación de carbohidratos complejos y fermentación de fibra dietética que mejora la sensibilidad a la insulina; y algunas especies de este filo regulan el apetito, entonces, al disminuir la población bacteriana aumenta la resistencia a la insulina y aumenta el peso corporal y la ingesta calórica. Además, Cao M et al. (2021) menciona que al disminuir *Bacteroidetes* incrementan las bacterias proinflamatorias, ya que *Bacteroidetes* cumple con la función de protección contra estas bacterias mediante la competencia por nutrientes, producción de metabolitos y estimulación del sistema inmune.

Por otro lado, el aumento de la población de *Firmicutes* para Xiaowei Chen et al (2020) produce una mayor capacidad para extraer energía de los alimentos, lo que podría llevar a un aumento en la absorción de calorías y contribuir al desarrollo de la obesidad; además, ciertas especies pueden producir metabolitos que promueven la inflamación y la resistencia a la insulina.

Por último, la población de *Actinobacteria*, *Tenericutes* y *Collinsella* son poco estudiadas, sin embargo, algunos autores mencionan la posibilidad de estar involucrados en el metabolismo de lípidos y carbohidratos, pero se necesita más información para explicar la relación específica con la DM2 y obesidad.

### **Importancia del estudio de los mecanismos/metabolitos implicados en DM2 y obesidad en la prevención y tratamiento.**

Como hemos evidenciado, el desequilibrio del ecosistema intestinal tiende a alterar la homeostasis energética y la inflamación sistémica que pueden dar lugar a la DM2 y obesidad. El elemento fundamental para la prevención y tratamiento de la DM2 y obesidad en disbiosis intestinal está en mantener o restablecer la proporción *Firmicutes/Bacteroidetes*, ya que son los filos más abundantes de la microbiota y con mayor actividad metabólica.

## **Prevención**

Aunque se encuentran en estudio las estrategias concretas de prevención de disbiosis intestinal, actualmente los probióticos y prebióticos son las herramientas utilizadas en la prevención de disbiosis. Al consumir una dieta equilibrada que incluya alimentos ricos en prebióticos, como frutas, verduras, legumbres y granos enteros, y complementarla con alimentos o suplementos probióticos, se puede ayudar a mantener un equilibrio saludable en la microbiota intestinal y prevenir la disbiosis (Álvarez, L. et al., 2023).

Además, de acuerdo a los autores de los estudios seleccionados es importante adoptar hábitos y prácticas que promuevan un equilibrio saludable en la microbiota intestinal como limitar el consumo de azúcares y alimentos procesados, evitar el consumo de ciertos fármacos, reducir el estrés, realizar ejercicio, evitar el tabaco y el consumo de alcohol.

## **Tratamiento**

Dentro de las estrategias encontradas para el tratamiento de disbiosis intestinal constan el uso de probióticos, prebióticos, terapia con fagos y trasplante fecal. Sin embargo, los estudios seleccionados se centran en los probióticos y prebióticos ya que la terapia con fagos aún se encuentra en investigación y el trasplante fecal ha sido utilizado para tratar infecciones recurrentes por *Clostridium difficile*.

Según López, A. et al (2020) y Cao M et al. (2021) *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (administrados en monocepas o multiespecie) son los probióticos más utilizados en el tratamiento de disbiosis intestinal en pacientes con DM2 u obesidad. En este sentido, se evidenció que los probióticos y prebióticos reducen IMC, el colesterol, la leptina, la adiponectina y mejora la sensibilidad a la insulina. Y para otros autores, reduce los LPS, TNF- $\alpha$ , IL-6, bacterias patógenas, el estrés del retículo endoplasmático e incrementa las bacterias beneficiosas, mejora la permeabilidad intestinal, restablece la proporción *Firmicutes/Bacteroides* de tal manera que logran un equilibrio de la microecología intestinal, mejoran la DM2 y reducen el peso corporal.

## **Limitaciones**

La presente revisión sistemática tiene algunas limitaciones, entre ellas: la información es limitada sobre poblaciones específicas (mujeres embarazadas, por rangos de edades, etc.) debido a que la microbiota intestinal es de investigación reciente, además, para acceder se requiere de un pago. Por otro lado, los estudios incluidos muestrean diferentes sitios geográficos (distintos países)

y la microbiota tiende a variar de acuerdo a la zona geográfica lo cual puede aumentar el sesgo al generalizar los datos.

## 8. Conclusiones

- Se identificó que los ácidos biliares secundarios y secundarios, el TMAO, TMA, DMG, trigonelina, ácido hidroxibutírico e hidroxihipúrico y el metabolismo desregulado de los aminoácidos están relacionados con la DM2 y obesidad. Sin embargo, catabolismo del galacturonato y el glucuronato, transporte de azúcares y de BCAA están más relacionados con la DM2, y el ensamblaje flagelar, quimiotaxis, ciclo TCA, biosíntesis de poliaminas y SCFA, BCAA, AAA con la obesidad.
- En general, la microbiota intestinal en la DM2 y en la obesidad está representada por el aumento de especies del filo *Firmicutes*, descenso de *Bacteroidetes* principalmente, seguido de un aumento de *Proteobacteria*.
- Dentro de las estrategias de prevención de disbiosis intestinal constan hábitos y prácticas saludables, y el uso de probióticos y prebióticos; los últimos, además, son utilizados en el tratamiento ya que restablecen la proporción *Firmicutes/Bacteroidetes*, logran un equilibrio de la microecología intestinal, con ello, reducen el IMC y mejoran la sensibilidad a la insulina.

## **9. Recomendaciones**

- Incentivar nuevas investigaciones para poder describir el tipo de microbiota intestinal en poblaciones específicas (por ejemplo, por rango de edades, mujeres embarazadas etc.) y así determinar diferencias puntuales de su comportamiento.
- Se sugiere considerar si los pacientes con DM2 u obesidad están con medicación o no. Esto genera variabilidad en la recolección de datos, puesto que, la microbiota intestinal tiende a variar en contacto con medicamentos. En tal caso, se debe investigar a profundidad el comportamiento de la microbiota intestinal en la DM2 y obesidad cuando hay medicación específica (por ejemplo: insulina, metformina etc.).
- Realizar una búsqueda de marcadores bioquímicos en disbiosis intestinal y DM2 u obesidad puedan ser evaluados en el laboratorio clínico.
- Por último, se sugiere seguir indagando la implicación de disbiosis intestinal con otras patologías.



## 10. Bibliografía

- Aagaard, K., Ma, J., Antony, K. M., Ganu, R., Petrosino, J., & Versalovic, J. (2014). The placenta harbors a unique microbiome. *Science Translational Medicine*, 6(237).  
<https://doi.org/10.1126/SCITRANSLMED.3008599>
- Alarcón, T., Giuseppe, D., Delgado, S., Campo, R., & Martínez, M. (2016). MICROBIOTA. *Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. [www.seimc.org](http://www.seimc.org)
- Alfonso, J., Rivera, M., Pacheco, S. T., Juan, E., Greene, D., Leopoldo, F., & Weber, R. (2021). Microbiota intestinal: “el órgano olvidado” . *Acta Médica Grupo Ángeles*, 19(1), 92–100.  
<https://doi.org/10.35366/98577>
- Álvarez, G., De la Fuente del Rey, M., Requena Rolanía, T., & Sánchez, F. (2023). La microbiota como eje del binomio salud/enfermedad. *Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SEMiPyP)*, 4.
- Álvarez, G., Guarner, F., Requena, T., & Marcos, A. (2018). Dieta y microbiota. Impacto en la salud. *Nutrición Hospitalaria*, 35(6). <https://doi.org/10.20960/nh.2280>
- Álvarez, G., Leis, R., & Díaz, J. J. (2023). Modulación de la microbiota intestinal. Uso de probióticos y prebióticos en pediatría. *SEGHP*, 1.
- Álvarez, J., Fernández Real, J. M., Guarner, F., Gueimonde, M., Rodríguez, J. M., Saenz de Pipaon, M., & Sanz, Y. (2021). Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología*, 44(7), 519–535. <https://doi.org/10.1016/J.GASTROHEP.2021.01.009>
- Apolo Montero, A. M., Escobar Segovia, K. F., Herrera Vinelli, I. P., Arias Ulloa, C. A., Apolo Montero, D. A., Apolo Montero, A. M., Escobar Segovia, K. F., Herrera Vinelli, I. P., Arias Ulloa, C. A., & Apolo Montero, D. A. (2020). Análisis descriptivo del síndrome metabólico en trabajadores de empresas en la costa ecuatoriana, 2017 y 2018. *Revista San Gregorio*, 39, 162–176. <https://doi.org/10.36097/RSAN.V11I39.1368>
- Beltrán, M. (2017). Microbiota autóctona. *Farmacia Profesional*, 31.
- Benedito, T., Drak Hernández, Y., & López Hernández, S. (2022). Manejo y derivación Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en AP.  
[https://www.semg.es/images/2022/Documentos/MANEJO\\_Y\\_DERIVACION\\_EN\\_DIABETES\\_TIPO\\_2.pdf](https://www.semg.es/images/2022/Documentos/MANEJO_Y_DERIVACION_EN_DIABETES_TIPO_2.pdf)
- Bougherara, L., Hanssens, S., Subtil, D., Vambergue, A., & Deruelle, P. (2018). Diabetes gestacional. *EMC - Ginecología-Obstetricia*, 54.

- Calderón, X. M. (2022). Disbiosis en la microbiota intestinal. *Revista GEN (Gastroenterología Nacional)*, 17–23. <https://www.researchgate.net/publication/366015727>
- Castañeda, C. (2019). Trasplante de microbiota fecal. *Rev Cubana Pediatr*, 91.
- Chen, X., Sun, H., Jiang, F., Shen, Y., Li, X., Hu, X., Shen, X., & Wei, P. (2020). Alteration of the gut microbiota associated with childhood obesity by 16S rRNA gene sequencing. *PeerJ*, 8, e8317. <https://doi.org/10.7717/peerj.8317>
- Choby, J. E., & Skaar, E. P. (2016). Heme Synthesis and Acquisition in Bacterial Pathogens. *Journal of Molecular Biology*, 428(17), 3408–3428. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2016.03.018>
- Collado, M. C., Rautava, S., Aakko, J., Isolauri, E., & Salminen, S. (2016). Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Scientific Reports*, 6. <https://doi.org/10.1038/SREP23129>
- Domingo, J.-J., & Sánchez, C. (2018). De la flora intestinal al microbioma. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 110(1), 51–56. <https://doi.org/10.17235/REED.2017.4947/2017>
- Ejtahed, H.-S., ANGOORANI, P., SOROUSH, A.-R., HASANI-RANJBAR, S., SIADAT, S.-D., & LARIJANI, B. (2020). Gut microbiota-derived metabolites in obesity: a systematic review. *Bioscience of Microbiota, Food and Health*, 39(3), 65–76. <https://doi.org/10.12938/bmfh.2019-026>
- Fassatoui, M., Lopez, M., Díaz, D. A., Jmel, H., Naouali, C., Abdessalem, G., Chikhaoui, A., Nadal, B., Jamoussi, H., Abid, A., Gomis, R., Abdelhak, S., Martinez, M., & Kefi, R. (2019). Gut microbiota imbalances in Tunisian participants with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Bioscience Reports*, 39(6). <https://doi.org/10.1042/BSR20182348>
- Félix, G. J., & Godínez, R. (2023). *Islotes pancreáticos y su papel en la regulación de la glucosa*. Contactos, Revista de Educación En Ciencias e Ingeniería. <https://contactos.izt.uam.mx/index.php/contactos/article/view/274/153>
- Fernández, H., King, K., & Enríquez, C. B. (2020). Revisiones Sistemáticas Exploratorias como metodología para la síntesis del conocimiento científico. *Enfermería Universitaria*, 17(1), 87–94. <https://doi.org/10.22201/ENEO.23958421E.2020.1.697>
- Flores, D. (2020). Resistencia a la insulina. Estudio, diagnóstico y tratamiento. *RECIMUNDO*, 4, 488–494.

- Fontané, L., Benaiges, D., Goday, A., Llauradó, G., & Pedro-Botet, J. (2018). Influencia de la microbiota y de los probióticos en la obesidad. *Clínica e Investigación En Arteriosclerosis*, 30(6), 271–279. <https://doi.org/10.1016/J.ARTERI.2018.03.004>
- Gómez Gilaen, A. L. (2022). Estrategias de predicción y prevención en la diabetes mellitus tipo 1. *Unidad de Endocrinología Pediátrica*. <https://www.revistadiabetes.org/wp-content/uploads/Estrategias-de-prediccion-y-prevencion-en-la-diabetes-mellitus-tipo-1.pdf>
- Guarner, F., Sanders, M., Szajewska, H., Cohen, H., Karakan, T., & Piscocoya, A. (2023). Probióticos y prebióticos. *World Gastroenterology Organisation*.
- Guillot, C. C. (2018). Microbiota intestinal y salud infantil . *Revista Cubana de Pediatría*, 90(1), 94–110. <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v90n1/ped10118.pdf>
- Gupta, V. K., Paul, S., & Dutta, C. (2017). Geography, ethnicity or subsistence-specific variations in human microbiome composition and diversity. *Frontiers in Microbiology*, 8(JUN), 237451. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2017.01162/BIBTEX>
- Hou, Y.-P., He, Q.-Q., Ouyang, H.-M., Peng, H.-S., Wang, Q., Li, J., Lv, X.-F., Zheng, Y.-N., Li, S.-C., Liu, H.-L., & Yin, A.-H. (2017). Human Gut Microbiota Associated with Obesity in Chinese Children and Adolescents. *BioMed Research International*, 2017, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2017/7585989>
- Hu, J., Guo, P., Mao, R., Ren, Z., Wen, J., Yang, Q., Yan, T., Yu, J., Zhang, T., & Liu, Y. (2022). Gut Microbiota Signature of Obese Adults Across Different Classifications. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, Volume 15, 3933–3947. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S387523>
- Institute Joanna Briggs. (2024). *JBI*. <https://jbi.global/>
- Janah, L., Kjeldsen, S., Galsgaard, K. D., Winther-Sørensen, M., Stojanovska, E., Pedersen, J., Knop, F. K., Holst, J. J., & Albrechtsen, N. J. W. (2019). Glucagon Receptor Signaling and Glucagon Resistance. *International Journal of Molecular Sciences* 2019, Vol. 20, Page 3314, 20(13), 3314. <https://doi.org/10.3390/IJMS20133314>
- Juan, C. (2021). *Formulando preguntas para la práctica clínica (formato PICO)*.
- Kwan, S.-Y., Sabotta, C. M., Joon, A., Wei, P., Petty, L. E., Below, J. E., Wu, X., Zhang, J., Jenq, R. R., Hawk, E. T., McCormick, J. B., Fisher-Hoch, S. P., & Beretta, L. (2022). Gut Microbiome Alterations Associated with Diabetes in Mexican Americans in South Texas. *MSystems*, 7(3). <https://doi.org/10.1128/msystems.00033-22>

- Larrosa, M., Martínez-López, S., González-Rodríguez, L. G., Loria-Kohen, V., Lucas, B. de, Larrosa, M., Martínez-López, S., González-Rodríguez, L. G., Loria-Kohen, V., & Lucas, B. de. (2022). Interacciones microbiota-dieta: hacia la personalización de la nutrición. *Nutrición Hospitalaria*, 39(SPE3), 39–43. <https://doi.org/10.20960/NH.04309>
- Lavagnino, N. J., Massarini, A., & Folguera, G. (2014). SIMBIOSIS Y EVOLUCIÓN: UN ANÁLISIS DE LAS IMPLICACIONES. *Revista Colombiana de Filosofía de La Ciencia*, 14(29).
- Leite, A. Z., Rodrigues, N. de C., Gonzaga, M. I., Paiolo, J. C. C., de Souza, C. A., Stefanutto, N. A. V., Omori, W. P., Pinheiro, D. G., Brisotti, J. L., Matheucci Junior, E., Mariano, V. S., & de Oliveira, G. L. V. (2017). Detection of Increased Plasma Interleukin-6 Levels and Prevalence of *Prevotella copri* and *Bacteroides vulgatus* in the Feces of Type 2 Diabetes Patients. *Frontiers in Immunology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01107>
- Leyva, M. de los Á., Rodríguez, Y., Rodríguez, R., & Niño, S. (2020). Mecanismos moleculares de la secreción de insulina. *Correo Científico Médico*, 4.
- López, A., Suárez, A., Avanzi, C., Monteoliva, M., & Aguilera, M. (2020). Probiotic Strains and Intervention Total Doses for Modulating Obesity-Related Microbiota Dysbiosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Nutrients*, 12(7), 1921. <https://doi.org/10.3390/nu12071921>
- Marchesi, J. R., & Ravel, J. (2015). The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome*, 3(1). <https://doi.org/10.1186/S40168-015-0094-5>
- Márquez, A., Mariscal, B., González, A., & Valbuena, E. (2023). Cambios en la microbiota durante el embarazo: revisión narrativa. *Ginecol Obstet Mex* 2. <https://doi.org/10.24245/gom.v91i7.8684>
- Moreno, M., Valladares, J., & Halabe, J. (2018). Microbioma humano. *Facultad de Medicina de La UNAM*, 61.
- Morris, M., & Boruff, J. (2023). *Rayyan for Systematic Reviews*. McGill Library .
- Nagpal, R., Mainali, R., Ahmadi, S., Wang, S., Singh, R., Kavanagh, K., Kitzman, D. W., Kushugulova, A., Marotta, F., & Yadav, H. (2018). Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights . *Nutrition and Healthy Aging*, 4, 267–285. <https://doi.org/10.3233/NHA-170030>

- Ochoa, C. (2020). SOBRE LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA. *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición*, 30(2).  
<https://revalnutricion.sld.cu/index.php/rcan/article/viewFile/1200/1667>
- Olveira, G., & González-Molero, I. (2016). Actualización de probióticos, prebióticos y simbióticos en nutrición clínica. *Endocrinología y Nutrición*, 63(9), 482–494.  
<https://doi.org/10.1016/j.endonu.2016.07.006>
- OMS. (2021). *Obesidad y sobrepeso*. <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>
- OPS/OMS. (2023). *Diabetes*. Organización Panamericana de La Salud.  
<https://www.paho.org/es/temas/diabetes>
- Oluwaloni, F. O., Yakubu, O. F., Adebayo, A. H., Koyejo, O. D., & Lawal, A. K. (2023). Review of the Gut Microbiota Dynamics in Type-2 Diabetes Mellitus (T2DM): A Focus on Human-Based Studies. *Tropical Journal of Natural Product Research*, 7(6), 3059–3079.  
<https://doi.org/10.26538/TJNPR/V7I6.2>
- 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). Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*, 74(9), 790–799.  
<https://doi.org/10.1016/J.RECESP.2021.06.016>
- Que, Y., Cao, M., He, J., Zhang, Q., Chen, Q., Yan, C., Lin, A., Yang, L., Wu, Z., Zhu, D., Chen, F., Chen, Z., Xiao, C., Hou, K., & Zhang, B. (2021). Gut Bacterial Characteristics of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and the Application Potential. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.722206>
- Ramírez, J., Guarner, F., Bustos Fernandez, L., Maruy, A., Sdepanian, V. L., & Cohen, H. (2020). Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 572912. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2020.572912/BIBTEX>
- Riva, A., Borgo, F., Lassandro, C., Verduci, E., Morace, G., Borghi, E., & Berry, D. (2017). Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations. *Environmental Microbiology*, 19(1), 95–105.  
<https://doi.org/10.1111/1462-2920.13463>

- Rodas, W., Mawyin, E., Gómez, L., Rodríguez, C., Serrano, D., Rodríguez, D., López, R., & Montes, R. (2018). Diabetes gestacional: fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y nuevas perspectivas. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 37.  
<http://orcid.org/0000-0001-7915-4368>
- Rodríguez, M., Tulipani, S., Queipo, M., Urpi, M., Tinahones, F. J., & Lacueva, C. (2015). Metabolomic insights into the intricate gut microbial–host interaction in the development of obesity and type 2 diabetes. *Frontiers in Microbiology*, 6.  
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01151>
- Rodwell, V., Bender, D., Botham, K., Kennelly, P., & Weil, A. (2019). *Harper Bioquímica Ilustrada* (31st ed.). McGraw-Hill.
- Rubiano, V., Montaña, M., & Da Silva, N. (2022). Pectinas: extracción, usos e importancia en la agroindustria. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 6(5), 5294–5309.  
[https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v6i5.3498](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i5.3498)
- Stewart, C. J., Ajami, N. J., O’Brien, J. L., Hutchinson, D. S., Smith, D. P., Wong, M. C., Ross, M. C., Lloyd, R. E., Doddapaneni, H., Metcalf, G. A., Muzny, D., Gibbs, R. A., Vatanen, T., Huttenhower, C., Xavier, J., Rewers, M., Hagopian, W., Toppari, J., Ziegler, A.-G., ... Petrosino, J. F. (2018). Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0617-x>
- Suárez-Carmona, W., Jesús Sánchez-Oliver, A., Antonio González-Jurado, J., Dirigir Correspondencia, S. E., González, A., & Facultad, J. (2017). Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual . *Rev Chil Nutr*, 44(5). <https://doi.org/10.4067/S0717-75182017000300226>
- Tinahones, F. J. (2017). La importancia de la microbiota en la obesidad. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*, 8. <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2017.Apr.394>
- Toejing, P., Khampithum, N., Sirilun, S., Chaiyasut, C., & Lailerd, N. (2021). Influence of *Lactobacillus paracasei* HII01 Supplementation on Glycemia and Inflammatory Biomarkers in Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Foods*, 10(7), 1455.  
<https://doi.org/10.3390/foods10071455>

UNICEF. (2023). *Obesidad infantil*. UNICEF-Ecuador.

<https://www.unicef.org/ecuador/obesidad-infantil>

Valero, Y., Colina, J., & Herrera, H. (2015). La microbiota intestinal y su rol en la diabetes. *An*

*Venez Nutr*, 132–144. <https://ve.scielo.org/pdf/avn/v28n2/art06.pdf>

## 11. Anexos

**Anexo 1.** *Tabla de características de los estudios incluidos en esta revisión sistemática*

N	Título	Autor/es	Año/ País	Tipo de estudio	Población	Metodología	URL/DOI
1	Alteration of the gut microbiota associated with childhood obesity by 16S rRNA gene sequencing	Xiaowei Chen et al.	2020/ China	Casos y controles	23 niños normales y 28 con obesidad: entre 6 y 11 años	Se reclutaron niños según los criterios de inclusión y exclusión. La región V4 del ADNr 16S se amplificó mediante PCR y se aplicó secuenciación Illumina HiSeq 250	DOI: 10.7717/peerj. 8317
2	Gut Microbiota Signature of Obese Adults Across Different Classifications.	Hu, Guo, Mao et al.	2022/ China	Casos y controles	36 normales y 56 pacientes obesos en edades entre 18 y 52 años.	Se caracterizó la microbiota intestinal en una cohorte china mediante secuenciación del gen 16S rRNA.	DOI: 10.2147/DMS O.S387523
3	Metabolomic insights into the intricate gut microbial–host interaction in the development of obesity and type 2 diabetes	Rodríguez, M. et al.	2015/ España	Revisión Sistemática	Personas con obesidad y diabetes	Se realizó un búsqueda en bases de datos se impusieron criterios de inclusión y exclusión. Se tomaron en cuenta 8 artículos.	DOI: 10.3389/fmicb .2015.01151



N	Título	Autor/es	Año/ País	Tipo de estudio	Población	Metodología	URL/DOI
4	Detection of Increased Plasma Interleukin-6 Levels and Prevalence of <i>Prevotella copri</i> and <i>Bacteroides vulgatus</i> in the Feces of Type 2 Diabetes Patients.	Leite AZ et al.	2017/ Brasil	Casos y controles	20 pacientes y 22 controles	Secuenciación: V3/V4 del 16S Illumina. Citocinas inflamatorias: CBA flex y ELISA. Estadística: Mann-Whitney y Spearman. Varianza, los índices de diversidad alfa y beta: OTU	DOI: 10.3389/fimmu.2017.01107
5	Gut microbiota imbalances in Tunisian participants with type 1 and type 2 diabetes mellitus	Fassatoui M et al.	2019/ Túnez	Casos y controles	20 pacientes con diabetes y 11 sin diabetes En edades entre 20 y 67 años	Las bacterias se cuantificaron mediante qPCR. Las pruebas estadísticas y el análisis multivariado se realizaron en el programa RStudio.	DOI: 10.1042/BSR20182348
6	Gut Microbiome Alterations Associated with Diabetes in Mexican Americans in South Texas.	Kwan SY et al.	2022/ México	Analítico de corte transversal	216 sujetos: 118 con obesidad y 75 con diabetes	Se evaluaron los perfiles taxonómicos y funcionales de las muestras de heces mediante 16S y secuenciación metagenómica de escopeta.	DOI: 10.1128/msystems.00033-22

N	Título	Autor/es	Año/ País	Tipo de estudio	Población	Metodología	URL/DOI
7	Probiotic strains and intervention total doses for modulating obesity-related microbiota dysbiosis: A systematic review and meta-analysis	López, A et al.	2020/ España	Revisión Sistemática y meta-análisis	-	Búsqueda exhaustiva manuscritos en las bases de datos utilizando palabras clave hasta abril de 2020. Luego del cribado se tomaron en cuenta 15 estudios.	DOI: 10.3390/nu12071921
8	Influence of <i>Lactobacillus paracasei</i> HII01 Supplementation on Glycemia and Inflammatory Biomarkers in Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial	Toeijing P et al.	2021/ Tailandia	Experimental	50 participantes	Estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, para recibir <i>L. paracasei</i> HII01. Se evaluaron muestras de sangre y heces al inicio y al final del ensayo	DOI: 10.3390/foods10071455
9	Gut Bacterial Characteristics of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and the Application Potential.	Cao M et al.	2021/ China	Revisión sistemática/metaanálisis	600 casos de DM2 y 543 controles	Se realizó una búsqueda en hasta mayo de 2020. Se obtuvieron 7 estudios para el análisis.	DOI: 10.3389/fimmu.2021.722206

<b>N</b>	<b>Título</b>	<b>Autor/es</b>	<b>Año/ País</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Población</b>	<b>Metodología</b>	<b>URL/DOI</b>
<b>10</b>	Human Gut Microbiota Associated with Obesity in Chinese Children and Adolescents.	Hou, Y.-P et al.	2017/ China	Casos y controles	87 niños obesos (3-18 años). Y 56 niños sanos (3-18 años)	Se evaluó el gen 16S rRNA, los enterotipos y la cantidad de la microbiota intestinal entre los niños obesos y la cohorte de control.	DOI: 10.1155/2017/7585989
<b>11</b>	Review of the Gut Microbiota Dynamics in Type-2 Diabetes Mellitus (T2DM): A Focus on Human-Based Studies	Oluwaloni, et al	2023/ Nigeria	Revisión Sistemática	-	Se realizó una investigación en profundidad utilizando palabras clave y se recuperaron 755 artículos. Se seleccionaron 64 artículos para este estudio.	DOI: 10.26538/tjnp/r/v7i6.2g
<b>12</b>	Gut microbiota-derived metabolites in obesity: a systematic review	Ejtahed et al.	2020/	Revisión Sistemática	-	Se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos arrojó 2137 artículos documentados hasta julio de 2018, 12 artículos se incluyeron.	DOI: 10.12938/bmfh.2019-026
<b>13</b>	Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and	Riva A et al.	2017/ Italia	Casos y controles	42 niños obesos y 36 con peso	Se consideraron características de la cohorte. Utilizando la secuenciación dirigida del gen	DOI: 10.1111/1462-2920.13463

N	Título	Autor/es	Año/ País	Tipo de estudio	Población	Metodología	URL/DOI
	discordant shifts in Firmicutes populations				normal 6 a 16 años	16S rRNA, evaluaron taxones con abundancia diferencial según el IMC normalizado por edad y sexo	

**Fuente:** Autoría propia

**Nota:** rRNA: ácido ribonucleico ribosómico; qPCR: reacción en cadena de polimerasa cuantitativa en tiempo real; OTU: Unidad taxonómica operativa; ELISA: ensayo de inmunoabsorción; CBA flex: inmunoensayo a base de esferas.

**Anexo 2.** *Evaluación de la calidad de los estudio incluidos en esta revisión*

<b>Nro.</b>	<b>Estudio</b>	<b>% de sesgo</b>	<b>Riesgo de sesgo</b>
1	Metabolomic insights into the intricate gut microbial–host interaction in the development of obesity and type 2 diabetes	72,7	Bajo
2	Probiotic strains and intervention total doses for modulating obesity-related microbiota dysbiosis: A systematic review and meta-analysis	81,8	Bajo
3	Gut Bacterial Characteristics of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and the Application Potential.	72,7	Bajo
4	Review of the Gut Microbiota Dynamics in Type-2 Diabetes Mellitus (T2DM): A Focus on Human-Based Studies	63,64	Moderado
5	Gut microbiota-derived metabolites in obesity: a systematic review	63,64	Moderado
6	Alteration of the gut microbiota associated with childhood obesity by 16S rRNA gene sequencing	70	Bajo
7	Gut Microbiota Signature of Obese Adults Across Different Classifications.	70	Bajo
8	Detection of Increased Plasma Interleukin-6 Levels and Prevalence of <i>Prevotella copri</i> and <i>Bacteroides vulgatus</i> in the Feces of Type 2 Diabetes Patients.	80	Bajo
9	Gut microbiota imbalances in Tunisian participants with type 1 and type 2 diabetes mellitus	77,78	Bajo
10	Human Gut Microbiota Associated with Obesity in Chinese Children and Adolescents.	80	Bajo
11	Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations	70	Bajo
12	Gut Microbiome Alterations Associated with Diabetes in Mexican Americans in South Texas.	75	Bajo
13	Influence of <i>Lactobacillus paracasei</i> HII01 Supplementation on Glycemia and Inflammatory Biomarkers in Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial	76,92	Bajo

Nota: Elaboración propia

**Anexo 3. Evaluación de calidad de la revisión sistemática**

<b>Sección</b>	<b>No.</b>	<b>Ítems</b>	<b>Yes</b>	<b>Parcial</b>	<b>No</b>
<b>Título</b>	1	Título	X		
<b>Abstract</b>	2	Abstract	X		
<b>Introducción</b>	3	Justificación	X		
	4	Objetivos	X		
<b>Metodología</b>	5	Criterios elegibilidad	X		
	6	Fuentes de información	X		
	7	Estrategias de búsqueda	X		
	8	Proceso de selección	X		
	9	Proceso de recogida de datos	X		
	10	Elementos de datos	X		
	11	Evaluación del riesgo de sesgo del estudio	X		
	12	Medidas de efecto			X
	13	Métodos de síntesis	X		
	14	Evaluación del sesgo de notificación			X
	15	Evolución de la certeza			X
<b>Resultados</b>	16	Selección de estudios	X		
	17	Características de los estudios	X		
	18	Riesgo de sesgo en los estudios	X		
	19	Resultados de los estudios individuales	X		
	20	Resultados de síntesis	X		
	21	Sesgos de información	X		
	22	Certeza de la evidencia			X
<b>Discusión</b>	23	Discusión	X		
<b>Otra información</b>	24	Registro y protocolo			X
	25	Apoyo			X
	26	Intereses contrapuestos			X
	27	Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales			X
		TOTAL	19	0	8
	%	<b>70,37</b>	<b>0</b>	<b>25,93</b>	

Fuente: Elaboración propia

#### Anexo 4. Designación de director del Trabajo de Investigación Curricular



**UNL**

Universidad  
Nacional  
de Loja

Facultad  
de la Salud  
Humana

Memorando n°. UNL-FSH-DCLC-2023-0631-M  
Loja, 30 de octubre de 2023

**PARA:** Doctora  
Yessenia Mabel Jaramillo Tambo,  
**DOCENTE DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO DE LA  
FACULTAD DE LA SALUD HUMANA-UNL.**

**ASUNTO:** Designación de Director del Trabajo de Investigación Curricular

Por el presente y dando cumplimiento a lo dispuesto en el Artículo 228 del Reglamento de Régimen Académico de la Universidad Nacional de Loja, aprobado el 7 de julio de 2009 una vez que ha cumplido con todos los requisitos y considerando que el proyecto de tesis fue aprobado; me permito hacerle conocer que esta Dirección le ha designado Directora del trabajo de Investigación curricular, titulado: **"DISBIOSIS INTESTINAL Y SU IMPLICACIÓN EN DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y OBESIDAD. REVISIÓN SISTEMÁTICA."** de autoría del Sr. **ADRIAN GABRIEL CAILLAGUA GONZALEZ**, estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico.

Con los sentimientos de consideración y estima, quedo de usted agradecida.

Atentamente,



Correo electrónico por:  
**SANDRA  
ELIZABETH  
FREIRE CUESTA**

Dra. Esp. Sandra Freire Cuesta  
**DIRECTORA DE LA CARRERA DE LABORATORIO  
CLÍNICO DE LA FACULTAD DE LA SALUD HUMANA- UNL.**

Referencia: Correo electrónico  
Anexo Archivo Secretaría de la Carrera  
Elaborado por: María del C. Salazar L. ANALISTA DE APOYO A LA GESTIÓN ACADÉMICA-FSH

**Anexo 5. Certificado de pertinencia del proyecto de integración curricular**



**unl**

Universidad  
Nacional  
de Loja

Facultad  
de la Salud  
Humana

Memorando n°. UNL-FSH-DCLC-2023-0429-M  
Loja, 04 de agosto de 2023

**PARA:** Señor:  
Adrián Gabriel Caillagua González  
**ESTUDIANTE DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO DE LA  
FACULTAD DE LA SALUD HUANA-UNL.**

**ASUNTO:** Informe de Pertinencia Proyecto de Integración Curricular

Por medio del presente, me permito correr traslado el Oficio emitido por la Dra. Yessenia Mabel Jaramillo Tambo, docente de la Carrera de Laboratorio Clínico, con respeto a la estructura, coherencia y pertinencia del tema de investigación: **“DISBIOSIS INTESTINAL Y SU IMPLICACIÓN EN DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y OBESIDAD. REVISIÓN SISTEMÁTICA”**, de su autoría, con la finalidad de que se siga el proceso, quedando aprobado el mismo por parte de esta dependencia; y, se continúe con el proceso correspondiente de conformidad a los Art. 225, 226, 227, 228, 229 y 230 del Reglamento de Régimen Académico de la Universidad Nacional de Loja.

Particular que me permito comunicar para fines pertinentes

Atentamente,



SANDRA ELIZABETH  
FREIRE CUESTA

Dra. Esp. Sandra Freire Cuesta  
**DIRECTORA DE LA CARRERA DE LABORATORIO  
CLÍNICO DE LA FACULTAD DE LA SALUD HUMANA- UNL.**



## Anexo 6. Certificado de traducción del resumen

Loja, 23 de febrero del 2024

La suscrita, Andrea Sthefanía Carrión Fernández, Mgs, **DOCENTE EDUCACIÓN SUPERIOR** (registro de la SENESCYT número: 1008-12-1124463), **ÁREA DE INGLÉS-UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA**, a petición de la parte interesada y en forma legal.

**CERTIFICA:**

Que la traducción del resumen del documento adjunto, solicitado por el señor: **Adrián Gabriel Caillagua González** con cédula de ciudadanía No. **1950094233**, cuyo tema de investigación se titula: **"Disbiosis intestinal y su implicación en diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. Revisión sistemática"** ha sido realizado y aprobado por mi persona, Andrea Sthefanía Carrión Fernández, Mgs. en Pedagogía.

El apartado del Abstract es una traducción textual del Resumen aprobado en español.

Particular que comunico en honor a la verdad para los fines académicos pertinentes, facultando al portador del presente documento, hacer el uso legal pertinente.

**ANDREA STHEFANIA  
CARRION  
FERNANDEZ**

Firmado digitalmente por  
ANDREA STHEFANIA  
CARRION FERNANDEZ  
Fecha: 2024.02.23  
18:13:41 -06'00'

**Andrea Sthefanía Carrión Fernández. Mgs.**

**English Professor**