

ABSTRACT

Background: Metabolic Syndrome are a set of signs that are risk factors for diseases such as Diabetes Mellitus type 2 and Cardiovascular Diseases. It also represents one of the public health problems of this 21st century. Due to the current knowledge about the importance of the intestinal microbiota in this pathology, probiotics could open a new field in the treatment or prevention of Metabolic Syndrome.

Objective: To carry out an exploratory review of the use of probiotics in Metabolic Syndrome.

Methods: An indexed search was performed in MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library and Web Of Science databases, finally including 13 scientific articles.

Conclusion: The use of probiotics in patients with Metabolic Syndrome or with typical control, and markers, in :

Key v



with glycemic
inflammatory

1. ANTECEDENTES

A la hora de entender el Síndrome Metabólico (SM) siempre ha existido cierta controversia en cuanto a la definición de su naturaleza. Desde que se explicó por primera vez, en los años 20, por el médico sueco Dr. Kylin (1), han sucedido una serie de definiciones más o menos afines, pero que dieron como resultado un abanico de discusiones y opiniones alrededor del mismo. Por ejemplo, mientras que la Organización Mundial de la Salud (OMS, 1998) consideraba necesario para el diagnóstico de SM la insulinoresistencia, la *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (ATP III) no lo incluía como factor principal (2). No fue hasta el año 2009 cuando se procuró una “definición internacional armonizada” del síndrome metabólico (**Tabla 1**) resultado de una reunión entre importantes organizaciones como la *Diabetes Federation*, la *American Heart Association*, y la *World Health Federation* entre otras (2, 3).

Tabla 1. “Definición internacional armonizada” del Síndrome Metabólico

Se considerará que un paciente tiene SM si cumple 3 o más de los siguientes factores:

- Perímetro de cintura ≥ 102 cm (varones) o ≥ 88 cm (mujeres)(*)
- PA $\geq 130/85$ mmHg o estar bajo tratamiento para la HTA.
- Triglicéridos ≥ 150 mg/dl
- Colesterol-HDL < 40 mg/dl (varones) o < 50 mg/dl (mujeres)
- Glucemia basal ≥ 100 mg/dl o presencia de diabetes mellitus

(*)Medidas adaptadas para cada país, se muestran los empleados en España. **HDL**: High density lipoprotein. **PA**: Presión Arterial. **HTA**: Hipertensión Arterial.

Por lo tanto, el SM es una situación clínica que engloba una serie de síntomas de origen metabólico que son considerados factores de riesgo para determinados problemas de salud, siendo los más destacables las enfermedades cardiovasculares (ECV) y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Dichos síntomas son la obesidad – en particular la abdominal – la resistencia a la insulina, la hipertensión, la dislipemia, un estado protrombótico y un estado proinflamatorio.

Desafortunadamente, este síndrome va en aumento en los países industrializados y representa uno de los problemas de salud pública de este

siglo XXI (1). En el caso particular de España, en el año 2017, un 18,4% de la población adulta padecía hipertensión, un 6,8% diabetes, 16,5% hipercolesterolemia y un 16,9% obesidad (4). Además, Fernández-Bergés et al. (5) estimaron que el SM tenía una prevalencia del 31% en la población española, siendo ligeramente superior en hombres que en mujeres, predominando en varones de hasta 55 años y en mujeres a partir de los 65. En general, este síndrome aumenta el riesgo entre 2 y 2,5 veces de padecer una ECV en comparación con la población sana. Además, la presencia de SM aumenta 5 veces más la prevalencia de DM2 y se considera que dicho síndrome es un elemento importante en el desarrollo de esta patología (1).

Desde un punto de vista epidemiológico, el SM tiene un impacto notable en el gasto sanitario español, al igual que en el del resto de países desarrollados. Tomando como ejemplo solo las enfermedades CV, según el estudio *European cardiovascular disease statistics* del año 2017 (6) en el año 2015, el gasto sanitario español ascendió a la cifra de 9.243.461 €, casi un 10% del gasto sanitario total, como se detalla en la **Figura 1**, y de 110.809.465 € en el conjunto de los 28 países de la Unión Europea (8% del gasto sanitario total europeo).

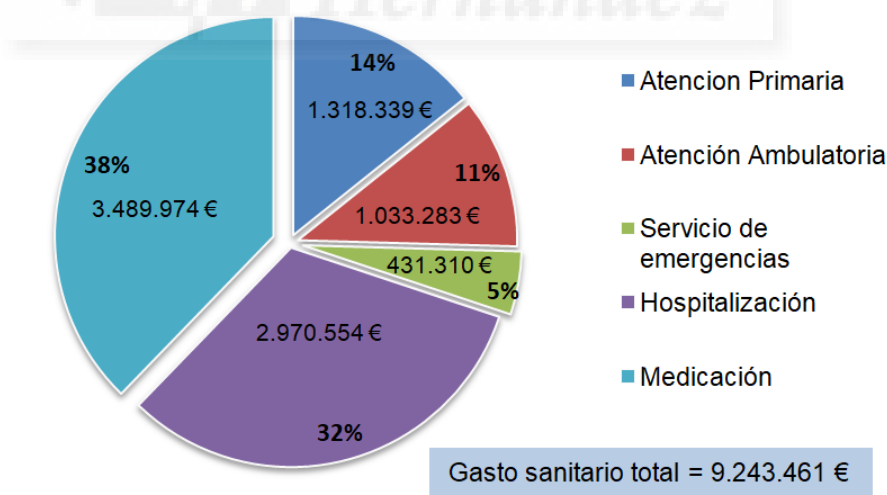


Figura 1. Gasto sanitario español para las enfermedades cardiovasculares

Ante el presente contexto epidemiológico y económico la investigación científica ha procurado descubrir tratamientos efectivos así como medidas de prevención destinadas a la lucha contra el Síndrome Metabólico. Fruto de ello, actualmente se disponen de guías de práctica clínica para su manejo, como por

ejemplo, la elaborada por la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). En relación al tratamiento, el primer escalón consiste en adaptar medidas higiénico-dietéticas saludables que conllevan una modificación del estilo de vida: limitar la ingesta de carbohidratos simples y/o grasas, evitar el consumo de tabaco y la realización de ejercicio. No obstante, cuando estas medidas no dan resultados y existe un alto riesgo de ECV, se procede a cambiar la estrategia y tomar medidas farmacológicas: Orlistat para perder peso, metformina o pioglitazona para las alteraciones en la glucemia y estatinas para el manejo de la dislipemia, aunque se deberá evaluar cada caso en particular y tomar la estrategia que resulte más favorable respecto a los riesgos y beneficios. En cuanto a las medidas preventivas, se recomienda llevar un estilo de vida saludable y adoptar las medidas higiénico-dietéticas descritas anteriormente, sobre todo en pacientes con obesidad y/o alteraciones bioquímicas relacionadas con el síndrome (7).

Sin embargo, las investigaciones médicas han continuado para mejorar las estrategias actuales o descubrir otras nuevas. En este aspecto ha resultado de especial interés la influencia de la microbiota intestinal y su papel en el SM, ya que los resultados de diversos estudios (8, 9, 10) relacionan una microbiota sana con un estado de salud óptimo. Además, se ha observado que está implicada en ciertos fenotipos metabólicos como la obesidad o la insulinoresistencia.

Los estudios sobre la microbiota intestinal y su relación con el metabolismo y la salud empezaron en animales. En uno de ellos, transfirieron la microbiota intestinal de ratones obesos a ratones libres de gérmenes, produciéndose como resultado un aumento significativo de peso (11). En otro ensayo, estudiaron el desarrollo de la obesidad en ratones según su microbiota intestinal, y se concluyó que en ratones obesos se perdía diversidad microbiana al mismo tiempo que el filo *Firmicutes* aumentaba a expensas del filo *Bacteroidetes* (12). Este cambio en la microbiota intestinal también se ha observado en individuos obesos en comparación con individuos normopeso (13). En concordancia con estos hallazgos, se ha correlacionado la obesidad y el SM con la microbiota intestinal en ratones (14) y además, también se ha logrado correlacionar positivamente ciertas bacterias con rasgos

del SM en humanos, sugiriendo el papel de ciertas especies en los trastornos metabólicos (14, 15). En definitiva, hay una elevada relación de la microbiota intestinal con la homeostasia y en metabolismo en seres humanos (16) al igual que en ratones.

Por consiguiente, toda sustancia o producto que modifique la microbiota intestinal podría tener cierto impacto sobre la homeostasia. Este es el caso de los probióticos, prebióticos y simbióticos (17):

- Los probióticos son microorganismos vivos que afectan beneficiosamente al huésped, y que ingeridos en cantidades adecuadas, mejoran su equilibrio microbiano intestinal. Los probióticos más característicos son los géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus*.

- Los prebióticos son ingredientes alimenticios no digeribles, en su mayoría carbohidratos, que mejoran la salud de los humanos al estimular selectivamente el crecimiento y/o actividad de las bacterias de la microbiota intestinal. Los fructooligosacáridos (FOS), la inulina o la lactulosa serían ejemplos de prebióticos.

- Por último, los simbióticos son una mezcla de probióticos y prebióticos.

El mecanismo de acción de los probióticos es diverso y todavía es objeto de estudio. De forma general se puede decir que actúan a nivel gastrointestinal, pudiendo interactuar con la microbiota intestinal o ejercer actividades enzimáticas de interés. También, pueden interactuar con la capa de moco intestinal y el epitelio, influyendo en la función de barrera intestinal y el sistema inmunitario de la mucosa. Asimismo, pueden tener efectos en el sistema inmunitario de forma sistémica y en otros órganos como el cerebro (a través del eje intestino-cerebro) o el hígado (18).

A nivel gastrointestinal se ha podido observar que ciertas cepas de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* son capaces de aumentar la producción de anticuerpos en la mucosa, resultando ser útil en el manejo de trastornos gastrointestinales de origen viral o bacteriano (19) así como actuar disminuyendo la permeabilidad intestinal (20, 21), siendo útil tanto en la prevención como en el tratamiento de la diarrea de distintos orígenes (22, 23, 24). Por otro lado, la capacidad de ciertas bacterias para producir ácido láctico

en grandes cantidades, como por ejemplo, *Lactobacillus salivarius*, podría ser útil para el tratamiento y erradicación de *H. Pylori* (25). Asimismo, el impacto de los probióticos en las enfermedades psiquiátricas se ha estado estudiando desde el punto de vista de la comunicación entre el cerebro y el intestino, a través del eje microbiota-intestino-cerebro, aunque no se conoce bien hasta qué punto el cerebro influye en la microbiota intestinal o viceversa (26). De hecho, los psicobióticos han sido objeto de estudio dentro de la rama de la neurociencia y, probablemente, funcionen mecánicamente entregando compuestos neuroactivos (27), lo que elucubra un posible futuro para los psicobióticos en el tratamiento de la depresión mayor, estrés o ansiedad (28) o en los trastornos neurodegenerativos como el Parkinson (29). En relación con este eje, existen hipótesis acerca de un eje intestino-piel, pudiéndose fusionar en una red más grande formando el eje intestino-cerebro-piel, que quedaría regulado de forma compleja por citocinas, neuropéptidos, neurohormonas y otras moléculas de señalización, y su desequilibrio podría conllevar enfermedades alérgicas, autoinmunes, extra-intestinales e intestinales (30). Como consecuencia de ello, se cree que los probióticos pueden tener un papel en la prevención en patologías como la dermatitis atópica, el asma, la rinitis alérgica y las alergias alimentarias en individuos atópicos (31). También se ha propuesto el eje intestino-hígado-cerebro y su papel en las patologías hepáticas. De hecho, el uso de probióticos en enfermedades como el hígado graso no alcohólico (32) o la encefalopatía hepática (33) ha proporcionando resultados positivos.

Debido a la relación de la microbiota intestinal con el SM y a la capacidad de los probióticos de modificar dicha microbiota, resulta de interés investigar como la intervención con probióticos afecta al SM y a los signos típicamente relacionados con éste.

2. OBJETIVO

El objetivo principal de este trabajo es revisar la literatura científica relacionada con el uso de probióticos en personas con síndrome metabólico



3. MÉTODOS

3.1. *Diseño*

Se llevó a cabo una revisión sistemática exploratoria de los artículos científicos del área de la salud para realizar un estudio descriptivo y crítico.

3.2. *Estrategia de búsqueda*

En primer lugar se planteó la siguiente pregunta de investigación científica: ¿Tiene algún impacto el uso de probióticos en la población con síndrome metabólico?

Seguidamente se visitó la página web *Descriptores en Ciencias de la Salud* (DeCS) (34) para obtener los descriptores pertinentes descritos en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Medical Subjects Headings (MeSH) y Descriptores utilizados para la formulación de las ecuaciones de búsqueda		
	DeCS	MeSH
Población	Síndrome Metabólico	Metabolic Syndrome
Intervención	Probióticos	Probiotics

A continuación se procedió a la búsqueda de artículos científicos en las siguientes bases de datos: MEDLINE (vía PubMed), EMBASE, Cochrane Library y Web Of Science. Para ello fue necesario trabajar en una ecuación de búsqueda adaptada para cada base de datos, como queda reflejado en la **Tabla 3**. Adicionalmente, se usaron los filtros “Clinical Trials”, “Human”, “Adult” o “Adult: 19 + years” en aquellos buscadores que así lo permitiesen. La búsqueda tuvo lugar hasta Marzo de 2020.

Tabla 3. Ecuaciones de búsqueda con los operadores booleanos “AND” y “OR”.	
MEDLINE	("Metabolic Syndrome"[Mesh]) AND "Probiotics"[Majr] Filters: Clinical Trial; Humans; Adult: 19+ years ----- ("Probiotics"[Mesh]) AND "Metabolic Syndrome"[Mesh] Filters: Humans & Clinical Trials.
EMBASE	('metabolic syndrome x'/exp AND 'probiotic agent'/mj) AND ('clinical trial'de OR 'human'de) AND [adult]lim
Cochrane Library	'metabolic syndrome x'/exp AND 'probiotic agent'/mj AND 'human'/de AND [adult]/lim
Web Of Science	TEMA: ("metabolic syndrome") AND TEMA: ("Probiotics") Refinado por: TIPOS DE DOCUMENTOS: (CLINICAL TRIAL)

3.3. Selección de los artículos finales

Los criterios de inclusión con los que se ejecutó la búsqueda fueron los siguientes: Los artículos debían tratarse de Ensayos Clínicos (EC) publicados en revistas científicas, en inglés o en español, realizados en humanos, concretamente en la población adulta, con SM o signos concernientes del SM. Además, para reducir el número de publicaciones científicas y poder acceder a la información más relevante para la búsqueda, se excluyeron aquellos EC realizados en embarazadas, en grupos intervenidos quirúrgicamente, los que incluían un solo sexo o con otras patologías que no fueran ECV o DM2 y a aquellos EC cuya intervención no era la indicada para evaluar los efectos probióticos, a los que no se pudo acceder al texto completo o que no aportaban información relevante o que esta fuese ambigua.

Finalmente, la calidad de los EC recuperados con la búsqueda descrita anteriormente se evaluó de acuerdo a la guía “The Consolidated Standards of Reporting Trials” (CONSORT) (35), que consta de 25 ítems, que pueden ser evaluados con “0” si no cumplen con el ítem, “1” si cumplen con el ítem, “X” en el caso de que no sea pertinente, y para ítems divididos en 2 subítems, “0.5” por cada uno. Además, las características principales de los estudios se recogieron en una tabla con la siguiente información: población de estudio, país donde se

realizó el EC, el nombre del primer investigador principal, la duración de la intervención, el diseño con el que se llevó a cabo y los principales hallazgos.



4. RESULTADOS

4.1. Inclusión de los estudios.

Con las ecuaciones de búsqueda expuestas anteriormente se recuperaron 160 artículos científicos: 23 en MEDLINE (14 %), 22 en EMBASE (14 %), 73 en Cochrane Library (46 %) y 42 en Web Of Science (26 %). De todos ellos, 45 se detectaron como duplicados, quedando, por tanto, unos 115 artículos que se sometieron a cribado, descartando aquellos que no eran ensayos clínicos y a los que no se pudo acceder el texto completo, dando lugar a 60 artículos científicos excluidos. De esta forma, se sometieron a evaluación un total de 55 artículos, de los cuales 13 se incluyeron teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión descritos anteriormente (**Figura 2**).

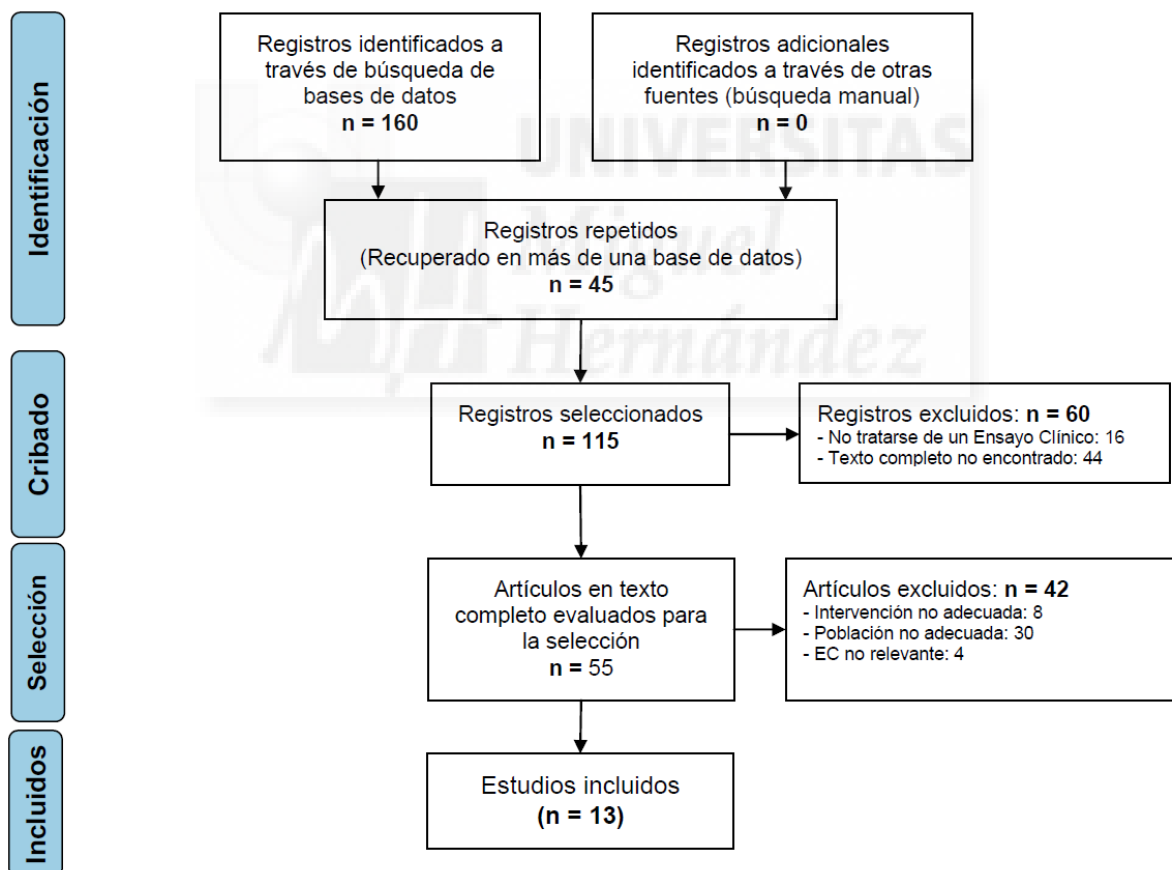


Figura 2. Flujograma: Identificación y selección de los artículos científicos realizada conforme a la Declaración PRISMA (36)

4.2. Descripción de los 13 artículos incluidos.

Las características principales de los estudios se pueden observar en la **Tabla 4**.

La evaluación de calidad de los artículos seleccionados realizada de acuerdo a la guía CONSORT se pueden observar en la **Tabla 5**, y la puntuación en porcentaje osciló entre un 50% y un 86% sobre 25 ítems con una media del 71%.

La procedencia de los estudios no fue variada, prevaleciendo los EC realizados en Irán (38%) (37, 42, 44, 46, 49). En menor proporción se llevaron a cabo en Brasil (38), España (41), Austria (39), Estonia (40), Australia (41), Japón (45, 47) y Finlandia (48). Los años de publicación variaron entre los años 2013 y 2019, predominando los estudios realizados en 2018 (31%). Todos los EC tuvieron un diseño aleatorizado y controlado con placebo que tuvieron como objetivo valorar los efectos de la intervención probiótica o simbiótica en los parámetros típicamente asociados al SM. Solo uno de ellos fue un ensayo multicéntrico (48). Además, todos los estudios se hicieron con un ciego doble (37, 40-43, 45-49) excepto uno, que se realizó con ciego triple (44) y dos que no especificaron el ciego (38, 39).

Tabla 4. Principales características de los 13 estudios incluidos.

Autor (año)	Población	País	Periodo	Diseño	Intervención	Principales hallazgos
Kassaian (2018) (37)	– n=85 pacientes prediabéticos (n=22 en grupo probiótico, n=26 simbiótico y n=33 placebo) – RE: 46-60 años – ME: 52 años	Irán	24 semanas	Ensayo Clínico (EC) aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, 3 brazos con grupos paralelos.	– Grupo probiótico: 6g/d de <i>L. acidophilus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. lactis</i> y <i>Bifidobacter longum</i> ($1,5 \times 10^9$ UFC cada uno) – Grupo simbiótico: intervención grupo probiótico + inulina – Grupo placebo: 6g/d de maltodextrina	En pacientes con prediabetes el uso de probióticos y simbióticos tiene un potencial beneficio en el manejo del SM.
Bernini (2015) (38)	– n=51 pacientes con SM (n=25 en grupo control, n=26 grupo probiótico) – RE: 18-60 años* – ME: no consta	Brasil	6-7 semanas (45 días)	EC aleatorizado, comparado con placebo	– Grupo probiótico: ingestión de 80 ml diarios de leche fermentada con $3,4 \times 10^{10}$ UFC of <i>B. lactis</i> HN019 – Grupo placebo: 80 ml diarios de leche convencional	En pacientes con SM, el consumo de <i>B. lactis</i> tiene efectos positivos sobre el IMC, perfil lipídico y niveles de citoquinas.
Tripolt (2015) (39)	– n=28 pacientes con SM (n=13 en el grupo probiótico, n=15 terapia convencional) – RE: 40-64 años. – ME: 53 años.	Austria	12 semanas	EC prospectivo, aleatorizado, controlado.	– Grupo probiótico: 65 ml, 3 veces/día, de bebida láctea suplementada con <i>L. Casei Shirota</i> (10^8 /ml) – Grupo control: 65 ml, 3 veces/día, de bebida láctea convencional	No se demostró ningún efecto de la suplementación de <i>L. Casei Shirota</i> en la formación de N-Óxido de Trimetilamina (TMAO) en pacientes con SM.
Khaider K. (2013) (40)	– n=36 pacientes con SM (n=25 en grupo queso probiótico, n=11 queso control) – RE: 39-63 años – ME: 52 años	Estonia	3 semanas	EC paralelo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, 2 brazos.	– Grupo probiótico: 50 g/día de queso elaborado con leche enriquecida con $1,5 \times 10^{11}$ CFU/g de <i>L. plantarum</i> TENSIA + DH – Grupo control: 50 g/día de queso control + DH	En pacientes con SM, una DH complementada con queso probiótico puede ayudar a reducir el IMC y el riesgo de SM.
Tenorio-Jiménez (2019) (41)	– n=53 pacientes con SM (n=28 grupo 1, n=25 grupo 2) – RE: no consta – ME: no consta	España	12 semanas	EC aleatorizado, doble ciego, cruzado, controlado con placebo, unicéntrico.	1 cápsula al día con <i>L. reuteri</i> V3401 (5×10^9 UFC) o placebo, cruzado con periodo de lavado acompañado de DH	En pacientes con SM la suplementación con <i>L. reuteri</i> V3401 + DH mejora la disbiosis y disminuye el estado inflamatorio.

(Continuación Tabla 4)

Rezazadeh (2018) (42)	<ul style="list-style-type: none"> - n=44 pacientes con SM (n=22 en cada grupo) - RE: 36-51 años - ME: 44 años 	Irán	8 semanas	EC aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, unicéntrico.	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo probiótico: 300 g/d de yogurt enriquecido con <i>L. acidophilus</i> La5 (6.45×10^6 UFC/g) y <i>B. lactis</i> Bb12 (4.94×10^6 UFC/g) - Grupo control: 300 g/d del mismo yogurt pero sin enriquecer. 	El consumo diario de yogurt enriquecido mejora los niveles de glucosa en ayunas y sVCAM-1 en pacientes con SM.
Ivey (2015) (43)	<ul style="list-style-type: none"> - n=156 pacientes con sobrepeso (divididos en 4 grupos de n= 40, 37, 39 y 40) - RE: 59-75 años - ME: 67 años 	Australia	6 semanas	EC aleatorizado, controlado, paralelo, doble ciego, factorial, unicéntrico.	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo A: Yogur probiótico + cápsulas probiótico - Grupo B: Yogur probiótico + cápsulas placebo - Grupo C: Leche control + cápsulas probiótico - Grupo D: Leche control + cápsulas placebo <p>Probióticos empleados: <i>L. acidophilus</i> La5 y <i>B. lactis</i> Bb12. (3.0×10^9 UFC/d.)</p>	En individuos con sobrepeso e hipertensión la toma de las cepas probióticas <i>L. acidophilus</i> y <i>B. lactis</i> no mejora la tensión arterial.
Rabiei (2018) (44)	<ul style="list-style-type: none"> - n=40 pacientes con SM (n=20 para cada grupo) - RE: 55-62 años - ME: 59 años 	Irán	12 semanas	EC aleatorizado, triple ciego, paralelo, unicéntrico.	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo simbiótico: 2 cápsulas/día de 250 mg con <i>L. casei</i>, <i>L. rhamnosus</i>, <i>S. thermophilus</i>, <i>B. breve</i>, <i>L. acidophilus</i>, <i>B. longum</i>, <i>L. bulgaricus</i> + 125 mg de FOS+ estearato de magnesio + DH (2×10^8 UFC para cada bacteria). - Grupo control: 2 caps./d de 250 mg de placebo + DH. 	En pacientes con SM la suplementación simbiótica acompañada de una DH mejora el IMC, los niveles de glucosa en ayunas y la resistencia a la insulina en comparación con la dieta sin suplementación simbiótica.
Higashikawa (2016) (45)	<ul style="list-style-type: none"> - n=62 pacientes sanos con sobrepeso (n=20 en grupo placebo, n=21 probiótico vivo, n=21 probiótico muerto) - RE: 40-66 años - ME: 54 años 	Japón	12 semanas	EC aleatorizado, paralelo, doble ciego, controlado con placebo, unicéntrico.	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo placebo: 1 cucharada/d de 7.5 ml de placebo - Grupo probiótico vivo: 1 cucharada/d de 10 ml con <i>P. pentosaceus</i> LP28 vivo (10^{11}CFU/d). - Grupo probiótico muerto: 1 cucharada/d de 7.5 ml con <i>P. pentosaceus</i> LP28 sometido a calor (10^{11}CFU/d) 	<i>P. pentosaceus</i> LP28 tratado con calor muestra un efecto antiobesidad, lo que sugiere que la cepa estudiada tiene cualidades preventivas para el SM en individuos sanos con sobrepeso.

(Continuación Tabla 4)

Farrokhian (2017) (46)	<ul style="list-style-type: none"> - n=60 pacientes obesos o con sobrepeso y enfermedad coronaria (n=30 para cada grupo) - RE : 52-76 años - ME: 64 años 	Irán	12 semanas	EC aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, unicéntrico.	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo simbiótico: cápsulas con <i>L. acidophilus</i> T16, <i>L. casei</i> T2 y <i>B. bifidum</i> T1 (2×10^9 CFU/g cada cepa) + 800 mg inulina - Grupo placebo: cápsulas placebo 	La suplementación simbiótica otorga un potencial terapéutico en pacientes con sobrepeso y diabetes y en el control de enfermedades coronarias.
Nishiyama (2018) (47)	<ul style="list-style-type: none"> - n=76 pacientes con Hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia (n=39 grupo placebo, n=37 grupo yogurt probiótico) - RE : 20-66 años - ME: 42 años 	Japón	8 semanas	EC aleatorizado, doble ciego, controlado, unicéntrico.	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo yogurt probiótico: 80 g yogurt/d de yogurt convencional + 2 cepas adicionales (<i>Lc. lactis</i> 11/19-B1 y <i>B. lactis</i> BB-12) - Grupo placebo: 80 g yogurt/d de yogurt control 	Las cepas estudiadas pueden actuar reduciendo el colesterol LDL en suero en pacientes con hipercolesterolemia
Stenman (2016) (48)	<ul style="list-style-type: none"> - n=134 pacientes con sobrepeso u obesidad (n=36 en G1, n=24 en G2, n=36 en G3 y n=37 en G4) - RE : 38-62 años - ME: 49 años 	Finlandia	26 semanas	EC aleatorizado, paralelo, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico.	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo 1: Placebo, 12 g/d de celulosa microcristalina - Grupo 2: <i>B. lactis</i> 420™ (B430), 10^{10} UFC/d en 12 g de celulosa microcristalina. - Grupo 3: 12 g/d fibra dietética LU. - Grupo 4: B430 (10^{11} UFC/d) en 12 g de LU 	En pacientes con sobrepeso/obesidad el probiótico B430, con o sin LU, puede reducir la masa grasa corporal, la circunferencia de la cintura y el peso corporal en comparación con placebo.
Eslamparast (2014) (49)	<ul style="list-style-type: none"> - n=38 pacientes con SM (n=19 para cada grupo) - RE : 35-57 - ME: 46 años 	Irán	28 semanas	EC aleatorizado, prospectivo, doble ciego, controlado con placebo, unicéntrico.	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo placebo: 2 cápsulas/d con 250 mg de maltodextrina + consejos nutricionales - Grupo simbiótico: 2 cápsulas/d con 2×10^8 UFC para cada cepa (<i>L. casei</i>, <i>L. rhamnosus</i>, <i>S. thermophilus</i>, <i>B. breve</i>, <i>L. acidophilus</i>, <i>B. longum</i> y <i>L. bulgaricus</i>) + 250 mg de FOS + estearato de magnesio + consejos nutricionales 	La suplementación simbiótica aumenta los efectos de la modificación del estilo de vida en el tratamiento del SM, parcialmente, a través de la atenuación de la resistencia a la insulina y los niveles séricos de lípidos.

RE: Rango de edad de los sujetos de estudio. * RE basado en criterios de inclusión. **ME:** Media de edad. **L.:** *Lactobacillus*. **Lc.:** *Lactococcus*. **B.:** *Bifidobacterium*. **S.:** *Streptococcus*. **P.:** *Pediococcus*. **SM:** Síndrome metabólico. **DH:** Dieta Hipocalórica. **EC:** Ensayo Clínico. **FOS:** fructooligosacárido. **LU:** Litesse® Ultra polydextrosa.

Tabla 5. Calidad de los artículos analizada con los 25 ítems de la guía CONSORT

Referencia	Puntuación de los 25 ítems																									Total	%
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25		
Kassaiian (37)	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	X	1	1	0	1	1	1	0	20	83
Jesus Bernini (38)	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	X	1	1	1	1	0	0	1	15	62.5
Tripolt (39)	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	X	0	1	0	1	1	0	1	12	50
Khaider K. (40)	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	20	80
Tenorio-Jiménez (41)	0.5	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0.5	1	1	0	1	1	0	1	0	1	1	1	1	19	76
Rezazadeh (42)	0.5	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	X	0	0	1	1	1	0	1	14,5	60
Ivey (43)	1	1	1	1	0	1	1	0.5	0	0	0	1	0	0.5	1	0	1	X	0	0	0	1	1	0	0	12	50
Rabiei (44)	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0.5	1	1	1	X	0	1	1	1	1	0	1	18,5	77
Higashikawa (45)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0.5	1	1	1	1	X	1	0	1	1	0	0	1	18,5	77
Farrokhian (46)	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	X	0	1	1	1	1	0	0	18	75
Nishiyama (47)	0.5	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	0	1	16,5	66
Stenman (48)	1	1	1	1	1	1	1	0.5	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	21,5	86
Eslamparast (49)	0.5	1	1	1	1	1	0	0.5	0	0	1	1	1	1	1	1	1	X	1	1	1	1	1	0	1	19,5	81

Calidad de los artículos analizada con los 25 ítems de la guía CONSORT (34). **Puntuación:** comprendida entre "0" y "1", o "X" en el caso de puntuaciones no pertinentes

La población de estudio fue sobretodo pacientes con SM (54%), seguido de pacientes con obesidad o sobrepeso (30%), pacientes con hiperglucemia (8%) y por último pacientes con hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia (8%) y las principales mediciones que se llevaron a cabo fueron medidas antropométricas (54%), presión arterial (PA) (46%), glucosa (77%), colesterol (77%), triglicéridos (TG) (54%), insulina (46%), Índice Homeostático de Resistencia a Insulina (HOMA-IR) (62%) y marcadores inflamatorios (69%).

En cuanto a la duración de los estudios seleccionados, el 62 % se realizaron durante 12 semanas o más (37, 39, 41, 44, 45, 46, 48, 49). Por otra parte, el tamaño muestral de los EC tuvo una media de 64 individuos. Excluyendo dos estudios que no especificaron este dato (38, 41), la media de edad de la población de estudio fue de 53 años.

Los probióticos usados en las diferentes intervenciones fueron bacterias gram-positivas de los géneros *Lactobacillus* (L.), *Bifidobacterium* (B.), *Streptococcus* (S.) y *Pediococcus* (P.). Seis estudios se centraron en un solo género de bacterias: tres de ellos estudiaron el género *Lactobacillus*, más concretamente las cepas *L. casei* Shirota (39), *L. plantarum* TENSIA (40) y *L. reuteri* V3401 (41); dos la bacteria *Bifidobacterium*, en particular la cepas *B. lactis* HN019 (38) y *B. lactis* 420 (48) y uno la bacteria *Pediococcus*, específicamente la cepa *P. pentosaceus* LP28 (45). El resto de las intervenciones fueron asociaciones de los siguientes géneros: *L. acidophilus*, *B. bifidum*, *B. lactis* y *B. longum* (37); *L. acidophilus* La5 y *B. lactis* Bb12 (42, 43); *L. acidophilus* T16, *L. casei* T2 y *B. bifidum* T1 (46); *Lactococcus* (Lc.) *lactis* y *B. lactis* (47); *L. casei*, *L. rhamnosus*, *S. thermophilus*, *B. breve*, *L. acidophilus*, *B. longum* y *L. bulgaricus* (44, 49). Además, en algunos estudios también se combinó la intervención probiótica con prebióticos como fructooligosacárido (FOS) (44, 49) e inulina (37, 46) y otros la acompañaron con estearato de magnesio (44, 49) o fibra dietética (48).

4.3. Género *Lactobacillus*

En relación al género *Lactobacillus*, Khaider K. et al. (40) estudiaron los efectos del queso enriquecido con *L. plantarum* TENSIA en sujetos sometidos a

una Dieta Hipocalórica (DH), siendo más notable la reducción de peso y triglicéridos (TG) en el grupo probiótico que en el grupo control. Además, en el análisis del subgrupo realizado en pacientes colonizados con *L. plantarum* TENSIA, es decir, aquellos cuyas muestras fecales tras la intervención probiótica mostraron la presencia de *L. plantarum* TENSIA (64% de los pacientes del grupo probiótico) se pudo relacionar este probiótico con la reducción de la presión arterial (PA) sistólica y diastólica. Por otra parte, Tenorio-Jiménez et al. (41) no observaron estos efectos con la cepa *L. reuteri* V3401, ya que solo obtuvieron una reducción de los marcadores inflamatorios como la molécula 1 de adhesión de células vasculares (sVCAM-1) e interleucina-6 (IL-6) sin encontrar diferencias en los niveles de glucosa, insulina, HOMA-IR, lípidos, TG o en los marcadores antropométricos. Por último, J. Tripolt et al. (39) no encontraron ninguna diferencia significativa en la bebida láctea suplementada con *L. Casei* Shirota en los niveles de N-Óxido de trimetilamina (TMAO), HOMA-IR, proteína C-reactiva (Hs-CRP), sVCAM-1 ni en la Molécula de adhesión intercelular-1 (sICAM-1).

4.4. Género *Bifidobacterium*

En el caso de los probióticos del género *Bifidobacterium*, Benirini et al. (38) estudiaron una leche fermentada con *B. lactis* HN019 y observaron una reducción del índice de Masa Corporal (IMC), colesterol total (TC), lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y marcadores inflamatorios como Factor de Necrosis Tumoral-alfa (TNF-alfa) e IL-6, pero no encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de PA, insulina, lipoproteínas de alta densidad (HDLc), TG ni en el HOMA-IR. Igualmente, K. Stenman et al. (48) estudiaron el efecto de *B. lactis* 420, con o sin fibra dietética *Litesse® Ultra polydextrose* (LU) y también observaron un descenso en el IMC al igual que Bernini et al. (38), pero también encontraron reducciones en la ingesta calórica y la circunferencia de la cintura por parte de *B. lactis* con o sin LU. Se observó también una tendencia a reducir los niveles de Hs-CRP pero no fue significativa. No encontraron efectos sobre TNF-alfa, IL-6, sVCAM-1, glucosa, TC, insulina o HOMA-IR. Por último, Nishiyama et al. (47) estudiaron las cepas

B. lactis BB-12 junto con *Lc. lactis* 11/19-B1 observándose cambios en el LDLc, que fueron más significativos en individuos con hipercolesterolemia, pero no observaron ningún cambio en TC, HDL o glucosa.

4.5. Género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en asociación

Con respecto a la asociación de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, Nazila Kassaian et al. (37) estudiaron la combinación de *L. acidophilus*, *B. bifidum*, *B. lactis* y *B. longum*, con o sin inulina, y observaron un descenso en la prevalencia de HDLc bajo y tendencias para la reducción de glucosa, PA, TG y medidas antropométricas, pero no fueron estadísticamente significativos. Sin embargo, el estudio de Rezazadeh et al. (41) estudiaron las cepas *L. acidophilus* La5 y *B. lactis* Bb12 y sí que encontraron reducciones significativas en los niveles de glucosa. Además también obtuvieron reducciones significativas en los niveles de sVCAM-1 y observaron una tendencia a reducir los niveles de insulina y HOMA-IR, aunque no fueron significativos. En contraposición, Ivey et al. (43) realizando la misma intervención que la anterior, no obtuvieron ningún efecto beneficioso sobre el TC, TG o en la PA. Por último, Farrokhian et al. (46) estudiaron la combinación de *L. acidophilus* T16, *L. casei* T2 y *B. bifidum* T1 con inulina, hallando descensos significativos de Hs-CRP y un aumento en los niveles de Óxido Nítrico (NO). Además se observó una tendencia a reducir la PA.

4.6. Género *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus* en asociación

La misma asociación de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus* se estudió en dos ensayos clínicos. Samira Rabiei et al. (44) valoraron los efectos de *L. casei*, *L. rhamnosus*, *S. thermophilus*, *B. breve*, *L. acidophilus*, *B. longum*, *L. bulgaricus* junto con FOS y estearato de magnesio y observaron reducciones significativas del IMC, peso corporal, glucosa en ayunas, insulina, HOMA-IR y GLP-1 en el grupo simbiótico en comparación con el placebo, pero no encontraron diferencias inter-grupo respecto a TC, TG, Hs-CRP e IL-6. Por su parte, Eslamparast et. al (49) realizaron la misma intervención, pero con una

dosis distinta de FOS, y tuvieron los mismos resultados en cuanto a glucosa en ayunas y HOMA-IR, y además disminuyeron los niveles de TG, TC e insulina y aumentaron los de HDLc.

4.7. Género *Pediococcus*

En cuanto al género *Pediococcus*, F. Higashikawa et al. (45) estudiaron, durante 12 semanas, el efecto de *P. pentosaceus* LP28 en adultos con sobrepeso y observaron un descuento significativo del IMC, grasa corporal y circunferencia de la cintura. Por otra parte no hubo modificaciones en los niveles de glucosa, insulina, TC, TG aunque se vieron tendencias a disminuir los niveles de TNF-alfa.



5. DISCUSIÓN

Durante la revisión de los artículos ha sido destacable la heterogeneidad de las intervenciones, debido a la amplia gama de cepas utilizadas, dosificación, su combinación y asociación con prebióticos, y la falta de homogeneidad en las variables medidas en cada EC, lo que supone un reto para llegar a unas conclusiones claras. Sin embargo, es destacable que 11 de los 13 artículos incluidos en la revisión reportaron efectos beneficiosos derivados del uso de probióticos.

Es notable mencionar la procedencia de los estudios, ya que la mayoría procedieron de Irán, lo cual podría deberse a las tradiciones alimentarias de la zona geográfica, pudiendo destacar que los productos lecheros son uno de los alimentos de mayor consumo (50) y el hecho de que Imperio Persa en su momento formara parte de la evolución de la medicina antigua, dejando una huella cultural en pro de la investigación médica (51). En cuanto a la calidad de los estudios evaluada de acuerdo a la guía CONSORT, se obtuvo un 71% de media, por lo tanto, la metodológica es aceptable.

Por otro lado, cabe destacar que solo el 62% de los estudios se llevaron a cabo durante 12 semanas o más, lo que podría interferir en las conclusiones que se pueden extraer. Hasta el momento, no hay estudios con resultados que avalen la duración de las intervenciones, sin embargo, existen hallazgos en los que una mayor duración de las intervenciones proporcionan mejores resultados. De acuerdo con esta idea, Nikbakht et al. (52) pudo comprobar que aquellos estudios con probióticos de una duración de 8 semanas o superior reportaron mejores resultados que aquellos con una duración inferior a 8 semanas en la reducción de glucosa en ayunas, lo que concuerda con los datos reportados por Rabiei et al. (44) ya que obtuvo resultados estadísticamente significativos entre las semanas 7-12 en comparación con las semanas 1-6 en relación a la reducción de peso e IMC. Sin embargo, los resultados de Khaider K. et al. (40) notificaron un descenso en el peso y los niveles de TG con 3 semanas de intervención, posiblemente debido al acompañamiento de la intervención con una Dieta Hipocalórica (DH).

Parece consistente la relación positiva entre la intervención con probióticos y DH sobre las medidas antropométricas, glucemia, perfil lipídico, estado proinflamatorio y la insulina ya que en los 4 estudios que acompañaron la intervención con una DH notificaron efectos sinérgicos derivados del uso de probióticos: Khaider K. et al. (40) notificaron un efecto sinérgico en relación a la reducción del IMC; Eslamparast et al. (49) en relación a la glucemia, HOMA-IR y perfil lipídico, Samira Rabiei et al. (44) respecto a las medidas antropométricas, glucemia y HOMA-IR y Tenorio-Jiménez et al. (41) solo lo notificaron para los marcadores inflamatorios como la molécula 1 de adhesión de células vasculares (sVCAM-1) e interleucina-6 (IL-6) sin afectar a las medidas antropométricas, glucemia o perfil lipídico. Por consiguiente se podría proponer que *L. plantarum* TENSIA (40) y la combinación de *L. casei*, *L. rhamnosus*, *S. thermophilus*, *B. breve*, *L. acidophilus*, *B. longum*, *L. bulgaricus* junto con FOS y estearato de magnesio (44, 49) potencian los efectos de la DH, y de forma menos significativa, *L. reuteri* (44). Conociendo que la DH es una de las medidas higiénico-dietéticas de primera línea en el tratamiento del SM, podría resultar de ayuda la intervención con probióticos para evitar o retrasar el uso de medidas farmacológicas, con el consiguiente impacto económico.

En cuanto a la regulación del estado glucémico, la combinación de las cepas *L. acidophilus* La5 y *B. lactis* Bb12 (42) y *L. casei*, *L. rhamnosus*, *S. thermophilus*, *B. breve*, *L. acidophilus*, *B. longum* y *L. bulgaricus* junto con FOS y DH (44, 49) tuvieron efecto en la reducción de los niveles de glucosa. Además, ambas combinaciones tuvieron un efecto beneficioso o se observó una tendencia a mejorar los niveles de insulina y del HOMA-IR. Otros autores también han obtenido resultados similares, como por ejemplo el trabajo realizado por Hsieh et al. (53), que también notificaron una reducción de los niveles de glucosa tras la intervención con las cepas *L. salivarius* AP-32 y *L. reuteri* GL-104, e incluso advirtieron una reducción de la expresión de receptores de monosacáridos. Teniendo en cuenta el papel de la insulinoresistencia en el SM, los probióticos podrían representar una

herramienta útil como coadyuvante de las medidas higiénico-dietéticas enfocadas a la normalización del estado glucémico y prevención de la DM2.

Otro parámetro bioquímico de interés son los niveles séricos de lípidos: la intervención con *B. lactis* HN019 (38) o *B. lactis* BB-12 junto con *Lc. lactis* 11/19-B1 (47) o la combinación de *L. casei*, *L. rhamnosus*, *S. thermophilus*, *B. breve*, *L. acidophilus*, *B. longum* y *L. bulgaricus* junto con FOS y DH (49) redujo el colesterol total en sangre de forma significativa; y la intervención con *B. Bifidum*, *B. lactis* y *B. longum* (37) aumentaron los niveles de HDLc. Aunque valorando el estudio realizado por Nishiyama et al. (47), podría esperarse ver este efecto solo en la población con alteraciones en los niveles de colesterol, ya que en la población con normocolesterol no se produjo ningún cambio. Asimismo, el efecto de los probióticos en los niveles de colesterol podría representar una nueva estrategia no farmacológica en pro de reducir los factores de riesgo cardiovascular. Además, otros autores como Aditi Khare et al. (54), Lim PS et al. (55) y Gadelha CJMU (56) extrajeron estas mismas conclusiones y pronosticaron un papel para los probióticos en el tratamiento de la dislipemia antes de llegar al escalón farmacológico.

En cuanto a la pérdida de peso corporal y la reducción del IMC resultaron útiles las intervenciones con las cepas probióticas *B. lactis* 420 (48), *B. lactis* HN019 (38), *P. pentosaceus* LP28 (45), *L. Plantarum* TENSIA acompañado de una DH (40) y la combinación de las cepas *L. casei*, *L. rhamnosus*, *S. thermophilus*, *B. breve*, *L. acidophilus*, *B. longum* y *L. bulgaricus* junto con FOS y DH (49). Estos hallazgos concuerdan con los resultados de otros autores como Crovesy L. et al. (57) ya que advirtieron este efecto con las cepas *L. plantarum* y *L. rhamnosus*.

Otra relación positiva derivada del uso de probióticos es su impacto en el estado proinflamatorio de los pacientes con SM. La intervención con *B. lactis* HN019 (38) disminuyó los niveles de TNF-alfa e IL-6; y los niveles de IL-6 y sVCAM-1 disminuyeron tras una intervención con *L. reuteri* V3401 junto con DH (41). Asimismo se observó una disminución de sVCAM-1 con la ingesta de *L. acidophilus* La5 en combinación con *B. lactis* Bb12 (42), y mientras que *B. lactis* 420 (48) mostró una tendencia a reducir los niveles de Hs-CRP, la

combinación de *L. acidophilus* T16, *L. casei* T2 y *B. bifidum* T1 junto con inulina (46) consiguió resultados significativos. Igualmente, este mecanismo de acción también se postula en el trabajo de Hegazy SK et al. (58), donde observaron la reducción de los niveles de TNF-alfa e IL-6 en pacientes con colitis ulcerosa tras una intervención con *L. delbruekii* y *L. fermentum*.

Limitaciones

En cuanto a las limitaciones de esta revisión exploratoria encontramos la duración de los EC incluidos, ya que podría resultar escasa, la variedad de la población de estudio (pacientes con SM, con obesidad o sobrepeso, con hiperglucemia o con trastornos en el perfil lipídico) así como su tamaño muestral (n varió entre 28 y 134 pacientes) y por último, no haber podido recuperar el texto completo en todas las publicaciones identificadas.



6. CONCLUSIÓN

Teniendo en cuenta los resultados de la presente revisión exploratoria se puede inferir que el uso de probióticos en el Síndrome Metabólico tiene un impacto positivo a diferentes niveles: glucemia, peso corporal, IMC, insulina, colesterol, triglicéridos y marcadores inflamatorios. Además, ayudan a potenciar los resultados positivos de las medidas higiénico-dietéticas, en especial, de la dieta hipocalórica. Por lo tanto, el uso de tratamientos farmacológicos podría reducirse, mejorando el gasto farmacéutico.

Se necesitan más investigaciones para dilucidar cuales probióticos son los más beneficiosos para tratar o prevenir los signos relacionados con el Síndrome Metabólico, así como definir para cada cepa los beneficios terapéuticos que se puedan esperar, ya que los resultados difieren de una cepa a otra debido a la variedad de mecanismos de acción. Aún así, podemos extraer de la presente trabajo algunas especies que podrían ser de interés: *L. acidophilus*, *Lc. lactis*, *B. lactis*, *L. casei*, *B. bifidum*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*, *S. thermophilus*, *B. breve*, *B. longum*, *L. bulgaricus*, *P. pentosaceus* y *L. plantarum*. De todos ellos, *B. lactis* podría ser un candidato para ser incluido como tratamiento a nivel de la dislipemia, del estado proinflamatorio, la reducción de peso e IMC, y junto con *L. acidophilus*, del estado glucémico.

7. ABREVIATURAS

- *Bifidobacterium* (**B.**)
- Colesterol total (**TC**)
- Diabetes mellitus tipo 2 (**DM2**)
- Dieta Hipocalórica (**DH**)
- Enfermedades cardiovasculares (**ECV**)
- Factor de Necrosis Tumoral-alfa (**TNF-alfa**)
- Fructooligosacárido (**FOS**)
- Índice Homeostático de Resistencia a Insulina (**HOMA-IR**)
- Índice de Masa Corporal (**IMC**)
- Interleucina-6 (**IL-6**)
- *Lactobacillus* (**L.**)
- *Lactococcus* (**Lc.**)
- Lipoproteínas de alta densidad (**HDLc**)
- Lipoproteínas de baja densidad (**LDLc**)
- *Litesse® Ultra polydextrose* (**LU**)
- Molécula 1 de adhesión de células vasculares (**sVCAM-1**)
- *Pediococcus* (**P.**)
- Presión Arterial (**PA**)
- Proteína C-reactiva (**Hs-CRP**)
- Síndrome metabólico (**SM**)
- *Streptococcus* (**S.**)
- *The Consolidated Standards of Reporting Trials* (**CONSORT**)
- Triglicéridos (**TG**)

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Zimmet P, MM Alberti KG, Serrano Ríos M. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. *Rev Esp Cardiol.* 1 de diciembre de 2005;58(12):1371-6. DOI: 10.1016/S0300-8932(05)74065-3
2. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 20 de octubre de 2009;120(16):1640-5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
3. Martínez Hernández J, Escalada San Martín FJ. Síndrome metabólico. Madrid: IM&C; 2016.
4. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2017: Demografía y Situación de Salud [Internet]. 2020. [citado abril 2020]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/nfAnualSNS2017/1_CAP_17.pdf
5. Fernández-Bergés D, Cabrera de León A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M, et al. Síndrome metabólico en España: prevalencia y riesgo coronario asociado a la definición armonizada y a la propuesta por la OMS. Estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol.* 1 de marzo de 2012;65(3):241-8. DOI: 10.1016/j.recesp.2011.10.015
6. Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, et al. European cardiovascular disease statistics. Vol. 2008, Eur Heart Network. 2008.
7. González-Chávez A, Gómez-Miranda JE, Elizondo-Argueta S, Rangel-Mejía M del P, Sánchez-Zúñiga M de J. Guía de práctica clínica de síndrome metabólico. *ALAD.* 22 de noviembre de 2019;9(4):2605.
8. Quigley EMM. Gut Bacteria in Health and Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* septiembre de 2013;9(9):560-9.
9. Guamer F. Role of intestinal flora in health and disease. *Nutr Hosp.* mayo de 2007;22 Suppl 2:14-9.
10. Naseer MI, Bibi F, Alqahtani MH, Chaudhary AG, Azhar EI, Kamal MA, et al. Role of gut microbiota in obesity, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* marzo de 2014;13(2):305-11. DOI: 10.2174/18715273113126660147
11. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 21 de diciembre de 2006;444(7122):1027-31. DOI: 10.1038/nature05414

12. Fleissner C, Huebel N, Abdelbary M, Loh G, Klaus S, Blaut M. Absence of intestinal microbiota does not protect mice from diet-induced obesity. *The British journal of nutrition*. 1 de mayo de 2010;104:919-29. DOI: 10.1017/S0007114510001303
13. Chakraborti CK. New-found link between microbiota and obesity. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 15 de noviembre de 2015;6(4):110-9. DOI: 10.4291/wjgp.v6.i4.110
14. Tilg H. Obesity, Metabolic Syndrome, and Microbiota: Multiple Interactions. *Journal of Clinical Gastroenterology*. septiembre de 2010;44:S16. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181dd8b64
15. Zupancic ML, Cantarel BL, Liu Z, Drabek EF, Ryan KA, Cirimotich S, et al. Analysis of the Gut Microbiota in the Old Order Amish and Its Relation to the Metabolic Syndrome. *PLoS One* [Internet]. 15 de agosto de 2012 [citado mayo 2020];7(8). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3419686/>
16. Dabke K, Hendrick G, Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 01 de 2019;129(10):4050-7. DOI: 10.1172/JCI129194
17. Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología: Probióticos y prebióticos [Internet]. *Worldgastroenterology.org*. 2020 [cited May 2020]. Disponible en: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-spanish-2017.pdf>
18. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr*. 1 de agosto de 2011;6(3):209-40. DOI: 10.1007/s12263-011-0229-7
19. Cross ML. Microbes versus microbes: immune signals generated by probiotic lactobacilli and their role in protection against microbial pathogens. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2002;34(4):245-53. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2002.tb00632.x
20. Mangell P, Nejdfors P, Wang M, Ahrné S, Weström B, Thorlacius H, et al. *Lactobacillus plantarum* 299v inhibits *Escherichia coli*-induced intestinal permeability. *Dig Dis Sci*. marzo de 2002;47(3):511-6. DOI: 10.1023/a:1017947531536
21. Gusils C, Cuzzo S, Sesma F, González S. Examination of adhesive determinants in three species of *Lactobacillus* isolated from chicken. *Can J Microbiol*. enero de 2002;48(1):34-42. DOI: 10.1139/w01-122
22. Ianiro G, Rizzatti G, Plomer M, Lopetuso L, Scaldaferri F, Franceschi F, et al. *Bacillus clausii* for the Treatment of Acute Diarrhea in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 12 de agosto de 2018;10(8). DOI: 10.3390/nu10081074
23. Agamennone V, Krul CAM, Rijkers G, Kort R. A practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea in The Netherlands. *BMC Gastroenterol*. 6 de agosto de 2018;18(1):103. DOI: 10.1186/s12876-018-0831-x

24. do Carmo MS, Santos CID, Araújo MC, Girón JA, Fernandes ES, Monteiro-Neto V. Probiotics, mechanisms of action, and clinical perspectives for diarrhea management in children. *Food Funct.* 17 de octubre de 2018;9(10):5074-95. DOI: 10.1039/c8fo00376a
25. Aiba Y, Suzuki N, Kabir A, Takagi A, Koga Y. Lactic acid-mediated suppression of *Helicobacter pylori* by the oral administration of *Lactobacillus salivarius* as a probiotic in a gnotobiotic murine model. *American Journal of Gastroenterology.* noviembre de 1998;93(11):2097-101. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1998.00600.x
26. Collins SM, Bercik P. The Relationship Between Intestinal Microbiota and the Central Nervous System in Normal Gastrointestinal Function and Disease. *Gastroenterology.* mayo de 2009;136(6):2003-14. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.01.075
27. Misra S, Mohanty D. Psychobiotics: A new approach for treating mental illness? *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(8):1230-6. DOI: 10.1080/10408398.2017.1399860
28. Vlainić J, Šuran J, Vlainić T, Vukorep AL. Probiotics as an Adjuvant Therapy in Major Depressive Disorder. *Curr Neuropharmacol.* noviembre de 2016;14(8):952-8. DOI: 10.2174/1570159X14666160526120928
29. Santos SF, de Oliveira HL, Yamada ES, Neves BC, Pereira A. The Gut and Parkinson's Disease-A Bidirectional Pathway. *Front Neurol.* 2019;10:574. DOI: 10.3389/fneur.2019.00574
30. Vojvodic A, Peric-Hajzler Z, Matovic D, Vojvodic P, Vlaskovic-Jovicevic T, Sijan G, et al. Gut Microbiota and the Alteration of Immune Balance in Skin Diseases: From Nutraceuticals to Fecal Transplantation. *Open Access Maced J Med Sci.* 30 de septiembre de 2019;7(18):3034-8. DOI: 10.3889/oamjms.2019.827
31. Wang HT, Anvari S, Anagnostou K. The Role of Probiotics in Preventing Allergic Disease. *Children (Basel).* 5 de febrero de 2019;6(2). DOI: 10.3390/children6020024
32. Chen H-T, Huang H-L, Li Y-Q, Xu H-M, Zhou Y-J. Therapeutic advances in non-alcoholic fatty liver disease: A microbiota-centered view. *World J Gastroenterol.* 28 de abril de 2020;26(16):1901-11. DOI: 10.3748/wjg.v26.i16.1901
33. Weir V, Reddy KR. Nonpharmacologic Management of Hepatic Encephalopathy: An Update. *Clin Liver Dis.* mayo de 2020;24(2):243-61. DOI: 10.1016/j.cld.2020.01.003
34. DeCS - Descriptores en Ciencias de la Salud [Internet]. [citado en mayo de 2020]. Disponible en: <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>
35. Eldridge SM, Chan CL, Campbell MJ, Bond CM, Hopewell S, Thabane L, et al. CONSORT 2010 statement: extension to randomised pilot and feasibility trials. *BMJ* [Internet]. 24 de octubre de 2016 [citado mayo 2020];355. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/355/bmj.i5239>
36. Urrútia G, Bonfill X. PRISMA declaration: a proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. *Med Clin (Barc).* 9 de octubre de 2010;135(11):507-11. DOI: 10.1016/j.medcli.2010.01.015

37. Kassaian N, Feizi A, Aminorroaya A, Amini M. Probiotic and synbiotic supplementation could improve metabolic syndrome in prediabetic adults: A randomized controlled trial. *Diabetes Metab Syndr.* octubre de 2019;13(5):2991-6. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.07.016
38. Bernini LJ, Simão ANC, Alfieri DF, Lozovoy MAB, Mari NL, de Souza CHB, et al. Beneficial effects of *Bifidobacterium lactis* on lipid profile and cytokines in patients with metabolic syndrome: A randomized trial. *Effects of probiotics on metabolic syndrome. Nutrition.* junio de 2016;32(6):716-9. DOI: 10.1016/j.nut.2015.11.001
39. Tripolt NJ, Leber B, Triebel A, Köfeler H, Stadlbauer V, Sourij H. Effect of *Lactobacillus casei* Shirota supplementation on trimethylamine-N-oxide levels in patients with metabolic syndrome: An open-label, randomized study. *Atherosclerosis.* septiembre de 2015;242(1):141-4. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.005
40. Khaider K Sharafetdinov, Plotnikova OA, Alexeeva RI, Sentsova TB, Songisepp E, Stsepetova J, et al. Hypocaloric diet supplemented with probiotic cheese improves body mass index and blood pressure indices of obese hypertensive patients--a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Nutr J.* 12 de octubre de 2013;12:138. DOI: 10.1186/1475-2891-12-138
41. Tenorio-Jiménez C, Martínez-Ramírez MJ, Del Castillo-Codes I, Arraiza-Irigoyen C, Tercero-Lozano M, Camacho J, et al. *Lactobacillus reuteri* V3401 Reduces Inflammatory Biomarkers and Modifies the Gastrointestinal Microbiome in Adults with Metabolic Syndrome: The PROSIR Study. *Nutrients.* 31 de julio de 2019;11(8). DOI: 10.3390/nu11081761
42. Rezazadeh L, Gargari BP, Jafarabadi MA, Alipour B. Effects of probiotic yogurt on glycemic indexes and endothelial dysfunction markers in patients with metabolic syndrome. *Nutrition.* 1 de junio de 2019;62:162-8. DOI: 10.1016/j.nut.2018.12.011
43. Ivey K, Hodgson J, Kerr DA, Thompson P, Stojceski B, Prince R. The effect of yoghurt and its probiotics on blood pressure and serum lipid profile; a randomised controlled trial. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases.* enero de 2015;25(1):46-51. DOI: 10.1016/j.numecd.2014.07.012
44. Rabiei S, Hedayati M, Rashidkhani B, Saadat N, Shakerhossini R. The Effects of Synbiotic Supplementation on Body Mass Index, Metabolic and Inflammatory Biomarkers, and Appetite in Patients with Metabolic Syndrome: A Triple-Blind Randomized Controlled Trial. *J Diet Suppl.* 2019;16(3):294-306. DOI: 10.1080/19390211.2018.1455788
45. Higashikawa F, Noda M, Awaya T, Danshiitsoodol N, Matoba Y, Kumagai T, et al. Antiobesity effect of *Pediococcus pentosaceus* LP28 on overweight subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Clin Nutr.* mayo de 2016;70(5):582-7. DOI: 10.1038/ejcn.2016.17
46. Farrokhian A, Raygan F, Soltani A, Tajabadi-Ebrahimi M, Sharifi Esfahani M, Karami AA, et al. The Effects of Synbiotic Supplementation on Carotid Intima-Media Thickness,

- Biomarkers of Inflammation, and Oxidative Stress in People with Overweight, Diabetes, and Coronary Heart Disease: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Probiotics & Antimicro Prot.* 1 de marzo de 2019;11(1):133-42. DOI: 10.1007/s12602-017-9343-1
47. Nishiyama K, Kobayashi T, Sato Y, Watanabe Y, Kikuchi R, Kanno R, et al. A Double-Blind Controlled Study to Evaluate the Effects of Yogurt Enriched with *Lactococcus lactis* 11/19-B1 and *Bifidobacterium lactis* on Serum Low-Density Lipoprotein Level and Antigen-Specific Interferon- γ Releasing Ability. *Nutrients.* 16 de noviembre de 2018;10(11). DOI: 10.3390/nu10111778
 48. Stenman LK, Lehtinen MJ, Meland N, Christensen JE, Yeung N, Saarinen MT, et al. Probiotic With or Without Fiber Controls Body Fat Mass, Associated With Serum Zonulin, in Overweight and Obese Adults—Randomized Controlled Trial. *EBioMedicine.* noviembre de 2016;13:190-200. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.10.036
 49. Eslamparast T, Zamani F, Hekmatdoost A, Sharafkhan M, Eghtesad S, Malekzadeh R, et al. Effects of synbiotic supplementation on insulin resistance in subjects with the metabolic syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *British Journal of Nutrition.* agosto de 2014;112(3):438-45. DOI: 10.1017/S0007114514000919
 50. Perfiles Nutricionales por Países: Irán resumen [Internet]. [citado mayo de 2020]. Disponible en: http://www.fao.org/ag/agn/nutrition/irn_es.stm
 51. Ciencia y tecnología en Irán. En: Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. 2020 [citado mayo de 2020]. Disponible en: https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Ciencia_y_tecnolog%C3%ADa_en_Ir%C3%A1n&oldid=125512182
 52. Nikbakht E, Khalesi S, Singh I, Williams LT, West NP, Colson N. Effect of probiotics and synbiotics on blood glucose: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Eur J Nutr.* febrero de 2018;57(1):95-106. DOI: 10.1007/s00394-016-1300-3
 53. Hsieh P-S, Ho H-H, Hsieh S-H, Kuo Y-W, Tseng H-Y, Kao H-F, et al. *Lactobacillus salivarius* AP-32 and *Lactobacillus reuteri* GL-104 decrease glycemic levels and attenuate diabetes-mediated liver and kidney injury in db/db mice. *BMJ Open Diabetes Res Care.* abril de 2020;8(1). DOI: 10.1136/bmjdr-2019-001028
 54. Khare A, Gaur S. Cholesterol-Lowering Effects of *Lactobacillus* Species. *Curr Microbiol.* 1 de abril de 2020;77(4):638-44. DOI: 10.1007/s00284-020-01903-w
 55. Lim PS, Loke CF, Ho YW, Hui Yin T. Cholesterol Homeostasis Associated with Probiotic Supplementation in vivo. *J Appl Microbiol.* 30 de abril de 2020. DOI: 10.1111/jam.14678
 56. Gadelha CJMU, Bezerra AN. Effects of probiotics on the lipid profile: systematic review. *J Vasc Bras.* 9 de agosto de 2019;18:e20180124. DOI: 10.1590/1677-5449.180124
 57. Crovesy L, Ostrowski M, Ferreira DMTP, Rosado EL, Soares-Mota M. Effect of *Lactobacillus* on body weight and body fat in overweight subjects: a systematic review of

randomized controlled clinical trials. *Int J Obes (Lond)*. 2017;41(11):1607-14. DOI: 10.1038/ijo.2017.161

58. Hegazy SK, El-Bedewy MM. Effect of probiotics on pro-inflammatory cytokines and NF-kappaB activation in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 7 de septiembre de 2010;16(33):4145-51. DOI: 10.3748/wjg.v16.i33.4145

