

Nutrición Clínica en Medicina

Revista científica dedicada a la revisión de temas relevantes en el área de la Nutrición Clínica y la Alimentación

Microbiota intestinal en pacientes con obesidad: relación con la nutrición y la inflamación

Role of the gut microbiota in the patient with obesity: relationships with nutrition and inflammation

Lourdes Chero-Sandoval, Amanda Cuevas-Sierra, Daniel de Luis y J. Alfredo Martínez

Efectos de la suplementación con curcuminoides y el ejercicio físico sobre manifestaciones del síndrome metabólico en mujeres: Una revisión sistemática con análisis secundario de interacciones

Effects of supplementation with curcuminoids and physical exercise on conditions derived from metabolic syndrome in women: A systematic review with a secondary analysis of interactions?

Angel Saez-Berlanga, Daniel Castillo, J. Alfredo Martínez y Javier Gene-Morales

Nuevo paradigma de la suplementación con la neurohormona melatonina sobre la conquista del equilibrio/homeostasis celular: potenciales mecanismos como suplemento alimenticio adyuvante en el paciente oncológico

New paradigm of supplementation with the neurohormone melatonin on the achievement of cellular equilibrium/homeostasis: potential mechanisms as an adjuvant dietary supplement in oncological patients

Diego Fernández-Lázaro, Marina Alonso-Martín, Evelina Garrosa y Ana M. Celorrio San Miguel

Explorando los recovecos del síndrome de *Dumping*: una revisión de las lagunas de conocimiento y oportunidades terapéuticas

Exploring the nooks and crannies of the Dumping Syndrome: a review of knowledge gaps and therapeutic opportunities

Beatriz González Aguilera y Mercedes Peinado Ruiz

www.nutricionclinicaenmedicina.com

VOLUMEN XVIII Nº 1 2024

VegenatHealthcare 
GRUPO NUTRISENS

[r e v i s i ó n]

Microbiota intestinal en pacientes con obesidad: relación con la nutrición y la inflamación

Role of the gut microbiota in the patient with obesity: relationships with nutrition and inflammation

Lourdes Chero-Sandoval^{1,2}, Amanda Cuevas-Sierra¹, Daniel de Luis² y J. Alfredo Martínez¹

¹Precision Nutrition and Cardiometabolic Health, IMDEA-Food Institute (Madrid Institute for Advanced Studies), Campus of International Excellence (CEI) UAM + CSIC, Madrid, España. ²Department of Endocrinology and Nutrition of the University Clinical Hospital, University of Valladolid, Valladolid, España

Palabras clave

Microbiota intestinal, obesidad, nutrición, inflamación, salud.

>>RESUMEN

La investigación de la influencia de la nutrición sobre la microbiota fecal, así como sus interacciones con la obesidad y la inflamación asociada al exceso de peso, han adquirido relevancia para prescribir una medicina de precisión. La composición de la microbiota se relaciona estrechamente con la dieta y el estilo de vida, afectando directa o indirectamente al metabolismo energético, la fisiología intestinal y la homeostasis del tejido adiposo, influyendo en la obesidad, la diabetes tipo 2, las enfermedades cardiovasculares, ciertos tipos de cánceres y los procesos inflamatorios concurrentes implicados. La comprensión de los mecanismos metagenómicos es crucial tanto para abordar desafíos clínicos y epidemiológicos, como para desarrollar estrategias terapéuticas personalizadas y políticas de salud con precisión en el eje nutrición-inflamación-obesidad desde las interacciones entre ellas y su posible papel modulador. El conocimiento de los procesos metagenómicos conduce a una comprensión más profunda del papel de la microbiota como causa o consecuencia de la obesidad, y la modificación de la composición de la microbiota, con el fin de optimizar la salud metabólica y reducir el riesgo de morbilidad, así como pormenorizar el tratamiento de enfermedades crónicas asociadas con la obesidad y la inflamación. Esta revisión se centra en abordar las relaciones de la microbiota intestinal con la nutrición, la obesidad y la inflamación para desarrollar vías efectivas de prevención y tratamiento de diversas enfermedades metabólicas crónicas.

Nutr Clin Med 2024; XVIII (1): 1-23

DOI: 10.7400/NCM.2024.18.1.5129

Correspondencia

Amanda Cuevas Sierra
Email: amanda.cuevas@alimentacion.imdea.org

Key words

Gut microbiota, obesity, nutrition, inflammation, health.

<<ABSTRACT

Research on the influence of nutrition on the fecal microbiota, as well as its interactions with obesity and inflammation associated with excess weight, has become relevant for prescribing precision medicine. Microbiota composition is closely related to diet and lifestyle, directly or indirectly affecting energy metabolism, gut physiology, and adipose tissue homeostasis, influencing obesity, type 2 diabetes, cardiovascular disease, certain types of cancers and concurrent inflammatory processes involved. Understanding metagenomic mechanisms is crucial both to address clinical and epidemiological challenges, and to develop personalized therapeutic strategies and health policies with precision in the nutrition-inflammation-obesity axis from the interactions between them and their possible modulatory role. Knowledge of metagenomic processes leads to a deeper understanding of the role of the microbiota as a cause or consequence of obesity, and modification of microbiota composition, to optimize metabolic health and reduce the risk of morbidity, as well as to detail the treatment of chronic diseases associated with obesity and inflammation. This review focuses on addressing the relationships of the gut microbiota with nutrition, obesity, and inflammation to develop effective pathways for the prevention and treatment of various chronic metabolic diseases.

Nutr Clin Med 2024; XVIII (1): 1-23

DOI: 10.7400/NCM.2024.18.1.5129

>>INTRODUCCIÓN

El interés en analizar la composición de la microbiota fecal (abundancia/diversidad) y su relación con la salud humana, particularmente en el contexto de la obesidad, enfermedades metabólicas relacionadas y la inflamación, es un empeño relativamente reciente¹⁻³. La microbiota intestinal, normalmente estable, desempeña diversas funciones, tanto sobre el metabolismo corporal como en la síntesis de vitaminas, además de actuar como barrera defensiva en la modulación del sistema inmunológico⁴. La dieta ejerce efectos metabólicos directos sobre la fisiología del huésped y, a su vez, influye en la composición de la microbiota fecal, así como en la transición de eubiosis a disbiosis cuyos efectos pueden ser beneficiosos o perjudiciales dependiendo de los alimentos consumidos. Por ejemplo, la dieta mediterránea, rica en fibra y ácidos grasos insaturados, se ha asociado con un menor riesgo de enfermedades cardiovasculares y síndrome metabólico, donde la microbiota fecal puede estar involucrada⁴⁻⁶. En contraste, el consumo de dietas occidentalizadas, bajas en fibra y altas en grasas saturadas y carbohidratos refinados, se ha relacionado con un mayor riesgo de adiposidad excesiva, eventos cardiovasculares y situaciones de disbiosis⁷⁻⁹. Además, ciertas situaciones de morbilidad como la enfermedad celíaca y la enfermedad de Crohn han demostrado res-

ponder a cambios dietéticos específicos, mediados por la composición de la microbiota gastrointestinal¹⁰⁻¹².

Cada vez hay más pruebas que respaldan el papel fundamental de la microbiota intestinal en la extracción de energía de los alimentos no digeridos y la síntesis de nutrientes esenciales, como ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y algunas vitaminas¹³. Además, los microorganismos gastrointestinales protegen contra patógenos al competir por recursos metabólicos o a través de otros mecanismos^{14,15}. Las alteraciones en esta composición, conocidas como “disbiosis intestinal”, se han relacionado con trastornos como la obesidad, la artritis autoinmune, la diabetes tipo 1 y la enfermedad inflamatoria intestinal¹⁶. En individuos obesos, se ha observado en algunos casos, pero no siempre, un aumento de Firmicutes y una disminución de Bacteroidetes, lo que resulta en una mayor relación Firmicutes/Bacteroidetes¹⁷. Además, una mayor diversidad de la microbiota intestinal se ha vinculado con un menor riesgo de obesidad y síndrome metabólico¹⁸. En todo caso, la investigación activa en este campo, las funciones de la diversidad y las abundancias microbianas junto con las influencias externas hacen que las conclusiones sean complejas y todavía incompletas, necesitando nuevas investigaciones.

TABLA I. CARACTERÍSTICAS POSITIVAS Y NEGATIVAS DE LA SITUACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN RELACIÓN CON LA SALUD HUMANA

Situación de la microbiota intestinal	Características positivas (eubiosis)	Características negativas (disbiosis)
<ul style="list-style-type: none"> • Composición diversa y equilibrada 	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor presencia de bacterias beneficiosas 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la diversidad microbiana
<ul style="list-style-type: none"> • Producción adecuada de AGCC 	<ul style="list-style-type: none"> • Beneficioso para la salud metabólica 	<ul style="list-style-type: none"> • Escasa producción de AGCC
<ul style="list-style-type: none"> • Baja presencia de bacterias patógenas 	<ul style="list-style-type: none"> • Menor riesgo de inflamación intestinal 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de bacterias patógenas asociado a enfermedades
<ul style="list-style-type: none"> • Resiliencia frente a cambios dietéticos 	<ul style="list-style-type: none"> • Mantenimiento de la estabilidad frente a variaciones dietéticas 	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad a cambios dietéticos extremos

AGCC: ácidos grasos de cadena corta.

Por ende, esta revisión analiza la literatura científica reciente para comprender los mecanismos por los cuales la nutrición puede modular la composición de la microbiota intestinal de manera favorable o negativa y la interacción de la inflamación del huésped en relación con la obesidad. Este artículo está organizado para proporcionar un panorama global sobre la microbiota intestinal y la obesidad, así como la implicación metagenómica en la salud. En ese contexto, el manuscrito analiza los tipos de dieta asociados con la composición de la microbiota intestinal, para concluir con el análisis de las interrelaciones de la nutrición con la microbiota intestinal, la obesidad y la inflamación.

>> MICROBIOTA INTESTINAL

Definición

La microbiota fecal es una comunidad de microorganismos que parece desempeñar un papel vital en la salud humana^{1,19}. Este complejo ecosistema comprende aproximadamente más de 100 billones de microorganismos, incluidas bacterias, hongos, virus y Archaea (grupo de microorganismos procariotas unicelulares sin núcleo)²⁰, que interactúan entre sí y con las células humanas²⁰. La microbiota gastrointestinal se inicia al nacer y está influenciada por el tipo de parto, la dieta, el uso de antibióticos, el genotipo y la historia clínica, entre otros²¹. Durante los primeros años de vida, la microbiota se diversifica rápidamente y desempeña un papel crucial en el desarrollo del sistema inmunológico y la protección contra patógenos, así como diversas funciones metabólicas y de barrera^{1,19} que tendrán repercusión en

la salud y bienestar del individuo. En la tabla I se destacan algunos aspectos positivos asociados a eubiosis (equilibrio) y negativos relacionados con disbiosis (desequilibrio) de la microbiota intestinal²².

Composición de la microbiota intestinal

La población de microorganismos representa 150 veces más genes que el genoma humano²³, el cual varía a lo largo del tracto digestivo aumentando gradualmente desde el estómago hasta el intestino grueso con 10^{11} - 10^{12} células/mL en el colon²³, observándose una mayor heterogeneidad bacteriana en el lumen en comparación con la capa mucosa²⁴. En el intestino humano se encuentra una gran diversidad bacteriana, destacando especialmente Bacteroidetes, Actinobacterias y Firmicutes, siendo estos últimos los predominantes, ya que representan alrededor del 90 % del total de las bacterias intestinales^{25,26}.

La composición de la microbiota intestinal puede ser alterada por una serie de factores diversos, que incluyen la edad, el peso, el sexo, la genética, la dieta, el estilo de vida, la administración de medicamentos, la actividad física, la ingesta de prebióticos y probióticos, las condiciones ambientales, las enfermedades gastrointestinales, la nutrición y otros elementos, lo que requiere comprender mejor la interacción entre la microbiota y la salud humana²⁷.

Funciones de la microbiota intestinal

La microbiota intestinal alberga una notable diversidad microbiana y genética, con distintas

especies asociadas a diferentes segmentos del tracto gastrointestinal^{2,28}. Esta microbiota intestinal comprende billones de microorganismos del orden de 10^{14} que ejercen funciones importantes para la salud como la digestión y absorción de nutrientes, además de impactar en el metabolismo del huésped²⁹. Asimismo, son responsables de la producción de vitaminas esenciales, secreción antimicrobiana, fermentación de polisacáridos no digeridos, producción de AGCC, regulación del crecimiento y diferenciación de las células epiteliales, resistencia a la colonización, desarrollo y modulación de la inmunidad para fomentar la tolerancia inmunológica en el sistema intestinal²⁹, y participan en el metabolismo de fármacos y la producción de posbióticos (metabolitos resultantes de la fermentación de componentes dietéticos por las bacterias), así como en la permeabilidad. También fortalecen la barrera intestinal, mejorando la regeneración epitelial^{2,28}. Estos procesos tienen un efecto directo en el peso corporal al regular el metabolismo, el apetito, los ácidos biliares, el sistema neuroendocrino y la inmunocompetencia³⁰.

Permeabilidad intestinal y su importancia sobre la inmunidad/inflamación

La barrera intestinal, vital para la absorción y protección contra antígenos, cubre una extensión de 400 m^2 y consume aproximadamente el 40 % de la energía corporal^{31,32}. Una permeabilidad intestinal alterada, vinculada a disbiosis, puede incrementar la inflamación de bajo grado debido a la endotoxemia, reducir la diversidad microbiana y alterar la barrera mucosa²⁹, contribuyendo al desarrollo de obesidad. En este contexto, los lipopolisacáridos (LPS) podrían desempeñar un papel crucial en la respuesta inflamatoria intestinal y la salud metabólica³³.

La permeabilidad intestinal, marcada por una inflamación crónica de bajo grado, se asocia con la filtración constante de antígenos desde el intestino a la circulación sistémica³⁴⁻³⁶. La inflamación sistémica, impulsada por LPS de la microbiota intestinal, emerge como un factor clave en la obesidad. La permeabilidad intestinal comprometida facilita la entrada de LPS al torrente sanguíneo, desencadenando endotoxemia metabólica y diversas patologías, como síndrome metabólico, diabetes tipo 2,

enfermedades intestinales inflamatorias, autoinmunidad y cáncer^{13,37,38}.

Los marcadores de permeabilidad intestinal son: la zonulina, la α -1-antitripsina y la calprotectina³⁴⁻³⁶, los cuales están vinculados a la permeabilidad intestinal e inflamación crónica. La zonulina, clave en las uniones estrechas, refleja una mayor permeabilidad intestinal, asociada con obesidad, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2³⁹. En mujeres con sobrepeso u obesidad, altos niveles de zonulina se correlacionan con la circunferencia de la cintura, la masa total del tejido adiposo y marcadores inflamatorios, lo que podría desencadenar una permeabilidad intestinal más elevada⁴⁰. La α -1-antitripsina y la calprotectina desempeñan un papel crucial en la evaluación de la salud intestinal. Así, la α -1-antitripsina, esencial para el equilibrio proteolítico, está vinculada a condiciones inflamatorias intestinales. Por otro lado, la calprotectina es un indicador sensible de la inflamación, siendo especialmente valiosa en el diagnóstico y seguimiento de varias patologías como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa⁴¹.

Por otra parte, la bacteria *Akkermansia muciniphila* regula la permeabilidad intestinal y se asocia a una reducción de la resistencia a la insulina⁴², demostrando beneficios en la pérdida de peso y la tolerancia a la glucosa en ratones con diabetes^{42,43}.

>> LA IMPORTANCIA DE LA NUTRICIÓN EN LA MICROBIOTA INTESTINAL

En las últimas décadas, ha habido un incremento notable en la prevalencia de los trastornos metabólicos vinculados con la obesidad, reconociendo cada vez que las estrategias dietéticas convencionales podrían no ser efectivas para todos los individuos. La dieta, entre otros factores, parece ejercer una influencia significativa en la composición/heterogeneidad de la microbiota intestinal, la cual desempeña un papel crucial en la iniciación y progresión de la obesidad^{6,43}. Además, las dietas integrales, como la mediterránea y la vegetariana, que son ricas en fibra, polifenoles y bajas en carnes rojas, también ofrecen efectos beneficiosos directos sobre la salud del individuo, notoriamente vinculados a cambios en la microbiota⁶.

Ingesta de nutrientes y microbiota intestinal

Macronutrientes

Las estrategias dietéticas se centran en aportar los micronutrientes requeridos y ajustar los macronutrientes a la demanda metabólica, lo cual puede incluir ajustes calóricos. Los carbohidratos / glicanos son componentes esenciales en las dietas basadas en plantas y omnívoras, abarcando una variedad de polisacáridos no fibrosos, lignina, almidón resistente y oligosacáridos / fibras dietéticas no digeribles. Específicamente, las fibras solubles exhiben un efecto prebiótico al influir en la diversidad y cantidad de la microbiota intestinal, asociándose a la fermentación bacteriana⁴⁴. Los oligosacáridos no digeribles, que resisten la descomposición en el intestino delgado y se degradan en el colon, han demostrado promover el crecimiento de bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, al tiempo que inhiben el crecimiento de patógenos intestinales⁴⁵. Sin embargo, las pautas dietéticas que restringen los carbohidratos y la fibra están vinculadas con la reducción de la presencia de bacterias beneficiosas como Firmicutes y Verrucomicrobia, y el aumento de *Escherichia coli*, *Desulfovibrio* spp., *Parabacteroides* y *Bacteroidetes*⁴⁶.

Las grasas dietéticas, cruciales para el metabolismo y las funciones celulares, pueden impactar en la microbiota intestinal y la salud metabólica³. El exceso de grasas saturadas y omega-6, con bajo consumo de omega-3, se asocia a disbiosis y modificaciones metagenómicas³. Algunos estudios indican que dietas altas en grasas alteran la proporción de Firmicutes a Bacteroidetes y aumentan *Alistipes*, *Bacteroides* y *Proteobacteria*, mientras disminuyen *Bifidobacterium* spp. y *Prevotellaceae*. Sin embargo, la relación exacta entre la grasa dietética y los cambios en la microbiota es compleja, y por ello es importante considerar dicha interacción en la precisa evaluación de la salud del huésped⁴⁷.

Asimismo, las proteínas y los aminoácidos como nutrientes esenciales son precursores de enzimas y anticuerpos, los cuales muestran diferentes patrones de digestión y metabolismo según su origen⁴⁸. Las proteínas vegetales, menos digeribles, se fermentan en el colon, generando AGCC y compuestos fenólicos. El consumo de proteínas animales está asociado con bacterias como *Klebsiella* spp. y *Escherichia coli*,

lo que puede resultar en la producción de compuestos tóxicos como el amoníaco y las nitrosaminas⁴⁸. La ingesta de carnes rojas y lácteos puede aumentar la proporción de bacterias patógenas como *Bacteroides* y *Clostridium*, lo que se ha relacionado con trastornos cardiovasculares debido a la producción de compuestos tóxicos⁴⁹.

Además, es importante tener en cuenta los posbióticos, definidos como la preparación de microorganismos inanimados que aportan beneficios a la salud del huésped, obtenidos a través de la fermentación anaeróbica de componentes dietéticos⁵⁰. Asimismo, los péptidos bioactivos, ácidos biliares y nutrientes esenciales, junto con la trimetilamina (TMA), que se sintetiza a partir de componentes dietéticos como la colina y la betaína mediante enzimas microbianas, desempeñan mecanismos de acción cruciales en la salud humana⁵⁰. Por otra parte, la trimetilamina-N-óxido (TMAO), conocido como resultado de la metabolización de la TMA en el hígado, se ha asociado a varios procesos biológicos, y su presencia en el cuerpo ha sido objeto de investigación con la salud cardiovascular y la microbiota intestinal⁵¹.

Por ende, entender el impacto de los macronutrientes y los metabolitos en la microbiota intestinal podría proporcionar pautas dietéticas para mejorar la salud del huésped y mantener un equilibrio óptimo en el ecosistema microbiano.

Micronutrientes

Los estudios que consideran la interacción interindividual entre la herencia genética y los micronutrientes analizan el impacto en el metabolismo, el crecimiento, la diferenciación celular y la función inmunológica, junto con su posible relación con la microbiota intestinal. Los niveles de algunas vitaminas como la D, K y E se han vinculado con cambios en la diversidad y abundancia bacteriana. Por otra parte, la ingesta de hierro hemo se asocia a un aumento de *Proteobacterias* y una disminución de Firmicutes, resaltando su papel en la regulación de la microbiota⁵².

Fibra dietética

La fibra, cuya clasificación se basa en su solubilidad, fermentabilidad y estructura, ejerce un impacto relevante en la composición de la microbiota intestinal⁵³. La fermentación de la fibra

soluble conduce a la producción de AGCC, mientras que la fibra insoluble tiende a aumentar el volumen de las heces⁵³. Ciertos hallazgos a partir de ensayos controlados respaldan que una dieta rica en fibra mejora la diversidad microbiana y conlleva beneficios como la reducción de la mortalidad temprana, peso, hiperglucemia y niveles de colesterol, sin aparentemente afectar a la inmunidad⁵⁴. Además, investigaciones en modelos animales, como ratones, han demostrado que una dieta baja en fibra debilita la función de la barrera intestinal⁵⁵. Estos resultados subrayan la importancia de considerar la diversidad y el tipo de fibra en la dieta para la salud intestinal y general. En la tabla II se muestran los ejemplos mencionados en relación con los macronutrientes, micronutrientes y fibra dietética.

Microbiota intestinal y patrones dietéticos

En las últimas décadas, el estudio de la microbiota intestinal ha emergido como un campo fascinante, transformando nuestra comprensión de la interacción entre la salud humana y los microorganismos que residen en nuestro intestino². Este ecosistema microbiano desempeña un papel crucial en diversos aspectos, desde la digestión hasta la regulación del sistema inmu-

nológico^{2,28}. En este contexto, los patrones dietéticos modernos han surgido como un factor clave que modela la composición y función de la microbiota intestinal. Este vínculo estrecho entre la ingesta y la salud de nuestra microbiota tiene implicaciones significativas para la salud general y ha llevado a la exploración de cómo ciertos nutrientes, así como la falta o el exceso de ellos, pueden afectar a la diversidad y equilibrio de la microbiota^{6,42,43}. La interrelación entre los patrones dietéticos contemporáneos y la salud de la microbiota intestinal debe explorar críticamente las complejidades de esta relación y su impacto en la salud humana.

Dieta mediterránea

La dieta mediterránea, conocida por su abundante consumo de frutos secos, verduras, frutas, aceite de oliva, fibra, ácidos grasos omega-3 y relativamente baja ingesta en proteínas animales y grasas saturadas, ha demostrado efectos metabólicos positivos, como mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir el riesgo cardiovascular⁵⁶. Además, se ha observado una asociación beneficiosa entre la dieta mediterránea y la microbiota intestinal, respaldando su papel en la salud humana. Algunos estudios han

TABLA II. EJEMPLOS DE MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL DE ACUERDO CON CIERTOS NUTRIENTES ESPECÍFICOS

Nutrientes	Ejemplos	Microbiota intestinal	Referencia
Macronutrientes	• Oligosacáridos no digeribles	↑ <i>Bifidobacterium</i> y ↑ <i>Lactobacillus</i>	45
	• Restricción de carbohidratos y fibra	↓ Firmicutes y ↓ Verrucomicrobia	46
	• Dietas altas en grasas saturadas	↑ <i>Alistipes</i> , ↑ <i>Bacteroides</i> y ↑ Proteobacteria	47
	• Ingesta de carnes rojas y lácteos	↓ <i>Bifidobacterium</i> spp. y ↓ Prevotellaceae	47
		↑ <i>Bacteroides</i> y ↑ <i>Clostridium</i>	49
Micronutrientes	• Ingesta de hierro hemo	↑ Proteobacterias y ↓ Firmicutes	52
	• Vitaminas D, E y K	Cambios en la diversidad y abundancia bacteriana	
Fibra	• Dieta rica en fibra	Mejora la diversidad microbiana	54
	• Dieta baja en fibra	Debilita la función de la barrera intestinal	56

señalado un aumento en la presencia de *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Prevotella* y *Bacteroides*⁵⁷, mientras que otros han mostrado un incremento en *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia* y *Lachnospiraceae*, con una correspondiente disminución en *Ruthenibacterium lactatiformans* y *Flavonifractor*⁸. Por otra parte, la relación entre la dieta mediterránea y la composición bacteriana también se ha explorado en estudios con ratones y humanos, donde los resultados indican una mayor diversidad microbiana, así como una reducción en marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva, la interleucina (IL) 17 y la IL-2, y un aumento de citoquinas antiinflamatorias como la IL-10. Estos descubrimientos resaltan el potencial de la dieta mediterránea como un enfoque dietético beneficioso para mejorar la salud intestinal y reducir el riesgo de enfermedades inflamatorias crónicas^{58,59}.

Dieta basada en plantas

Las dietas basadas en plantas incluyen tanto patrones vegetarianos como veganos. Varios estudios resaltan la conexión entre la dieta y la composición bacteriana, particularmente la relación entre altos niveles de *Prevotella* y una dieta basada en plantas⁶⁰.

La dieta vegetariana, rica en vegetales, frutas y granos, muestra reducción de metabolitos de acilcarnitina y l-carnitina, asociados a enfermedades cardiovasculares, con beneficios evidentes en la salud, incluyendo disminución del colesterol y el peso⁶⁰. Además, se ha observado que la dieta vegetariana está relacionada con un aumento en la diversidad α y en la abundancia de taxones productores de AGCC, como *Akkermansia*, *F. prausnitzii*, *Eubacterium rectale* y *Eubacterium bifforme*, lo que sugiere posibles efectos positivos en la salud humana^{61,62}. El patrón vegano no implica ningún consumo de alimentos de origen animal, pero sí un abundante consumo de frutas, verduras, cereales integrales, legumbres, semillas, aceites y grasas vegetales, todos ellos reconocidos por ser una fuente importante de fibra dietética y compuestos bioactivos⁶³. Investigaciones en niños y ratones, así como intervenciones dietéticas en adultos, han demostrado que una ingesta rica en fibra puede enriquecer el microbioma con *Prevotella* y *Bacteroides*, mientras reduce Firmicutes⁶⁴. No

obstante, se requiere una mayor investigación para evaluar el impacto de este tipo de dietas en la composición de la microbiota intestinal para establecer una relación causal directa en este ámbito.

Dieta occidental

La microbiota intestinal dependiente de la dieta occidental ejerce una influencia significativa en la salud⁶⁵. La adopción generalizada de este tipo de dieta ha generado desequilibrios en la salud, como la obesidad y enfermedades cardiovasculares, atribuidas al consumo excesivo de alimentos ultraprocesados, con alto contenido de sal, carbohidratos refinados y baja ingesta de fibra, entre otros factores. Estos procesos afectan a la permeabilidad intestinal y disminuyen la presencia de microorganismos beneficiosos como *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Akkermansia*, fomentando la inflamación crónica^{42,43,47}.

En efecto, un consumo bajo de fibra se relaciona con niveles elevados de *Bacteroides* en la dieta occidental, mientras que los consumidores de una dieta rica en frutas y verduras presentan niveles más altos de *Prevotella*⁶⁶. Los emulsificantes sintéticos presentes en esta dieta alteran la microbiota, reducen la diversidad y fomentan la inflamación y enfermedades metabólicas⁶⁷. Además, los lípidos insaturados disminuyen el aumento de peso y promueven un fenotipo metabólico saludable, mientras que los lípidos saturados exacerban la inflamación y fomentan la obesidad⁶⁸. Por otra parte, los niveles elevados de proteína animal se relacionan con riesgo de aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, obesidad y diabetes *mellitus* tipo 2. Estos fenómenos adversos derivan del metabolismo de la fosfatidilcolina, la colina y la l-carnitina, que se convierten en TMA y posteriormente en TMAO, que son compuestos asociados con trombosis y enfermedad cardiovascular tanto en humanos como en modelos de ratones⁶⁹. En la tabla III se muestran los ejemplos mencionados en relación con tres tipos de dieta: mediterránea, basada en plantas y occidental.

En concreto, las investigaciones confirman que la dieta ejerce una influencia significativa en la composición del microbioma intestinal. Por ello, la eubiosis o una microbiota equilibrada (como

TABLA III. EJEMPLOS DE MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL DE ACUERDO CON PATRONES DIETÉTICOS ESPECÍFICOS

Patrón dietético	Microbiota intestinal	Referencia
Dieta mediterránea	↑ <i>Bifidobacterium</i> , ↑ Bacteroides y ↑ <i>Lactobacillus</i> ↑ AGCC y ↑ Diversidad de microorganismos ↓ <i>Flavonifactor</i> , ↓ Proteobacterias y ↓ Bacillaceae	59
Dieta basada en plantas	↑ <i>Akkermansia</i> , ↑ Bacteroides, ↑ <i>Bifidobacterium</i> spp., ↑ <i>Prevotella</i> spp. ↑ <i>Ruminococcus</i> spp. ↓ Firmicutes, ↓ Porphyromonadaceae, ↓ Erysipelotrichaceae	62, 64
Dieta occidental	↑ <i>Escherichia coli</i> , ↑ <i>Desulfovibrio</i> spp. ↑ LPS ↓ Bacteroides, ↓ <i>Bifidobacterium</i> spp., ↓ <i>Akkermansia</i> y ↓ <i>Ruminococcus</i> spp. ↓ Abundancia de especies bacterianas	65, 71

AGCC: ácidos grasos de cadena corta; LPS: lipopolisacáridos.

en las dietas mediterránea y basada en plantas) se asocia con beneficios para la salud, como la regulación del sistema inmunológico y la producción de metabolitos beneficiosos. Por otro lado, la reducción de ciertas bacterias beneficiosas en la dieta occidental puede asociarse con un mayor riesgo de inflamación, enfermedades metabólicas y otros problemas de salud.

En síntesis, las diferencias en la composición de la microbiota entre estas dietas reflejan los distintos impactos nutricionales en el ecosistema intestinal y subrayan la importancia de adoptar patrones alimentarios que fomenten la diversidad y la salud microbiana. Este panorama impulsa el concepto emergente de nutrición personalizada, que propone considerar e integrar la influencia derivada de la microbiota intestinal para diseñar dietas adaptadas a las necesidades individuales⁷⁰.

Prebióticos y probióticos

La modulación beneficiosa de la comunidad de microbiota intestinal a través de prebióticos, carbohidratos no digeribles presentes en frutas y verduras, resulta en la estimulación del sistema inmunológico, la regulación del pH intestinal y la reducción de las lipoproteínas de baja densidad en sangre. Además, los prebióticos, como se ha observado en estudios recientes, promueven

la absorción de minerales y la producción de productos metabólicos microbianos, incluidos los AGCC, que están vinculados a una serie de beneficios para la salud del huésped⁷².

Los probióticos son esenciales para el mantenimiento del equilibrio de la microbiota intestinal y tienen un potencial terapéutico en la obesidad, diabetes tipo 2 y otras enfermedades⁷³. Los mecanismos de acción de los probióticos ofrecen prometedoras estrategias terapéuticas en el tratamiento de la obesidad, incluyendo la capacidad para frenar el crecimiento de microorganismos perjudiciales, estimular la producción de la capa de moco intestinal y disminuir la permeabilidad mucosa, y regular el sistema inmunitario gastrointestinal. Estos procesos combinados tienen el potencial de remodelar la composición de la microbiota intestinal y el metabolismo del huésped, restableciendo así una microbiota intestinal beneficiosa⁷³.

>> MICROBIOTA INTESTINAL COMO COMPONENTE ASOCIADO A LA OBESIDAD

El aumento de peso, asociado a complicaciones endocrinas y deterioro de la calidad de vida, está vinculado a la acumulación de tejido adiposo blanco y a respuestas inflamatorias. Investigaciones recientes en humanos han revelado una

compleja relación entre la microbiota intestinal y la obesidad, mostrando una posible asociación entre ciertas bacterias, como Firmicutes, *Lactobacillus* spp. y *Staphylococcus* spp., y la obesidad; sin embargo, existen también resultados contradictorios dependientes de varios factores, como la dieta y el uso de prebióticos, probióticos y anti-bióticos⁷⁴.

La obesidad, que afecta a 650 millones de adultos a nivel global⁷⁵, se define como una enfermedad metabólica compleja derivada del desequilibrio crónico entre la ingesta y el gasto de energía⁷⁶. Según la Organización Mundial de la Salud, el sobrepeso se determina con un índice de masa corporal (IMC) de 25 a 29,9 kg/m², y la obesidad con un IMC de 30 kg/m² o más⁷⁷. Estudios genéticos, incluyendo asociaciones del genoma completo, han vinculado la masa grasa y el gen FTO, específicamente el SNP rs1558902⁷⁸, con la obesidad. Además de factores genéticos, la obesidad se origina por desequilibrios en la homeostasis energética, marcados por un aumento en la ingesta y una reducción en el gasto energético⁷⁹. El exceso de grasa corporal está influenciado por múltiples factores y regulado por complejos mecanismos hormonales, neuronales y metabólicos, incluyendo inflamación crónica de bajo grado, donde la microbiota intestinal puede ser factor causal o consecuencia del exceso de peso^{80,81}. Asimismo, la obesidad, una preocupación de salud pública particular, afecta a una gran parte de la población global y se proyecta que para 2030, más de 1,4 mil millones de personas vivirán con obesidad. Este aumento se considera una amenaza significativa para la salud pública y una carga socioeconómica considerable^{77,80,82}.

Por otra parte, la etiología de la obesidad ha aumentado debido a estilos de vida sedentarios y consumo excesivo de alimentos hipercalóricos, vinculándose con inflamación crónica y desencadenando trastornos metabólicos. El exceso de peso se asocia con resistencia a la insulina, enfermedades cardiovasculares, enfermedad hepática grasa no alcohólica, diabetes y cáncer⁸³⁻⁸⁶. Investigaciones recientes destacan un papel potencial de la microbiota intestinal en la regulación de la obesidad^{87,88}.

La obesidad se diagnostica considerando criterios específicos, como un porcentaje de masa grasa superior al 25 % en hombres y al 33 % en muje-

res. El IMC y el perímetro de cintura son medidas antropométricas claves según las recomendaciones de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad⁸⁹, donde evaluar la obesidad no solo por la cantidad de grasa, sino también por su distribución⁸⁹, revela fuertes asociaciones con enfermedades como la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares y trastornos metabólicos⁸³. En este contexto, la implementación de estrategias de nutrición de precisión se vislumbra como un enfoque prometedor para mejorar la eficacia en la prevención y manejo de estas comorbilidades relacionadas con la obesidad.

Esta enfermedad de alto riesgo se maneja con intervenciones como cambios en la dieta y el estilo de vida, focalizándose en la reducción del peso y la grasa. La asesoría dietética personalizada y la actividad física regular son esenciales⁸⁹. La microbiota intestinal emerge como un objetivo prometedor en el tratamiento de la obesidad debido a su papel crítico en su progresión⁹⁰.

Diversidad bacteriana y obesidad

La diversidad microbiana intestinal, clave para la salud, varía entre grupos de edad y personas⁷⁴. Estudios divergentes sugieren menor diversidad en la obesidad, asociada a niveles elevados de citoquinas proinflamatorias, aunque algunos estudios informan mayor diversidad en individuos con obesidad⁹¹⁻⁹⁵. Sin embargo, la disbiosis intestinal, un cambio en la composición microbiana, está vinculada a trastornos intestinales y extraintestinales, incluyendo la obesidad y sus comorbilidades¹⁶. Esta disbiosis contribuye a la inflamación crónica¹⁶, la endotoxemia metabólica, la homeostasis energética, el almacenamiento de lípidos y el control glucémico²⁵. La reducción de bacterias productoras de AGCC y el aumento de la permeabilidad intestinal⁹⁶ son características de la disbiosis, que impactan en el metabolismo y la respuesta inmunológica^{97,98}. En individuos obesos, se observa un desequilibrio microbiano con un aumento de bacterias perjudiciales y una disminución de las beneficiosas, como *Akkermansia muciniphila*. Este desbalance contribuye a la alteración de la barrera intestinal, resultando en mayor permeabilidad e inflamación sistémica. Una proporción elevada de Firmicutes y la disminución de Bacteroidetes son patrones comunes en la microbiota de individuos obesos^{99,100}. Diversas estrategias de intervención

han explorado la microbiota y sus productos metabólicos en la búsqueda de enfoques terapéuticos para la obesidad¹⁰¹.

Estudios en ratones genéticamente obesos y personas con obesidad han revelado similitudes y diferencias en la composición bacteriana fecal¹⁰²⁻¹⁰⁴. Algunas investigaciones en animales evidencian la relación entre la microbiota intestinal y la obesidad, destacando la disminución de Bacteroidetes con la pérdida de grasa y el aumento de Firmicutes con la ingesta de energía¹⁰⁵. Sin embargo, se observan contradicciones en estudios humanos respecto a la proporción Firmicutes/Bacteroidetes y la abundancia de Bacteroidetes en individuos obesos y delgados^{105,106}, atribuidas a diversas variables como técnicas de análisis^{102,107,108}, poblaciones estudiadas, dieta y factores demográficos, subrayando la complejidad y la influencia de múltiples factores en la microbiota y su relación con la obesidad, así como su papel causal o resultar como consecuencia del exceso de grasa corporal, aunque el tema todavía está sujeto a debate¹⁰⁸.

Diversos estudios han revelado asociaciones específicas entre la composición bacteriana y la obesidad, destacándose la correlación inversa entre el género *Lactobacillus* y el IMC, junto con una asociación positiva con la leptina, independientemente de la ingesta calórica¹⁰⁹. La familia Christensenellaceae se relaciona negativamente con lípidos como el colesterol total y triglicéridos¹¹⁰, mientras que Bacteroidetes se asoció con un peso saludable y Firmicutes con la obesidad¹¹¹. Dentro de Firmicutes, subgrupos como *Lactobacillus* mostraron resultados contradictorios; *Lactobacillus reuteri* se correlacionó positivamente con el IMC, mientras que otros, como *Lactobacillus paracasei* y *Lactobacillus plantarum*, mostraron un efecto protector contra el aumento de peso^{111,112}. Además, se observó un incremento de Proteobacteria vinculado con daño en la barrera intestinal e inflamación¹¹³, y un aumento de Fusobacteria y *Fusobacterium* en individuos obesos¹¹⁴. En contraste, *Akkermansia muciniphila* perteneciente a la familia Verrucomicrobiaceae desempeña un papel crucial en el metabolismo de la mucina, manteniendo la integridad de la barrera intestinal y favoreciendo la eubiosis intestinal¹¹⁵, cuya relación inversa con el peso corporal en humanos y su capacidad para reducir la ganancia de grasa corporal en ratones sugieren un impacto significativo

en la regulación del peso y la salud metabólica¹¹⁶. Sin embargo, ensayos recientes en humanos con *Akkermansia muciniphila* viva o pasteurizada no han mostrado cambios significativos en la grasa corporal^{117,118}.

La obesidad pediátrica está asociada con alteraciones en la microbiota intestinal, específicamente cambios en las poblaciones de Firmicutes, lo que provoca disbiosis y mayor actividad fermentativa, posiblemente contribuyendo a la etiología de la obesidad infantil^{118,119}. Estudios de casos y controles destacan diferencias en microbios intestinales bacterianos y fúngicos en niños obesos, influidas por la dieta¹¹⁹. Asimismo, análisis de cohortes sugieren que *Bacteroides fragilis* se correlaciona con el aumento de peso en niños, y una revisión sistemática en niños obesos de 0 a 13 años evidenció que el ratio Firmicutes/Bacteroidetes aumenta, aunque se necesitan más investigaciones para una comprensión más profunda^{120,121}. En adolescentes con sobrepeso, la pérdida de peso interactúa con la microbiota, mediada por restricción calórica y actividad física según un ensayo clínico¹²². Además, mujeres embarazadas con peso normal y sobrepeso exhiben variaciones en la composición de la microbiota intestinal, indicando que el aumento de peso de la madre está influenciado por la microbiota. Por lo tanto, las modificaciones antes y después del embarazo podrían ofrecer posibles enfoques preventivos y terapéuticos en función de la microbiota¹²³. En otro estudio, el tratamiento con antibióticos, especialmente vancomicina, predice el aumento de peso al modular la composición de la microbiota intestinal, destacando la influencia de *Lactobacillus reuteri* y *Escherichia coli* en pacientes con obesidad¹²⁴. Asimismo, una revisión sistemática basada en estudios observacionales y de intervención orientada a pacientes con cirugía bariátrica demostró cómo varía la composición de la microbiota intestinal con el aumento de la diversidad de Firmicutes, Proteobacteria, Fusobacteria y *Lactobacillus*; mientras que disminuyen *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila*, *Methanobrevibacter smithii* y *Bifidobacterium animalis*¹²⁵. En la tabla IV se muestra un resumen de los diversos estudios sobre la obesidad y su relación con la composición de la microbiota intestinal.

En ese sentido, se propone la manipulación de la microbiota intestinal como terapia para la

TABLA IV. ASOCIACIONES ENTRE LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN DIVERSOS ESTUDIOS SOBRE LA OBESIDAD

Características	Diseño del estudio	Microbiota intestinal	Referencia
Obesos (n = 42)	Transversal	↑ Firmicutes ↓ Bacteroidetes	118
Adolescentes con sobrepeso (n = 13)	Ensayo clínico	↑ <i>Bacteroides fragilis</i> , ↑ <i>Lactobacillus</i> ↓ <i>Bifidobacterium adolescentis</i> y ↓ <i>Bifidobacterium longum</i>	122
Mujeres obesas (n = 5)	Ensayo clínico piloto longitudinal	↓ Bacteroidetes	127
Embarazadas con sobrepeso (n = 18)	Casos y controles	↑ <i>Bacteroides</i> , ↑ <i>Staphylococcus</i> y ↑ <i>Clostridium</i>	123
Obesos (n = 134)	Transversal	↑ <i>Lactobacillus</i> y ↑ <i>Lactobacillus reuteri</i> ↓ Bacteroidetes, ↓ <i>Bifidobacterium animalis</i> y ↓ <i>Escherichia coli</i>	124
Niños obesos (n = 28)	Transversal	↓ <i>Akkermansia muciniphila</i> , ↓ <i>Bacteroides</i>	119
Niños obesos de 0 a 13 años	Revisión sistemática	↑ Ratio Firmicutes/ Bacteroidetes	121, 128
14 artículos incluidos	Ensayos clínicos controlados aleatorizados (Revisión sistemática)	↑ <i>Lactobacillus reuteri</i> , ↑ <i>Lactobacillus gasseri</i> y ↓ <i>Lactobacillus paracasei</i>	128
Población obesa (n = 46)	Transversal	↑ <i>Ruminococcus</i>	129
Ratas Zucker macho de 10 semanas de edad	Estudio piloto	↓ Bifidobacteria	130
Pacientes de cirugía bariátrica	Estudio observacional y de intervención (revisión sistemática)	↑ Firmicutes, ↑ Proteobacteria, ↑ Fusobacteria, ↑ <i>Lactobacillus</i> ↓ <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , ↓ <i>Akkermansia muciniphila</i> , ↓ <i>Methanobrevibacter smithii</i> y ↓ <i>Bifidobacterium animalis</i>	125
Individuos con sobrepeso (n = 1152) y con obesidad simple (n = 894)	Metanálisis	Individuos con obesidad simple: ↑ Bacteroidetes/Firmicutes, ↑ <i>Lachnospirillum</i> y ↑ <i>Faecalitalea</i> ↓ <i>Christensenellaceae</i> R-7, ↓ <i>Akkermansia</i> , ↓ <i>Alistipes</i> y ↓ <i>Butyrivibrio</i>	131
Sujetos entre 3 a 6 meses y entre 1 año a 10 años (n = 909)	Longitudinal	↑ <i>Bacteroides fragilis</i> ↓ <i>Clostridium difficile</i>	120

obesidad, aunque se necesitan investigaciones más extensas para comprender completamente los mecanismos subyacentes. Por otra parte, existen ciertos resultados contradictorios en los estudios, que pueden atribuirse a diversas variables y complejidades asociadas con la investigación. La variabilidad en la dieta, el estilo de vida, las poblaciones de estudio y las técnicas de secuenciación utilizadas pueden influir significativamente en la composición de la microbiota. En consecuencia, se subraya la necesidad de protocolos metodológicos consistentes y estudios más exhaustivos que aborden las complejidades de la microbiota intestinal para obtener conclusiones más precisas y generalizables con respecto a la compleja relación entre la microbiota y la obesidad¹²⁶.

>> METABOLITOS MICROBIANOS Y ENDOTOXEMIA METABÓLICA

La interrelación entre los metabolitos microbianos y posbióticos, la endotoxemia metabólica y la inflamación crónica de bajo grado revela una red compleja en la fisiopatología de enfermedades metabólicas como la obesidad. Los metabolitos derivados de la microbiota intestinal, como los AGCC, pueden modular procesos metabólicos y afectar a la permeabilidad intestinal¹³². En situaciones de desequilibrio microbiano, se observa un aumento en la producción de LPS y otros componentes bacterianos, contribuyendo a la endotoxemia metabólica. La entrada de estos elementos al torrente sanguíneo, debido a la permeabilidad intestinal comprometida, desencadenan respuestas inflamatorias de bajo grado^{133,134}.

Inflamación crónica de bajo grado

La inflamación, una respuesta fisiopatológica a diversas agresiones, se desencadena para promover la restauración de tejidos y mantener la homeostasis. En concreto, la inflamación crónica de bajo grado, desencadenada por el LPS^{133,134}, una endotoxina liberada por bacterias intestinales gramnegativas, y los receptores tipo *toll* (TLR4), estimulan respuestas inmunológicas y generan cambios en la microbiota intestinal^{135,136}. Además, la inflamación aguda, mediada por citoquinas y moléculas de adhesión, es esencial para la recuperación tisular. Sin embargo, la persistencia de la inflamación conduce a un estado crónico, desencadenando eventos dañinos y disfunción

orgánica, lo que induce la activación de macrófagos, los cuales producen mediadores proinflamatorios como IL-1 β , factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e IL-6, perpetuando el fenotipo inflamatorio, como es el caso de la obesidad. Por ello, comprender los factores inflamatorios es crucial para abordar trastornos asociados y buscar terapias específicas en la obesidad^{137,138}.

La presencia de inflamación crónica de bajo grado caracteriza a enfermedades metabólicas como la obesidad, la diabetes tipo 2 y la enfermedad hepática grasa no alcohólica, y se asocia con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, trastornos autoinmunes y cáncer^{139,140}.

La proteína C reactiva se asocia positivamente con la composición corporal, y las fluctuaciones en este marcador inflamatorio afectan a la diversidad de especies como *Akkermansia muciniphila*, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*^{141,142}. Además, la reducción de TNF- α se vincula con un aumento en la diversidad de *Bifidobacterium adolescentis*, lo que genera un estado proinflamatorio en personas obesas¹⁴³. Por otro lado, el género *Faecalibacterium* muestra una relación inversa con la IL-6, la cual presenta una asociación positiva con la obesidad¹⁴⁴. Además, la influencia del IMC se demuestra en la disminución de la diversidad bacteriana^{81,145}.

En concreto, la microbiota intestinal parece desempeñar un papel crucial en la regulación de la inmunidad intestinal y, por consiguiente, en la inflamación local y sistémica asociada a la obesidad y sus enfermedades relacionadas^{140,146}.

Endotoxemia metabólica

La interacción entre el huésped y la microbiota intestinal desempeña un papel clave en la preservación de la integridad de la barrera intestinal¹⁴⁷. Esta relación cumple funciones esenciales, como la síntesis de vitaminas, la defensa contra antígenos y bacterias invasoras, la producción de AGCC, la maduración de la barrera colónica^{147,148} y la regulación del sistema inmunológico. Sin embargo, una activación anormal y persistente de las células del sistema inmunológico puede desencadenar un estado inflamatorio en el intestino, provocando una alteración de la barrera intestinal^{148,149}.

La inflamación sistémica, impulsada por LPS, emerge como un mecanismo clave en la contri-

bución de la microbiota intestinal a la obesidad. Investigaciones en ratones sugieren que la endotoxemia metabólica, derivada de LPS, puede desencadenar obesidad y resistencia a la insulina¹⁴⁹. Las proteínas de unión a LPS han sido propuestas como posibles marcadores de obesidad, ya que se observaron niveles elevados en ratones con sobrepeso. Además, algunos estudios indican que los LPS de bacterias gramnegativas, al ingresar al torrente sanguíneo debido a una permeabilidad intestinal comprometida, desencadenan endotoxemia metabólica, inflamación y diversas patologías, incluyendo síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y enfermedades intestinales inflamatorias, autoinmunidad y cáncer^{13,37,38}.

En personas con obesidad, el exceso de bacterias gramnegativas, como *Veillonella*, aumenta la presencia de LPS¹⁴⁵, deteriorando la barrera intestinal y propiciando su translocación a la circulación sistemática¹⁵⁰. Este proceso implica la unión del LPS a las proteínas de unión a LPS, formando un complejo con CD14¹³³, que activa TLR4 presente en macrófagos y tejido adiposo, induciendo la expresión de NF-κB y proteínas proinflamatorias, como TNF-α, IL-6 y MCP-1, desencadenando una cascada de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias¹⁰¹. La vía de señalización FAK-MyD88-IRAK4 medía el aumento de la permeabilidad inducido por el LPS¹⁵⁰. La disminución de *Akkermansia muciniphila* también contribuye a esta translocación, al no mantener la integridad de la barrera intestinal¹⁵¹. Además, una dieta rica en grasas facilita la incorporación de LPS en quilomicrones, favoreciendo su absorción y transporte a la circulación, resultando en altos niveles de LPS en el cuerpo¹⁵². Este proceso evidencia la complejidad de la interacción entre la microbiota, la dieta y la permeabilidad intestinal en la obesidad.

Ácidos grasos de cadena corta y posbióticos

En los últimos 20 años, diversas investigaciones y estudios han evidenciado resultados de gran impacto científico, demostrando que un desequilibrio en la microbiota intestinal (disbiosis) afecta significativamente a los mecanismos patogénicos asociados con la obesidad. A pesar de que se ha establecido una relación entre la microbiota intestinal, los cambios metabólicos y la obesidad^{81,153,154}, persiste la incertidumbre en cuanto a si la obesidad conduce a modificaciones

en la microbiota o si, en cambio, esta última tiene impacto sobre la obesidad.

En el contexto de la obesidad, a partir de la fermentación de carbohidratos, la microbiota genera AGCC como acetato, propionato y butirato, que potencialmente tienen efectos metabólicos beneficiosos¹³. Estos ácidos actúan como protectores de la barrera intestinal al inhibir el inflammasoma NLRP3 y la autofagia, y al bloquear la actividad de las histonas desacetilasas, que son conocidos activadores del inflammasoma NLRP3. En particular, el butirato desempeña un papel crucial al estimular la secreción de IL-18¹⁵⁵⁻¹⁵⁷, promover la diferenciación de células T reguladoras y suprimir la activación de NF-κB inducida por LPS^{155,156,158,159}. Esta acción evita la alteración de la barrera intestinal inducida por LPS¹⁶⁰, aunque se requiere una mayor exploración de su efecto en el metabolismo del huésped.

Además, los AGCC desencadenan respuestas a través de GPR41 y GPR43 y pueden inhibir la lipoproteína lipasa, lo que favorece la acumulación de triglicéridos en los adipocitos⁹⁷. También se ha observado un aumento de ciertos metabolitos intestinales, como el formil-metionil-leucil fenilalanina (fMLF), en la obesidad, y se ha sugerido que la inhibición del receptor del péptido N-formilo Fpr1 mejora la regulación de la glucosa y la acción de la insulina¹⁶¹. Esta situación requiere más investigación, que es necesaria para determinar si los efectos antiinflamatorios de los AGCC podrían atenuar la inflamación crónica inducida por el LPS, lo que justifica una mayor exploración en este campo. Asimismo, la investigación actual sobre la microbiota intestinal ha revelado la importancia de compuestos como el TMAO y posbióticos, destacando poliaminas, metabolitos de polifenoles y espermidina. El TMAO, derivado de la colina y la carnitina, está implicado en enfermedades cardiovasculares y se modula por la microbiota intestinal¹⁶². En cuanto a los posbióticos, las poliaminas, como la espermina y la espermidina, son productos microbianos que desempeñan un papel vital en la homeostasis intestinal y la salud metabólica¹⁶³. Los metabolitos de polifenoles, abundantemente presentes en alimentos vegetales, han mostrado efectos antioxidantes y antiinflamatorios, influyendo en la composición microbiana y la producción de metabolitos beneficiosos¹⁶⁴. Estos compuestos constituyen estrategias emergentes para modular la microbiota y mejorar

la salud metabólica, abriendo nuevas vías terapéuticas y nutricionales.

Ácidos biliares

Los ácidos biliares formados en el hígado en respuesta a la ingesta de grasas, como el ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico, son transformados por la microbiota y se conectan con receptores como FXR y TGR5. La activación de estos receptores influye en la síntesis de glucógeno, la sensibilidad a la insulina y la saciedad. El consumo de grasa animal estimula la producción de ácido taurocólico, promoviendo el crecimiento de *Bilophila wadsworthia* y aumentando la permeabilidad intestinal. Este cambio podría afectar a la absorción de ácidos biliares y provocar inflamación intestinal crónica de bajo grado¹⁶⁵.

Triptófano

La influencia de los derivados del indol y la triptamina en la homeostasis intestinal destaca la importancia de la dieta en la modulación de la microbiota y la función inmunitaria¹⁶⁶. Dichos derivados desempeñan un papel vital en el equilibrio de las células epiteliales e inmunitarias del intestino. Estos compuestos pueden regular la conversión de Th17 a células T reguladoras, lo que disminuye la inflamación. Sin embargo, cambios en la composición bacteriana, posiblemente relacionados con la dieta, pueden afectar a la producción del ligando del receptor de hidrocarburos de arilo ácido indol-3-propiónico. Esta situación podría llevar a una reducción en la secreción de GLP-1 e IL-22, lo que interrumpe la permeabilidad intestinal y provoca la inflama-

ción¹⁶⁷. En la tabla V se muestran asociaciones entre marcadores inflamatorios y la composición de la microbiota intestinal.

Además, investigaciones futuras podrían enfocarse en la comprensión más profunda de los mecanismos moleculares implicados en la producción de estos compuestos y su impacto en la permeabilidad intestinal, así como para mitigar la inflamación y mejorar la salud intestinal en diversos trastornos inflamatorios.

>> INTERACCIÓN ENTRE LA MICROBIOTA INTESTINAL, LA NUTRICIÓN, LA OBESIDAD Y LA INFLAMACIÓN

La microbiota intestinal ha emergido como un componente clave en la comprensión de la obesidad en su relación con la nutrición, la inflamación y la salud. Algunas investigaciones recientes han revelado la influencia significativa de la microbiota en el metabolismo y la homeostasis energética del huésped, lo que plantea la posibilidad de utilizar estrategias específicas para modularla y, en consecuencia, abordar el tratamiento de la obesidad y sus comorbilidades⁹⁰.

La disbiosis intestinal, vinculada a cambios en la composición y función microbiana, se asocia con riesgos elevados de obesidad y trastornos metabólicos. Comprender a fondo las funciones de la microbiota y su contribución en la obesidad y la inflamación ofrece perspectivas para terapias y estrategias personalizadas. Aunque los avances son prometedores, se necesitan investigaciones

TABLA V. ASOCIACIÓN ENTRE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS Y LA VARIACIÓN EN LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

Indicadores inflamatorios	Microbiota intestinal	Referencia
↑ IMC/Perímetro de cintura	↓ Diversidad bacteriana ↓ Bacteroidetes	81, 145
↑ Proteína C reactiva	↓ <i>Akkermansia muciniphila</i> , ↓ <i>Faecalibacterium</i> ↓ <i>Lactobacillus</i> y ↓ <i>Bifidobacterium</i> ↑ <i>Escherichia</i> y <i>Bacteroides</i>	141
↓ TNF-α	↓ <i>Phascolarctobacterium</i>	142
↓ Proteína C reactiva	↑ <i>Bifidobacterium adolescentis</i>	143
↑ Interleucina-6	↓ <i>Faecalibacterium</i>	144

IMC: índice de masa corporal; TNF-α: factor de necrosis tumoral α.

más exhaustivas para identificar objetivos terapéuticos precisos y establecer intervenciones efectivas que aprovechen el potencial terapéutico de la microbiota. El trasplante fecal, emergente como opción terapéutica, destaca como una estrategia para restaurar la salud microbiana y podría ser interesante en intervenciones futuras para abordar la obesidad y mejorar la salud metabólica. En la figura 1 se evidencia la interacción entre la microbiota intestinal, la nutrición, la obesidad y la inflamación.

>>CONCLUSIONES

La microbiota intestinal, cada vez más reconocida por su papel crucial en la fisiología humana, ha sido vinculada de manera significativa con la nutrición y el desarrollo de la obesidad. Aunque la evidencia en humanos aún no establece de manera concluyente que ciertas bacterias puedan producir obesidad o pérdida de peso, numerosos estudios respaldan la asociación de la microbiota en el metabolismo y la inflamación relacionada con la obesidad. Es imperativo profundizar en la investigación para comprender las complejas interacciones entre las comunidades

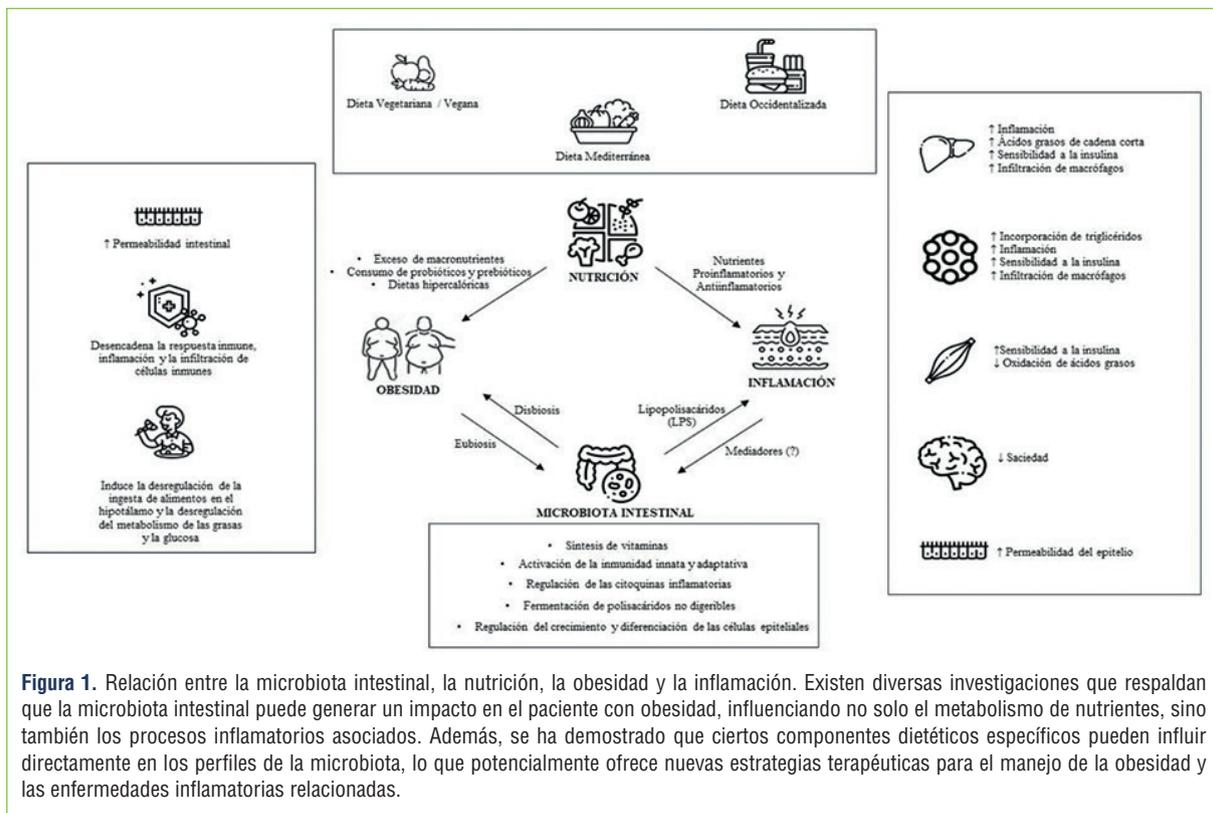
microbianas, la nutrición y la inflamación, lo cual permitirá desarrollar intervenciones precisas y estrategias terapéuticas que puedan revertir la disbiosis asociada a la obesidad y procesos inflamatorios, abordando así la creciente epidemia mundial de este trastorno metabólico.

>>AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el apoyo de las convocatorias financiadas por el Instituto de Salud Carlos III para el proyecto Dietary Assessment and Further Development of Biomarkers for All (DIETARY DEAL) (ref. AC21/00038), así como al apoyo de CIBERobn y a la Comunidad de Madrid a través de los Proyectos Sinérgicos de I+D en Áreas Científicas Nuevas y Emergentes en la Frontera de la Ciencia y Carácter Interdisciplinar de la Comunidad de Madrid, METAINFLAMATION-Y2020/BIO-6600, y a los participantes del proyecto NUTRiMDEA.

Conflicto de interés

No hay ningún conflicto de intereses.



>>BIBLIOGRAFÍA

1. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017;81: e00036-17. DOI: 10.1128/MMBR.00036-17
2. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013; 6:295-308. DOI: 10.1177/ 1756283X13482996
3. Costantini L, Molinari R, Farinon B, Merendino N. Impact of Omega-3 Fatty Acids on the Gut Microbiota. *Int J Mol Sci.* 2017; 18:2645. DOI: 10.3390/ijms18122645
4. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA.* 2004; 292:1440-6. DOI: 10.1001/jama.292.12.1440
5. Katz DL, Meller S. Can we say what diet is best for health? *Annu Rev Public Health.* 2014; 35:83-103. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-032013-182351
6. Gantenbein KV, Kanaka-Gantenbein C. Mediterranean Diet as an Antioxidant: The Impact on Metabolic Health and Overall Wellbeing. *Nutrients.* 2021 Jun 6;13(6):1951. DOI: 10.3390/nu13061951
7. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med.* 2011; 364:2392-404. DOI: 10.1056/NEJMoa1014296
8. Meslier V, Kurilshikov A, Wijmenga C, Fu J, Zhernakova A. Mediterranean diet intervention in overweight and obese subjects lowers plasma cholesterol and causes changes in the gut microbiome and metabolome independently of energy intake. *Gut.* 2020; 69:1258-68. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320438
9. Albenberg LG, Wu GD. Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease. *Gastroenterology.* 2014; 146:1564-72. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.058
10. Qayed E. *Gastroenterology Clinical Focus: High Yield GI and Hepatology Review for Boards and Practice.* 2020.
11. Quince C, Ijaz UZ, Loman N, Eren AM, Saulnier D, Russell J, et al. Extensive Modulation of the Fecal Metagenome in Children with Crohn's Disease During Exclusive Enteral Nutrition. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110:1718-29; quiz 1730. DOI: 10.1038/ajg.2015.357
12. Gerasimidis K, Bertz M, Hanske L, Junick J, Biskou O, Aguilera M, et al. Decline in presumptively protective gut bacterial species and metabolites are paradoxically associated with disease improvement in pediatric Crohn's disease during enteral nutrition. *Inflamm Bowel Dis.* 2014; 20:861-71. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000023
13. Halmos T, Suba I. [Physiological patterns of intestinal microbiota. The role of dysbacteriosis in obesity, insulin resistance, diabetes, and metabolic syndrome]. *Orv Hetil.* 2016; 157:13-22. DOI: 10.1556/ 650.2015.30296
14. Wang H, Wei C-X, Min L, Zhu L-Y. Good or bad: gut bacteria in human health and diseases. *Biotechnology & Biotechnological Equipment.* 2018; 32:1075-80.
15. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms.* 2019;7. DOI: 10.3390/microorganisms7010014
16. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis.* 2015; 26:26191. DOI: 10.3402/mehd.v26.26191
17. Koliada A, Syzenko G, Moseiko V, Budovska L, Puchkov K, Perederiy V, et al. Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. *BMC Microbiol.* 2017; 17:120. DOI: 10.1186/s12866-017-1027-1
18. Luijten JCHBM, Vugts G, Nieuwenhuijzen GAP, Luyer MDP. The Importance of the Microbiome in Bariatric Surgery: A Systematic Review. *Obes Surg.* 2019; 29:2338-49. DOI: 10.1007/s11695-019-03863-y
19. De Cuevillas B, García-Mantrana I, Collado MC. Fecal microbiota relationships with childhood obesity: A scoping comprehensive review. *Obesity Reviews.* 2022;23. DOI: 10.1111/obr.13394
20. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011; 473:174-80. DOI: 10.1038/nature09944
21. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors Influencing the Composition of the Intestinal Microbiota in Early Infancy. *Pediatrics.* 2006; 118:511-21. DOI: 10.1542/peds.2005-2824
22. Álvarez J, Fernández A, González I, García F, Martínez MJ. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterol Hepatol.* 2021; 44:519-35. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2021.01.009
23. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JL. Host-Bacterial Mutualism in the Human Intestine. *Science.* 2005; 307:1915-20. DOI: 10.1126/science.1104816

24. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Theissig F, Engelhardt H, Bengmark S, Koch S, et al. Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: A fluorescence in situ hybridization study in mice. *World J Gastroenterol.* 2005; 11:1131. DOI: 10.3748/wjg.v11.i8.1131
25. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science.* 2005; 308:1635-8. DOI: 10.1126/science.1110591
26. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011; 6:209-40. DOI: 10.1007/s12263-011-0229-7
27. Candela M, Biagi E, Maccaferri S, Turrone S, Brigidi P. Intestinal microbiota is a plastic factor responding to environmental changes. *Trends Microbiol.* 2012; 20:385-91. DOI: 10.1016/j.tim.2012.05.003
28. Burcelin R, Serino M, Chabo C, Blasco-Baque V, Amar J. Gut microbiota and diabetes: from pathogenesis to therapeutic perspective. *Acta Diabetol.* 2011; 48:257-73. DOI: 10.1007/s00592-011-0333-6
29. Villanueva-Millán MJ, Pérez-Matute P, Oteo JA. Gut microbiota: a key player in health and disease. A review focused on obesity. *J Physiol Biochem.* 2015; 71:509-25. DOI: 10.1007/s13105-015-0390-3
30. Van Hul M, Cani PD. The gut microbiota in obesity and weight management: microbes as friends or foe? *Nat Rev Endocrinol.* 2023; 19:258-71. DOI: 10.1038/s41574-022-00794-0
31. Barbara G, Allara E, De Servi B, Cattaneo A, Lovati E, Cuomo R, et al. Corrigendum: Inflammatory and Microbiota-Related Regulation of the Intestinal Epithelial Barrier. *Front Nutr.* 2021;8. DOI: 10.3389/fnut.2021.790387
32. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke JD, Serino M, et al. Intestinal permeability - a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol.* 2014; 14:189. DOI: 10.1186/s12876-014-0189-7
33. Gasmi A, Mujawdiya PK, Mehta JL, Salem I, Peana M, Carbone F, et al. Relationship between Gut Microbiota, Gut Hyperpermeability and Obesity. *Curr Med Chem.* 2021; 28:827-39. DOI: 10.2174/0929867327666200721160313
34. Schwiertz A, Spiegel J, Dillmann U, Grundmann D, Bürmann J, Faßbender K, et al. Fecal markers of intestinal inflammation and intestinal permeability are elevated in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018; 50:104-7. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.02.022
35. Bjarnason I. The Use of Fecal Calprotectin in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2017; 13:53-6.
36. Collins CB, Aherne CM, Kominsky D, McNamee EN, Lebsack MD, Eltzschig H, et al. Alpha-1-antitrypsin therapy ameliorates acute colitis and chronic murine ileitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19:1964-73. DOI: 10.1097/MIB.0b013e31829292aa
37. Lassenius MI, Pietiläinen KH, Kaartinen K, Pussinen PJ, Syrjänen J, Forsblom C, et al. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. *Diabetes Care.* 2011; 34:1809-15. DOI: 10.2337/dc10-2197
38. Cox AJ, West NP, Cripps AW. Increased intestinal permeability as a risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2017; 43:163-6. DOI: 10.1016/j.diabet.2016.09.004
39. Zhang D, Zhang L, Yue F, Zheng Y, Russell RD, Zeng Y, et al. Circulating zonulin levels in newly diagnosed Chinese type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 106:312-8. DOI: 10.1016/j.diabres.2014.08.017
40. Mörkl S, Lackner S, Meinitzer A, Genser B, Schäfer A, Wonisch W, et al. Gut microbiota, dietary intakes, and intestinal permeability reflected by serum zonulin in women. *Eur J Nutr.* 2018; 57:2985-97. DOI: 10.1007/s00394-018-1784-0
41. Sun R, Yang Y, Xiong Y, Xie Y, Zhou Y, Li L, et al. Alpha-1 antitrypsin in autoimmune diseases: Roles and therapeutic prospects. *Int Immunopharmacol.* 2022; 110:109001. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109001
42. Chelakkot C, Choi Y, Kim DK, Park HT, Ghim J, Kwon Y, et al. Akkermansia muciniphila-derived extracellular vesicles influence gut permeability through the regulation of tight junctions. *Exp Mol Med.* 2018;50: e450. DOI: 10.1038/emm.2017.282
43. Federico A, Dallio M, DI Sarno R, Giorgio V, Miele L. Gut microbiota, obesity and metabolic disorders. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2017; 63:337-44. DOI: 10.23736/S1121-421X.17.02376-5
44. Hervik AK, Svihus B. The Role of Fiber in Energy Balance. *J Nutr Metab.* 2019; 2019:1-11. DOI: 10.1155/2019/4983657
45. Sakkas H, Bozidis P, Touzios C, Kolios D, Athanasiadis E, Perrea D, et al. Nutritional Status and the Influence of the Vegan Diet on the Gut Microbiota and Human Health. *Medicina (B Aires).* 2020; 56:88. DOI: 10.3390/medicina56020088
46. Wu Q, Gao Z-J, Yu X, Wang P. Dietary regulation in health and disease. *Signal Transduct Target Ther.* 2022; 7:252. DOI: 10.1038/s41392-022-01104-w
47. Jiao N, Baker SS, Nugent CA, Tsompana M, Cai L, Wang Y, et al. Gut microbiome may contribute to insulin resistance and systemic inflammation in obese rodents: a meta-analysis. *Physiol Genomics.* 2018; 50:244-54. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00114.2017

48. Fan P, Liu P, Song P, Chen X, Ma X. Moderate dietary protein restriction alters the composition of gut microbiota and improves ileal barrier function in adult pig model. *Sci Rep*. 2017; 7:43412. DOI: 10.1038/srep43412
49. Abu-Ghazaleh N, Chua WJ, Gopalan V. Intestinal microbiota and its association with colon cancer and red/processed meat consumption. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021; 36:75-88. DOI: 10.1111/jgh.15042
50. Peluzio M do CG, Martinez JA, Milagro FI. Postbiotics: Metabolites and mechanisms involved in microbiota-host interactions. *Trends Food Sci Technol*. 2021; 108:11-26.
51. Zhang Y, Wang Y, Ke B, Du J. TMAO: how gut microbiota contributes to heart failure. *Translational Research*. 2021; 228:109-25. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.08.007
52. Constante M, Fragoso G, Lupien-Meilleur J, Calvé A, Santos MM. Iron Supplements Modulate Colon Microbiota Composition and Potentiate the Protective Effects of Probiotics in Dextran Sodium Sulfate-induced Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017; 23:753-66. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001089
53. Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *The Lancet*. 2019; 393:434-45. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31809-9
54. Kopf JC, Suhr MJ, Clarke J, Eyun S-I, Riethoven J-J, Ramer-Tait AE, et al. Role of whole grains versus fruits and vegetables in reducing subclinical inflammation and promoting gastrointestinal health in individuals affected by overweight and obesity: a randomized controlled trial. *Nutr J*. 2018; 17:72. DOI: 10.1186/s12937-018-0381-7
55. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, Kamada N, Hickey CA, Wolter M, et al. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. *Cell*. 2016; 167:1339-53. e21. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.043
56. Kiani AK, Rojano A, García-Río F, Torres-Costoso A, Álvarez-Rodríguez E, Ovejero-Benítez D, et al. Modern vision of the Mediterranean diet. *J Prev Med Hyg*. 2022;63: E36-43. DOI: 10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2745
57. Queipo-Ortuño MI, Boto-Ordóñez M, Murri M, Gomez-Zumaquero JM, Clemente-Postigo M, Estruch R, et al. Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers. *Am J Clin Nutr*. 2012; 95:1323-34. DOI: 10.3945/ajcn.111.027847
58. Pagliai G, Russo E, Niccolai E, Dinu M, Di Pilato V, Magrini A, et al. Influence of a 3-month low-calorie Mediterranean diet compared to the vegetarian diet on human gut microbiota and SCFA: the CARDIVEG Study. *Eur J Nutr*. 2020; 59:2011-24. DOI: 10.1007/s00394-019-02050-0
59. Garcia-Mantrana I, Selma-Royo M, Alcantara C, Collado MC. Shifts on Gut Microbiota Associated to Mediterranean Diet Adherence and Specific Dietary Intakes on General Adult Population. *Front Microbiol*. 2018;9. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00890
60. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of l-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013; 19:576-85. DOI: 10.1038/nm.3145
61. Van Soest APM, van Leeuwen K, Dirkse HM, Verschuren L, Kromhout D, Geleijnse JM, et al. Associations between Pro- and Anti-Inflammatory Gastro-Intestinal Microbiota, Diet, and Cognitive Functioning in Dutch Healthy Older Adults: The NU-AGE Study. *Nutrients*. 2020; 12:3471. DOI: 10.3390/nu12113471
62. Tomova A, Bukovsky I, Rembert E, Yonas W, Alwarith J, Barnard ND, et al. The Effects of Vegetarian and Vegan Diets on Gut Microbiota. *Front Nutr*. 2019;6. DOI: 10.3389/fnut.2019.00047
63. Lynch H, Johnston C, Wharton C. Plant-Based Diets: Considerations for Environmental Impact, Protein Quality, and Exercise Performance. *Nutrients*. 2018; 10:1841. DOI: 10.3390/nu10121841
64. Faria AMC, Papadimitriou A, Silva CLM, Azevedo MSP, Almeida AF, Feliciano RP, et al. Food Components and the Immune System: From Tonic Agents to Allergens. *Front Immunol*. 2013;4. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00102
65. Velasquez MT. Altered Gut Microbiota: A Link Between Diet and the Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2018; 16:321-8. DOI: 10.1089/met.2017.0163
66. De Filippo C, Di Paola M, Ramazzotti M, Albanese D, Pieraccini G, Banci E, et al. Diet, Environments, and Gut Microbiota. A Preliminary Investigation in Children Living in Rural and Urban Burkina Faso and Italy. *Front Microbiol*. 2017;8. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01979
67. Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, Poole AC, Srinivasan S, Ley RE, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*. 2015; 519:92-6. DOI: 10.1038/nature14232
68. Tran HQ, Ley RE, Gewirtz AT, Chassaing B. "Western Diet"-Induced Adipose Inflammation Requires a Complex Gut Microbiota. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2020; 9:313-33. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.09.009
69. Tang WHW, Hazen SL. The Gut Microbiome and Its Role in Cardiovascular Diseases. *Circulation*. 2017; 135:1008-10. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024251
70. Torres N, Tovar AR. The Present and Future of Personalized Nutrition. *Revista de investigación Clínica*. 2021;73. DOI: 10.24875/RIC.21000346

71. Malesza IJ, Kokot T, Wojtkiewicz J. High-Fat, Western-Style Diet, Systemic Inflammation, and Gut Microbiota: A Narrative Review. *Cells*. 2021; 10:3164. DOI: 10.3390/cells10113164
72. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 14:491-502. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.75
73. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*. 2017; 9:1021. DOI: 10.3390/nu9091021
74. Structure, function, and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012; 486:207-214. DOI: 10.1038/nature11234
75. World Health Organization (WHO). Fact sheet: obesity and overweight. World Health Organization (WHO). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html> (2017).
76. Cox AJ, West NP, Cripps AW. Obesity, inflammation, and the gut microbiota. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3:207-15. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70134-2
77. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017; 390:2627-42. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3
78. Loos RJE, Yeo GSH. The bigger picture of FTO—the first GWAS-identified obesity gene. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10:51-61. DOI: 10.1038/nrendo.2013.227
79. Qin Y, Havulinna AS, Liu Y, Jousilahti P, Ritchie SC, Tokolyi A, et al. Combined effects of host genetics and diet on human gut microbiota and incident disease in a single population cohort. *Nat Genet*. 2022;54(2):134-42. DOI: 10.1038/s41588-021-00991-z
80. Kelly T, Yang W, Chen C-S, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes*. 2008; 32:1431-7. DOI: 10.1038/ijo.2008.102
81. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006 Dec 21;444(7122):1022-3. DOI: 10.1038/4441022a
82. Lobstein T, Halkjær B, Müller N. Atlas Mundial de la Obesidad 2022. Federación Mundial de Obesidad; Londres, Reino Unido; 2022.
83. Sahoo K, Sahoo B, Choudhury AK, Sofi NY, Kumar R, Bhadoria AS. Childhood obesity: causes and consequences. *J Family Med Prim Care*. 2015; 4:187. DOI: 10.4103/2249-4863.154628
84. Hruby A, Manson JE, Qi L, Malik VS, Rimm EB, Sun Q, et al. Determinants and Consequences of Obesity. *Am J Public Health*. 2016; 106:1656-62. DOI: 10.2105/AJPH.2016.303326
85. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017; 377:13-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1614362
86. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan AG, Stevens GA, Ezzati M, et al. Obesity and cancer: An update of the global impact. *Cancer Epidemiol*. 2016; 41:8-15. DOI: 10.1016/j.canep.2016.01.003
87. Rabot S, Membrez M, Bruneau A, Gérard P, Harach T, Moser M, et al. Germ-free C57BL/6J mice are resistant to high-fat-diet-induced insulin resistance and have altered cholesterol metabolism. *FASEB J*. 2010; 24:4948-59. DOI: 10.1096/fj.10-164921
88. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci*. 2007; 104:979-84. DOI: 10.1073/pnas.0605374104
89. Lecube A, Monereo S, Rubio MA, Romero E. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Posicionamiento de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad de 2016. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017; 64:15-22. DOI: 10.1016/j.endinu.2016.11.008
90. Gérard P, Lepercq P, Leclerc M, Gavini F, Raibaud P, Juste C. Gut microbiota and obesity. *Cell Mol Life Sci*. 2016; 73:147-62. DOI: 10.1007/s00018-015-2061-5
91. Verdam FJ, Fuentes S, de Jonge C, Zoetendal EG, Erbil R, Greve JW, et al. Human intestinal microbiota composition is associated with local and systemic inflammation in obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21: E607-15. DOI: 10.1002/oby.20466
92. Dominianni C, Sinha R, Goedert JJ, Pei Z, Yang L, Hayes RB, et al. Sex, body mass index, and dietary fiber intake influence the human gut microbiome. *PLoS One*. 2015;10: e0124599. DOI: 10.1371/journal.pone.0124599
93. De la Cuesta-Zuluaga J, Corrales-Agudelo V, Carmona JA, Abad JM, Escobar JS. Body size phenotypes comprehensively assess cardiometabolic risk and refine the association between obesity and gut microbiota. *Int J Obes (Lond)*. 2018; 42:424-32. DOI: 10.1038/ijo.2017.281

94. Kocełak P, Zak-Gołab A, Zahorska-Markiewicz B, Szczerbiński Ł, Martirosian G, Chudek J, et al. Resting energy expenditure and gut microbiota in obese and normal weight subjects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013; 17:2816-21.
95. Kasai C, Sugimoto K, Moritani I, Tanaka J, Oya Y, Inoue H, et al. Comparison of the gut microbiota composition between obese and non-obese individuals in a Japanese population, as analyzed by terminal restriction fragment length polymorphism and next-generation sequencing. *BMC Gastroenterol*. 2015; 15:100. DOI: 10.1186/s12876-015-0330-2
96. Harbison JE, Roth-Schulze AJ, Giles LC, Tran CD, Ngui KM, Penno MAS, et al. Gut microbiome dysbiosis and increased intestinal permeability in children with islet autoimmunity and type 1 diabetes: A prospective cohort study. *Pediatr Diabetes*. 2019; 20:574-83. DOI: 10.1111/vedi.12865
97. Sun L, Ma L, Ma Y, Zhang F, Zhao C, Nie Y. Insights into the role of gut microbiota in obesity: pathogenesis, mechanisms, and therapeutic perspectives. *Protein Cell*. 2018; 9:397-403. DOI: 10.1007/s13238-018-0546-3
98. Patil DP, Dhotre DP, Chavan SG, Sultan A, Jain DS, Lanjekar VB, et al. Molecular analysis of gut microbiota in obesity among Indian individuals. *J Biosci*. 2012; 37:647-57. DOI: 10.1007/s12038-012-9244-0
99. Castaner O, Goday A, Park YM, Lee SH, Magkos F, Shioh SATE, et al. The gut microbiome profile in obesity: A systematic review. *Int J Endocrinol*. 2018; 2018:4095789. DOI: 10.1155/2018/4095789
100. Remely M, Hippe B, Geretschlaeger I, Stegmayer S, Hoefinger I, Haslberger AG. Increased gut microbiota diversity and abundance of *Faecalibacterium prausnitzii* and *Akkermansia* after fasting: A pilot study. *Wien Klin Wochenschr*. 2015; 127:394-8. DOI: 10.1007/s00508-015-0755-1
101. Amabebe E, Robert FO, Agbalalah T, Orubu ESF. Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. *Br J Nutr*. 2020 May 28;123(10):1127-37. DOI: 10.1017/S0007114520000380
102. Schwartz A, Taras D, Schafer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2010; 18:190-5. DOI: 10.1038/oby.2009.167
103. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*. 2013; 500:585-8. DOI: 10.1038/nature12480
104. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*. 2013; 341:1241214. DOI: 10.1126/science.1241214
105. Murga-Garrido SM, Camacho-Molina C, Velázquez-Arellano A, Sánchez-Rodríguez E, Montalvo-Martínez L, Murga-Garrido ML, et al. Alterations of the gut microbiome associated to methane metabolism in Mexican children with obesity. *Children*. 2022; 9:148. DOI: 10.3390/children9020148
106. Andoh A, Nishida A, Takahashi K, Inatomi O, Imaeda H, Bamba S, et al. Comparison of the gut microbial community between obese and lean peoples using 16S gene sequencing in a Japanese population. *J Clin Biochem Nutr*. 2016; 59:65-70. DOI: 10.3164/jcbn.15-152
107. Henderson G, Cox F, Kittelmann S, Miri VH, Zethof M, Noel SJ, et al. Effect of DNA extraction methods and sampling techniques on the apparent structure of cow and sheep rumen microbial communities. *PLoS One*. 2013; 8: e74787. DOI: 10.1371/journal.pone.0074787
108. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis*. 2015; 26:26050. DOI: 10.3402/mehd.v26.26050
109. Kong LC, Tap J, Aron-Wisnewsky J, Pelloux V, Basdevant A, Bouillot JL, et al. Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: Increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes. *Am J Clin Nutr*. 2013; 98:16-24. DOI: 10.3945/ajcn.113.058743
110. Waters JL, Ley RE. The human gut bacteria *Christensenellaceae* are widespread, heritable, and associated with health. *BMC Biol*. 2019; 17:83. DOI: 10.1186/s12915-019-0699-4
111. Million M, Maraninchi M, Henry M, Armougom F, Richet H, Carrieri P, et al. Correlation between body mass index and gut concentrations of *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium animalis*, *Methanobrevibacter smithii* and *Escherichia coli*. *Int J Obes (Lond)*. 2013; 37:1460-6. DOI: 10.1038/ijo.2013.20
112. Munukka E, Pekkala S, Wiklund P, Rasool O, Borra R, Kong L, et al. Women with and without metabolic disorder differ in their gut microbiota composition. *Obesity*. 2012; 20:1082-7. DOI: 10.1038/oby.2012.8
113. Shin NR, Whon TW, Bae JW. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends Biotechnol*. 2015; 33:496-503. DOI: 10.1016/j.tibtech.2015.06.011
114. Liu R, Hong J, Xu X, Feng Q, Zhang D, Gu Y, et al. Gut microbiome, and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention. *Nat Med*. 2017; 23:859-68. DOI: 10.1038/nm.4358
115. Derrien M, Belzer C, de Vos WM. *Akkermansia muciniphila* and its role in regulating host functions. *Microb Pathog*. 2017; 106:171-81. DOI: 10.1016/j.micpath.2016.02.005

116. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110:9066-71. DOI: 10.1073/pnas.1219451110
117. Depommier C, Everard A, Druart C, Plovier H, Van Hul M, Vieira-Silva S, et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: A proof-of-concept exploratory study. *Nat Med*. 2019; 25:1096-103. DOI: 10.1038/s41591-019-0495-2
118. Riva A, Borgo F, Lassandro C, Verduci E, Morace G, Borghi E, et al. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations. *Environ Microbiol*. 2017; 19:95-105. DOI: 10.1111/1462-2920.13463
119. Borgo F, Riva A, Benetti A, Casiraghi MC, Bertelli S, Garbossa S, et al. Relative abundance in bacterial and fungal gut microbes in obese children: A case-control study. *Childhood Obesity*. 2017; 13:78-84. DOI: 10.1089/chi.2015.0194
120. Scheepers LEJM, Penders J, Mbakwa CA, Thijs C, Mommers M, Arts ICW, et al. The intestinal microbiota composition and weight development in children: The KOALA Birth Cohort Study. *Int J Obes*. 2015; 39:16-25. DOI: 10.1038/ijo.2014.178
121. Indiani CM dos SP, Lobato LP, Araújo LR. Childhood obesity and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in the gut microbiota: A systematic review. *Childhood Obesity*. 2018; 14:501-9. DOI: 10.1089/chi.2018.0040
122. Santacruz A, Marcos A, Wärnberg J, Martí A, Martín-Matillas M, Campoy C, et al. Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents. *Obesity*. 2009; 17:1906-15. DOI: 10.1038/oby.2009.112
123. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88:894-9. DOI: 10.1093/ajcn/88.4.894
124. Million M, Angelakis E, Maraninchi M, Henry M, Giorgi R, Valero R, et al. *Lactobacillus reuteri* and *Escherichia coli* in the human gut microbiota may predict weight gain associated with vancomycin treatment. *Nutr Diabetes*. 2013;3: e87-e87. DOI: 10.1038/nutd.2013.28
125. Pinart M, Salvadó JS, Salvadó J, Suñol X, Basagaña X, Deschasaux M, et al. Gut microbiome composition in obese and non-obese persons: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2021; 14:12. DOI: 10.3390/nu14010012
126. Cheng Z, Zhang L, Yang L, Chu H. The critical role of gut microbiota in obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13. DOI: 10.3389/fendo.2022.1025706
127. Damms-Machado A, Mitra S, Schollenberger AE, Kramer KM, Meile T, Königsrainer A, et al. Effects of surgical and dietary weight loss therapy for obesity on gut microbiota composition and nutrient absorption. *Biomed Res Int*. 2015; 2015:1-12. DOI: 10.1155/2015/806248
128. Crovesy L, Ostrowski M, Ferreira DMT, 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*. 2017; 41:1607-14. DOI: 10.1038/ijo.2017.161
129. Lakshmanan AP, Vellasamy S, Cheah YK, Ganesan D, Shanmugam K, Rathakrishnan A, et al. Increased relative abundance of *Ruminococcus* is associated with reduced cardiovascular risk in an obese population. *Front Nutr*. 2022;9. DOI: 10.3389/fnut.2022.849005
130. Waldram A, Holmes E, Wang Y, Rantalainen M, Wilson ID, Tuohy KM, et al. Top-down systems biology modeling of host metabolite-microbiome associations in obese rodents. *J Proteome Res*. 2009; 8:2361-75. DOI: 10.1021/pr8009885
131. Gong J, Zhou X, Hu M, Wang Y, Tang J, Zhang X, et al. Gut microbiota characteristics of people with obesity by meta-analysis of existing datasets. *Nutrients*. 2022; 14:2993. DOI: 10.3390/nu14142993
132. Harris K, Kassis A, Major G, Chou CJ. Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders? *J Obes*. 2012; 2012:879151. DOI: 10.1155/2012/879151
133. Neal MD, Leaphart C, Levy R, Prince J, Billiar TR, Watkins S, et al. Enterocyte TLR4 mediates phagocytosis and translocation of bacteria across the intestinal barrier. *J Immunol*. 2006;176(5):3070-9. DOI: 10.4049/jimmunol.176.5.3070
134. Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, Cullender TC, Mwangi S, Srinivasan S, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science*. 2010; 328:228-31. DOI: 10.1126/science.1179721
135. Cao Y, Shen J, Ran ZH. Association between *Faecalibacterium prausnitzii* reduction and inflammatory bowel disease: A meta-analysis and systematic review of the literature. *Gastroenterol Res Pract*. 2014; 2014:1-7. DOI: 10.1155/2014/872725
136. Morris G, Berk M, Carvalho A, Caso JR, Sanz Y, Maes M. The role of microbiota and intestinal permeability in the pathophysiology of autoimmune and neuroimmune processes with an emphasis on inflammatory bowel disease, type 1 diabetes, and chronic fatigue syndrome. *Curr Pharm Des*. 2016; 22:6058-75. DOI: 10.2174/1381612822666160914182822
137. Ramos-Lopez O, Milagro FI, Riezu-Boj JI, Martinez JA. Epigenetic signatures underlying inflammation: An interplay of nutrition, physical activity, metabolic diseases, and environmental factors for personalized nutrition. *Inflammation Research*. 2021; 70:29-49. DOI: 10.1007/s00011-020-01425-y

138. Netea MG, Balkwill F, Chonchol M, Cominelli F, Donath MY, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. A guiding map for inflammation. *Nat Immunol.* 2017; 18:826-31. DOI: 10.1038/ni.3790
139. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation.* 2017; 127:1-4. DOI: 10.1172/JCI92035
140. Liébana-García R, Molina-Tijeras JA, Zambrana-García JL, Perandrés-López R, Jiménez-Navarro M, J. Baena-Canada J, et al. The gut microbiota as a versatile immunomodulator in obesity and associated metabolic disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021; 35:101542. DOI: 10.1016/j.beem.2021.101542
141. Rajkumar H, Mahmood N, Kumar M, Varikuti SR, Challa HR, Myakala SP, et al. Effect of probiotic (VSL#3) and Omega-3 on lipid profile, insulin sensitivity, inflammatory markers, and gut colonization in overweight adults: A randomized, controlled trial. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014:1-8. DOI: 10.1155/2014/348959
142. Citronberg JS, Curtis KR, White E, Newcomb PA, Newton K, Atkinson C, et al. Association of gut microbial communities with plasma lipopolysaccharide-binding protein (LBP) in premenopausal women. *ISME J.* 2018; 12:1631-41. DOI: 10.1038/s41396-018-0064-6
143. Schirmer M, Smeekens SP, Vlamakis H, Jaeger M, Oosting M, Franzosa EA, et al. Linking the human gut microbiome to inflammatory cytokine production capacity. *Cell.* 2016; 167:1125-36. e8. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.020
144. Furet J-P, Kong L-C, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot J-L, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss. *Diabetes.* 2010; 59:3049-57. DOI: 10.2337/db10-0253
145. Yun Y, Kim HN, Kim SE, Heo SG, Chang Y, Ryu S, et al. Comparative analysis of gut microbiota associated with body mass index in a large Korean cohort. *BMC Microbiol.* 2017 Jul 4;17(1):151. DOI: 10.1186/s12866-017-1052-0
146. Han JM, Levings MK. Immune regulation in obesity-associated adipose inflammation. *J Immunol.* 2013; 191:527-32. DOI: 10.4049/jimmunol.1301035
147. Hayes CL, Dong J, Galipeau HJ, Jury J, McCarville J, Huang X, et al. Commensal microbiota induces colonic barrier structure and functions that contribute to homeostasis. *Sci Rep.* 2018; 8:14184. DOI: 10.1038/s41598-018-32366-6
148. Miquel S, Martín R, Rossi O, Bermúdez-Humarán LG, Chatel JM, Sokol H, et al. Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health. *Curr Opin Microbiol.* 2013; 16:255-61. DOI: 10.1016/j.mib.2013.06.003
149. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007; 56:1761-72. DOI: 10.2337/db06-1491
150. Guo S, Al-Sadi R, Said HM, Ma TY. Lipopolysaccharide Regulation of Intestinal Tight Junction Permeability Is Mediated by TLR4 Signal Transduction Pathway Activation of FAK and MyD88. *J Immunol.* 2015; 195:4999-5010. DOI: 10.4049/jimmunol.1402598
151. Derrien M, Vaughan EE, Plugge CM, de Vos WM. *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2004; 54:1469-76. DOI: 10.1099/ijs.0.02873-0
152. Torres-Fuentes C, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. The microbiota-gut-brain axis in obesity. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017; 2:747-56. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30147-4
153. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(31):11070-5. DOI: 10.1073/pnas.0504978102
154. Murphy EF, Cotter PD, Healy S, Marques TM, O'Sullivan O, Fouhy F, et al. Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: relationship to diet, obesity, and time in mouse models. *Gut.* 2010; 59:1635-42. DOI: 10.1136/gut.2010.215665
155. Chen G, Ran X, Li B, Li Y, He D, Huang B, et al. Sodium Butyrate Inhibits Inflammation and Maintains Epithelium Barrier Integrity in a TNBS-induced Inflammatory Bowel Disease Mice Model. *EBioMedicine.* 2018; 30:317-25. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.03.030
156. Macia L, Tan J, Vieira AT, Leach K, Stanley D, Luong S, et al. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nat Commun.* 2015; 6:6734. DOI: 10.1038/ncomms7734
157. Lin HV, Frassetto A, Kowalik Jr. EJ, Nawrocki AR, Lu MM, Kosinski JR, et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS One.* 2012;7(4): e35240. DOI: 10.1371/journal.pone.0035240
158. Mattace Raso G, Simeoli R, Russo R, Santoro A, Pirozzi C, d'Emmanuele di Villa Bianca R, et al. Effects of sodium butyrate and its synthetic amide derivative on liver inflammation and glucose tolerance in an animal model of steatosis induced by high fat diet. *PLoS One.* 2013;8(8): e68626. DOI: 10.1371/journal.pone.0068626
159. Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, Brady E, Padia R, Shi H, et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity.* 2014;40(1):128-39. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.12.007

160. Feng Y, Wang Y, Wang P, Huang Y, Wang F. Short-chain fatty acids manifest stimulative and protective effects on intestinal barrier function through the inhibition of NLRP3 inflammasome and autophagy. *Cell Physiol Biochem*. 2018;49(1):190-205. DOI: 10.1159/000492853
161. Wollam J, Antebi A, Hamza I. Microbiota-Produced N-Formyl Peptide fMLF Promotes Obesity-Induced Glucose Intolerance. *Diabetes*. 2019;68(7):1415-26. DOI: 10.2337/db18-1307
162. Tang WHW, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(17):1575-84. DOI: 10.1056/NEJMoa1109400
163. Wegh CAM, Geerlings SY, Knol J, Roeselers G, Belzer C. Postbiotics and their potential applications in early life nutrition and beyond. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19):4673. DOI: 10.3390/ijms20194673
164. Cardona F, Andrés-Lacueva C, Tulipani S, Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI. Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health. *J Nutr Biochem*. 2013;24(8):1415-22. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2013.05.001
165. Agus A, Clément K, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders. *Gut*. 2021;70(6):1174-82. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323071
166. Kałużna-Czaplińska J, Gątarek P, Chirumbolo S, et al. How important is tryptophan in human health? *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(1):72-88. DOI: 10.1080/10408398.2017.1357534
167. Hendrikx T, Schnabl B. Indoles: metabolites produced by intestinal bacteria capable of controlling liver disease manifestation. *J Intern Med*. 2019;286(1):32-40. DOI: 10.1111/joim.12892

[r e v i s i ó n]

Efectos de la suplementación con curcuminoides y el ejercicio físico sobre manifestaciones del síndrome metabólico en mujeres: Una revisión sistemática con análisis secundario de interacciones

Effects of supplementation with curcuminoids and physical exercise on conditions derived from metabolic syndrome in women: A systematic review with a secondary analysis of interactions

Angel Saez-Berlanga¹, Daniel Castillo², J. Alfredo Martínez^{3,4} y Javier Gene-Morales^{1,2}

¹Prevención y Salud en Ejercicio y Deporte (Prevention and Health in Exercise and Sport [PHES]). Departamento de Educación Física y Deportiva. Universidad de Valencia. Valencia. España. ²Valoración del Rendimiento Deportivo, Actividad Física y Salud, y Lesiones Deportivas (REDAFLED). Departamento Didáctica de la Expresión Musical, Plástica y Corporal. Universidad de Valladolid. Soria. España. ³IMDEA Alimentación y CIBERobn. Madrid. España. ⁴Universidad de Valladolid. Soria. España

Palabras clave

Enfermedades metabólicas, mujeres, actividad física, nutracéuticos, cúrcuma.

>>RESUMEN

El objetivo de esta investigación fue revisar la literatura científica que analizó la suplementación con curcuminoides, el ejercicio físico y su combinación, sobre manifestaciones del síndrome metabólico. La búsqueda se concretó en cuatro bases de datos y, finalmente, se seleccionaron seis estudios. La calidad metodológica fue evaluada mediante la escala TESTEX. Todos los estudios analizaron mujeres con alguna manifestación del síndrome metabólico. Los protocolos de suplementación y de ejercicio físico mostraron una heterogeneidad asumible entre los estudios incluidos. A nivel general, se suplementó a los participantes con entre 80 y 2100 mg/día de preparados de curcuminoides con diferente posología. Los protocolos de ejercicio físico fueron, todos menos uno, entrenamientos cardiorrespiratorios (andar/correr y cicloergómetro) continuos e interválicos, a intensidades moderadas (50-80 % frecuencia cardíaca máxima), con sesiones de duración total aproximada

Correspondencia

Javier Gene-Morales
Email: javier.gene@uv.es

de 60 minutos y frecuencia de 3 días por semana. Con los datos extraídos se realizó un análisis secundario de interacciones y pruebas *t post-hoc* intra y entre grupos. El principal hallazgo fue que, en la mayoría de los estudios, la suplementación con curcuminoides, el ejercicio físico y su combinación, reportaron mejoras sobre el índice de masa corporal, circunferencia de cintura, lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos, presión arterial sistólica y glucemia en ayunas. La combinación de curcuminoides y ejercicio físico mostró modificaciones del efecto de ambos tratamientos (interacciones) al mejorar significativamente diversas variables respecto a sólo el ejercicio o sólo la suplementación. Además, la interacción suplemento + ejercicio resultó estadísticamente significativa en algunos estudios, con los mejores resultados presentándose en la glucemia. En conclusión, la suplementación con curcuminoides, el ejercicio físico y su combinación son posibles estrategias positivas para el manejo terapéutico del síndrome metabólico.

Nutr Clin Med 2024; XVIII (1): 24-40

DOI: 10.7400/NCM.2024.18.1.5130

Key words

Metabolic diseases, female, physical activity, nutraceuticals, turmeric.

<<ABSTRACT

The aim of this research was to review the scientific literature that analyzed supplementation with curcuminoids, physical exercise, and their combination, on parameters associated with metabolic syndrome. We conducted the search in four databases and, finally, six studies were selected. Methodological quality was evaluated through the TESTEX scale. All the studies analyzed women with a component disorder associated with metabolic syndrome. Supplementation and physical exercise protocols were heterogeneous among the studies included. In general terms, participants ingested between 80 and 2100 mg/day of curcuminoids supplements with different presentation and concentrations. Physical exercise protocols were, all except one, continuous or interval cardiorespiratory training (walk/run, cycloergometer), at moderate intensities (50-80% maximum heart rate), with a mean duration of approximately 60 minutes per session, and a frequency of three days per week. With the data extracted from the studies, we conducted a secondary analysis of interactions and within- and between-group *post-hoc t* tests. The main findings were that, in most of the studies, supplementation with curcuminoids, physical exercise, and their combination, reported improvements in the body mass index, waist circumference, high-density lipoproteins (HDL), triglycerides, systolic blood pressure, and fasting glycaemia. The combination of supplementation with curcuminoids and physical exercise modified the effect of each treatment (interactions) as it significantly improved several variables compared to exercise alone or supplementation alone. Additionally, the interaction supplement*exercise was statistically significant in some studies, with the best results being found in the fasting glycaemia. In conclusion, supplementation with curcuminoids, physical exercise, and their combination, are plausible positive strategies for the therapeutic management of metabolic syndrome.

Nutr Clin Med 2024; XVIII (1): 24-40

DOI: 10.7400/NCM.2024.18.1.5130

>>INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico es un conjunto de afecciones que, en combinación, se vinculan a riesgo de padecer diabetes *mellitus* tipo 2, accidentes cerebrovasculares, cardiopatías coronarias, deterioro cognitivo y otras complicaciones de salud graves¹. Los criterios convencionales de síndrome metabólico, según el Panel de Tratamiento del Adulto III (*Adult Treatment Panel, ATP III*), incluyen presen-

tar tres o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad abdominal, hipertensión, hiperglucemia, hipertrigliceridemia y niveles bajos de colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad (HDL)^{1,2}. En la última década, la prevalencia de mujeres con síndrome metabólico en España se situó alrededor del 32 %³. Considerando la alta prevalencia y los riesgos asociados al síndrome metabólico, se hace relevante conocer potenciales estrategias para su prevención y tratamiento.

Además de tratamientos farmacológicos para el manejo de las morbilidades asociadas al síndrome metabólico⁴, adoptar un estilo de vida saludable es actualmente uno de los ejes terapéuticos⁵, incluyendo aspectos como la estabilidad emocional, el descanso y el cuidado personal, la dieta y la actividad física/ejercicio físico⁶. En los últimos años existe un interés creciente por la nutrición y el ejercicio de precisión⁷ y/o el uso de nutracéuticos como los curcuminoides^{8,9}. El ejercicio adecuadamente programado es preciso para el mantenimiento de la salud y la prevención de diversas enfermedades metabólicas¹⁰⁻¹². Por otra parte, los curcuminoides se han asociado con multitud de efectos beneficiosos para la salud, atribuyéndoseles propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, anticancerígenas, antibióticas y neuroprotectoras^{8,9,13-16}. Los curcuminoides (curcumina, demethoxycurcumina y didemethoxycurcumina, entre otros) son principios activos polifenólicos presentes en la cúrcuma^{13,16}.

El ejercicio físico y el consumo de curcuminoides comparten algunos mecanismos que resultan positivos para el manejo del síndrome metabólico y las comorbilidades^{14,15,17-19}. Son ejemplos la regulación del perfil lipídico a través de una mayor oxidación de ácidos grasos por activación de las vías metabólicas de las grasas y un aumento de actividad de la lipoproteína lipasa, entre otros; regulación del perfil glucémico y resistencia a la insulina por la inhibición de la gluconeogénesis en el hígado y mayor consumo de glucosa mediada por insulina a través de la regulación al alza del transportador de glucosa 4, entre otros; modulación de aspectos vasculares para la prevención de enfermedad cardiovascular, aterosclerosis y disfunción endotelial mediante el bloqueo de producción de especies reactivas del oxígeno y regulación de la endotelina 1, entre otros; modulación del sistema inmune a través de la inhibición de células T reguladoras y estimulación de células T efectoras, entre otros; disminución de las citoquinas inflamatorias y aumento de las citoquinas antiinflamatorias; etc.^{14,15,17-19}. En línea con lo anterior, la suplementación con curcuminoides ha demostrado atenuar los efectos contraproducentes del ejercicio de alta intensidad (por ejemplo, reducción de la función endotelial, daño muscular, etc.) en diferentes circunstancias^{20,21}. Con esto, surge la cuestión de si la interacción entre la suplementación con curcuminoides y el ejercicio físico puede producir un efecto sinérgi-

co para el manejo del síndrome metabólico. Por tanto, es necesario revisar la literatura científica en este sentido para vislumbrar la potencial interacción entre el polifenol (curcuminoides) y el ejercicio físico.

Atendiendo a todo lo comentado anteriormente, el objetivo de la presente revisión sistemática fue revisar y analizar la literatura científica que evaluó los efectos de la suplementación con curcuminoides, el ejercicio físico y su combinación, sobre manifestaciones del síndrome metabólico.

>> MATERIALES Y MÉTODOS

Esta revisión sistemática se llevó a cabo de acuerdo con pautas previas y se informó siguiendo las directrices de la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) vigente²².

Fuentes de información y estrategias de búsqueda

Entre el 10 de septiembre de 2023 y el 25 de septiembre de 2023, la búsqueda de estudios se realizó en las siguientes bases de datos: Web of Science (WOS), Scopus, PubMed (Medline) y EMBASE, sin la aplicación de filtros. También se realizó una búsqueda manual interna en la lista de referencias de cada estudio elegible. Dos investigadores (ASB y JGM) examinaron publicaciones de erratas y retractaciones de los estudios elegibles para evitar sesgos. No se incluyeron documentos pre-registrados ni datos complementarios. Dos autores (ASB y JGM) realizaron búsquedas independientes tras consensuar con los otros dos autores (DC y JAM). No se aplicaron restricciones de fecha o idioma para las búsquedas.

La estrategia de búsqueda hizo uso de términos de texto libre, términos MeSH (Medical Subject Headings) y los operadores booleanos AND/OR. La ecuación de búsqueda específica implementada en “all fields” (PubMed), “topic” (WOS), “article title, abstract, keywords” (Scopus) y “broad search” (Embase) fue: (“Resistance Training” OR Train* OR “Resistance-training” OR “Strength training” OR “Weight training”) AND (“curcuma” OR “curcumin” OR “turmeric” OR “curcuma supplementation” OR “curcuma consumption”) AND (“Metabolic syndrome”

OR Obesity OR Hypertension OR Diabetes OR Atherosclerosis OR "Blood Pressure" OR Triglycerides OR "LDL cholesterol" OR "HDL cholesterol" OR "Bone mineral density" OR "BMD" OR Osteoporosis) AND (Aged OR Aging OR Old OR Older OR Elder*)).

Criterios de elegibilidad

Siguiendo un enfoque PICO²³, los estudios incluidos debían cumplir los siguientes criterios: (población) muestra compuesta de adultos o adultos mayores con al menos una de las siguientes: obesidad abdominal, hipertensión, hiperglucemia, hipertrigliceridemia y / o niveles bajos de HDL colesterol; (intervención) incluir un grupo experimental que siguiera un programa de ejercicio físico combinado con suplementación con curcuminoides; (comparación) comparar el grupo experimental con un grupo de contraste en un diseño aleatorizado y controlado; y (resultados) medir pre- y posintervención una variable vinculada con el diagnóstico del síndrome metabólico. Fueron excluidos de la revisión todos los estudios no escritos en inglés o castellano, y que no fueran artículos originales (revisiones, cartas al editor, editoriales, capítulos de libro, resúmenes, comunicaciones, etc.).

Proceso de selección y extracción de datos

Dos autores (ASB y JGM) revisaron de forma independiente los títulos y resúmenes para realizar una primera selección de artículos, y los resultados obtenidos se pusieron en común con el resto de los autores (DC y JAM). La eliminación de duplicados se realizó manualmente. A continuación, se examinó de manera independiente cada artículo seleccionado en la primera fase para realizar un cribado final y seleccionar los estudios a ser incluidos definitivamente.

En este punto, se recopilaron manualmente los datos de los artículos. Cuando faltaban datos relevantes o se necesitaban detalles adicionales, se contactó (una vez) con los autores de los estudios y se solicitó la información necesaria. En los casos en los que no hubo respuesta y que los datos se mostraban en una figura, se utilizó el *software* validado WebPlotDigitizer (<https://apps.automeris.io/wpd/>) para obtener los valores exactos de las figuras publicadas²⁴.

Recogida y organización de datos

Los datos recopilados incluyeron: autores y año de publicación; número de participantes y características; duración de la intervención; tipo de suplemento; protocolo de suplementación; tipo de ejercicio; protocolo de ejercicio, incluyendo frecuencia, volumen e intensidad. Todos los estudios incluyeron un grupo control, sedentario, sin suplemento o con placebo (C), un grupo que sólo consumía el suplemento de curcumina (SC), un grupo que realizaba solamente ejercicio físico (EF) y un grupo que combinaba el ejercicio físico con suplementación con curcumina (EF + SC). Por último, se preparó una tabla recogiendo los valores pre- y posintervención de cada variable dependiente (índice de masa corporal [IMC], circunferencia de cintura, triglicéridos, HDL colesterol, presión arterial sistólica y glucemia en ayunas).

Calidad metodológica de los estudios incluidos

La calidad metodológica de cada estudio incluido fue evaluada de forma independiente por dos autores (ASB y JGM), y cualquier discrepancia se resolvió mediante consenso con los otros dos autores (DC y JAM). Los análisis de calidad utilizaron la escala TESTEX (Tool for the assessment of Study quality and reporting in EXercise), calificando como calidad "baja" (0-5), "media" (6-10) o "alta" (11-15)²⁵. La validez y fiabilidad de esta escala, además de la concordancia con otras escalas (por ejemplo, la escala PEDro [Physiotherapy Evidence Database]), han sido establecidas previamente²⁵.

Análisis de los datos

Tras la extracción de los datos (media y desviación estándar) pre- y posintervención de cada grupo, se llevó a cabo una organización e integración de los datos recopilados. Además, se calculó el cambio de pre- a posintervención. La significación estadística de las comparaciones intragrupo (comparación de valores pre y posintervención de cada grupo) fue extraída de cada artículo. Debido a que los estudios reportaban de manera irregular los valores del resto de los análisis inferenciales y, por tanto, no era posible analizar el efecto de cada uno de los factores (suplemento y ejercicio) y su interacción, se llevó a cabo un análisis secundario²⁶.

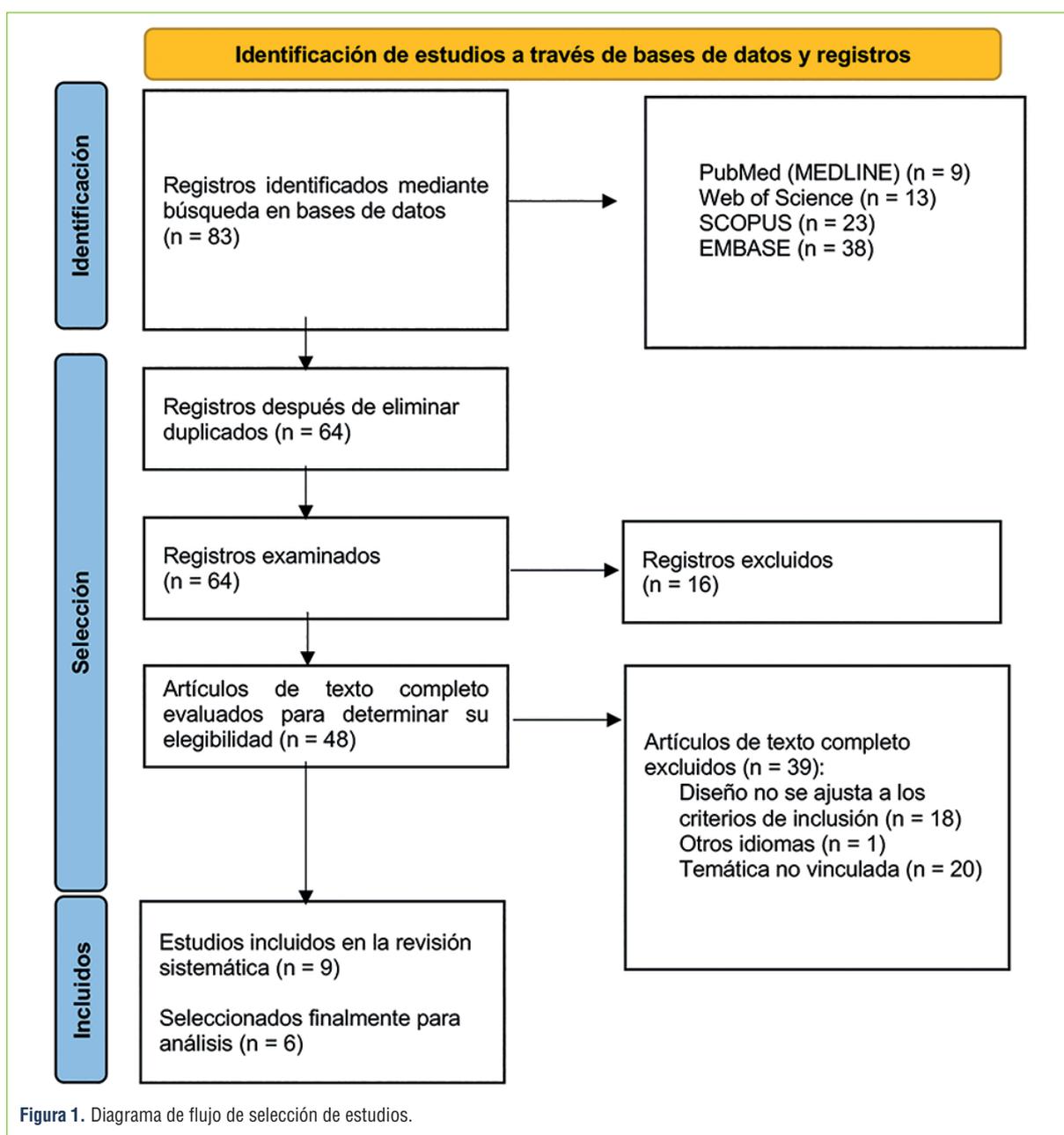
Para el análisis secundario, considerando que no había diferencias entre grupos en los valores preintervención, se realizó manualmente un análisis de la varianza (ANOVA) de dos vías sobre los valores posintervención para evaluar el efecto del suplemento, del ejercicio y su interacción, como factores entre sujetos. Para la prueba ANOVA se utilizaron los datos resumen de cada artículo (media, desviación estándar y tamaño de cada grupo). A continuación, se realizaron pruebas *t post-hoc* entre grupos (comparación de los valores posintervención entre el grupo EF + SC con el resto de los grupos) mediante la calculado-

ra Exploratory Software for Confidence Intervals (ESCI)²⁷.

>> RESULTADOS

Resultados de la búsqueda

Las búsquedas en las bases de datos permitieron encontrar 83 documentos (figura 1). Tras eliminar duplicados y cribar los registros, se mantuvieron 48 artículos para ser revisados a texto completo. Además, se excluyó un artículo



por encontrarse escrito en un idioma con caracteres diferentes a los occidentales. En este paso, se escogieron 9 estudios potencialmente incluidos²⁸⁻³⁶. Tras el tratamiento, análisis y evaluación de los datos de estos estudios, se observó que algunos artículos utilizaban la misma muestra y las mismas variables y, por tanto, no podían considerarse independientes. De manera más específica, se unificaron como un único estudio para análisis los dos estudios de Darmian *et al.*^{28,29}. También se unificaron como un único estudio los manuscritos de Dolati *et al.*³⁰ y Farzad *et al.*³¹. Además, se excluyó un artículo por ser el único que analizaba el entrenamiento de la fuerza³². Finalmente, el análisis fue realizado en 6 artículos que se podían considerar independientes.

Características de los estudios

Las características específicas de cada uno de los estudios se presentan en la tabla I. En primer lugar, se destaca que todos los estudios utilizaron mujeres y que todos fueron llevados a cabo en Irán a excepción de uno, que se realizó en Japón³⁵. El total de participantes analizados entre todos los estudios fue de 255, oscilando entre la edad entre ~38 y ~62 años. La duración de los estudios fluctuó entre 6 y 8 semanas. Cabe enfatizar que casi todos los estudios incluyeron participantes con síndrome metabólico o alguna comorbilidad (por ejemplo, diabetes *mellitus* tipo 2, obesidad, hiperlipidemia, etc.). Sólo un estudio utilizó mujeres obesas pero aparentemente sanas³⁵.

En cuanto al protocolo de suplementación, hubo variaciones entre los estudios en el tipo de suplemento, incluyendo polvo de cúrcuma, cápsulas o pastillas de nanocúrcuma, nanomicelas de cúrcuma en gel o cápsulas, etc. Las concentraciones de curcuminoides y el método de extracción difirieron entre los suplementos utilizados por cada estudio. La mínima dosis utilizada fue de 80 mg/día y la máxima de 2100 mg/día.

Respecto a los programas de entrenamiento, los estudios incluidos emplearon protocolos de ejercicio cardiorrespiratorio como correr, andar o pedalear en cicloergómetro, tanto continuo como interválico. La duración de los entrenamientos varió entre 25 y aproximadamente 60 minutos, y la frecuencia entre 3 y 6 días por semana. Se utilizaron intensidades de entre el 50 y el 80 % de la frecuencia cardíaca máxima.

Calidad metodológica de los estudios incluidos

Según la escala TESTEX, los estudios incluidos alcanzaron una puntuación media de $7,90 \pm 2,13$ sobre 15. Las puntuaciones obtenidas fueron de 10 puntos para Darmian *et al.*^{28,29}, 9 puntos para Farzad *et al.*³¹, 8 puntos para Dolati *et al.*³⁰, 7 puntos para Sugawara *et al.*³⁵ y Osali³³, 6 puntos para Osali y Rostami³⁴ y, finalmente, 4 puntos para Zamani y Rezagholizadeh³⁶.

Síntesis de resultados

La figura 2 presenta gráficamente un resumen de los resultados obtenidos por cada grupo de participantes con valores desajustados (por ejemplo, hiperglucemia, dislipemia y/o hipertensión), es decir, todos los estudios excepto el que evaluó mujeres obesas aparentemente sanas³⁵. Los resultados descriptivos y la significación de las diferencias entre el grupo EF + SC y el resto de los grupos se presentan en la tabla II. Además, para analizar la significación de la interacción ejercicio + suplemento, se realizó un ANOVA sobre los valores posintervención. Los resultados se muestran en la tabla III junto con los valores descriptivos de la diferencia pre-post de cada grupo y la significancia de los análisis post-hoc intragrupo.

Índice de masa corporal

Todos los estudios, a excepción de uno, analizaron sujetos con sobrepeso u obesidad ($IMC \geq 25$), observándose un efecto significativo del ejercicio y la suplementación con curcuminoides sobre el IMC en tres de los cinco estudios analizados. La interacción ejercicio + suplemento fue estadísticamente significativa sobre el IMC en dos de los cinco estudios. Mientras que los tres grupos de intervención (SC, EF y EF + SC) mejoraron significativamente en la mayoría de los estudios, no se observaron diferencias significativas entre EF + SC y los grupos SC o EF.

Circunferencia de cintura

Todos los sujetos se encontraban por encima de 88 cm de circunferencia de cintura, lo que indica sobrepeso. Se encontró un efecto significativo del ejercicio sobre la circunferencia de cintura en los tres estudios analizados. Además, en dos de ellos el efecto de la cúrcuma fue estadísticamente significativo. Por último, la interacción

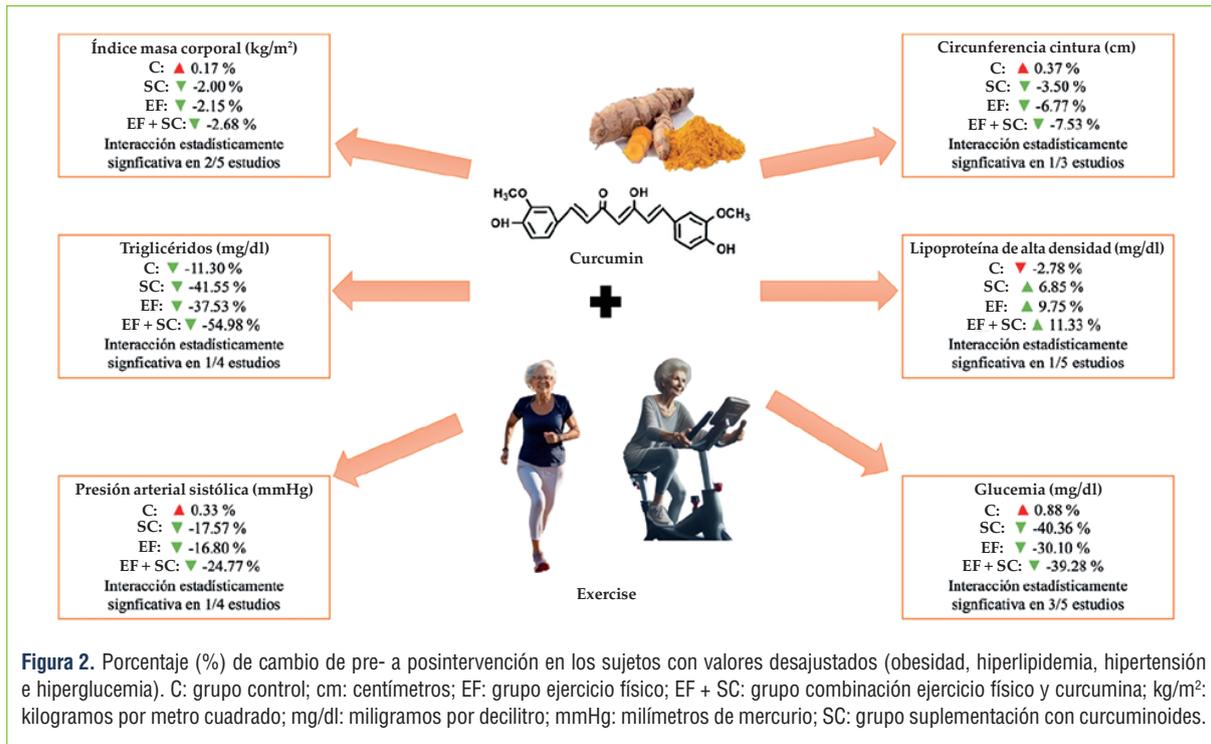
TABLA I. PROTOCOLOS DE SUPLEMENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

Autor, año, referencia	Participantes, sexo, edad, manifestaciones clínicas	Duración (semanas)	Tipo suplemento	Tipo ejercicio	Protocolo ejercicio	Variables
Sugawara <i>et al.</i> , 2012	45 mujeres 9,75 ± 1,75 años Sin enfermedades crónicas o cardiovasculares	8	Nanopartículas de curcumina altamente absorbible en cápsula (Theracurmin®, Theravalues Corporation) Placebo (dextrina y maltosa) 6 cápsulas / día, 25 mg / cápsula	Cardiorrespiratorio (cicloergómetro en laboratorio + caminar en casa, supervisado) Control (sedentario)	Frecuencia 3-6 días / semana Volumen 1 x 25-45 min Intensidad 60-75 % FCmáx	IMC HDL SBP
Dolati <i>et al.</i> , 2020 Farzad <i>et al.</i> , 2020	40 mujeres 38,43 ± 4,46 años Sobrepeso	8	Extracto de curcumina en cápsula, 85 % de curcuminoides (Golha company) Placebo (almidón) 2 cápsulas / día, 250 mg / cápsula	Cardiorrespiratorio (correr en cinta en gimnasio) Control (sedentario)	Frecuencia 3 días / semana Volumen 1 x 20 min + 90 s por sesión 6 min calentamiento Intensidad 50-80 % FCmáx	IMC Triglicéridos HDL Glucemia
	40 mujeres 38,37 ± 4,50 años 25-30 kg / m ² IMC	8	Extracto de curcumina en cápsula, 75-85 % de curcuminoides (Golha company) Placebo (almidón) 2 cápsulas / día, 250 mg / cápsula	Cardiorrespiratorio (correr en cinta en gimnasio) Control (sedentario)	Frecuencia 3 días / semana Volumen 1 x 20 min + 90 s por sesión 6 min calentamiento Intensidad 50-80 % FCmáx	
Osali, 2020	44 mujeres 62,30 ± 1,23 años Síndrome metabólico > 30 kg / m ² IMC > 88 cm circunferencia cintura	6	Nanocurcumina (10 %) + curcuminoides (2 %) + otros componentes en cápsula efervescente (Theravalues Corporation) Placebo (maltodextrina) 1 cápsula / día, 80 mg / cápsula	Cardiorrespiratorio (andar / correr en cinta, no se indica detalle) Control (sedentario)	Frecuencia No indica Volumen 3 x 12-17 min Intensidad 60-75 % FC reserva Descanso: 5 min	IMC Circunf. cintura Triglicéridos HDL SBP Glucemia

TABLA I (CONT.). PROTOCOLOS DE SUPLEMENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

Autor, año, referencia	Participantes, sexo, edad, manifestaciones clínicas	Duración (semanas)	Tipo suplemento	Tipo ejercicio	Protocolo ejercicio	Variables
Darmian <i>et al.</i> , 2021	42 mujeres 43,42 ± 2,43 años Hiperlipidemia y diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 > 6 HbA1c > 150 mg/dl Triglicéridos > 100 mg/dl LDL 25-30 kg/m ² IMC	8	Polvo de cúrcuma en cápsula (Traditional Medicine Research Center) Placebo (harina de almidón de maíz) 1 cápsula/día, 2100 mg/cápsula	Cardiorrespiratorio (caminar en casa, supervisado) Control (sedentario)	Frecuencia 3 días/semana Volumen 1 x 20-40 min 10 min calentamiento 10 min vuelta a la calma Intensidad 60-75 % FCmáx/10-13 Escala Borg	IMC Circunf. cintura Triglicéridos HDL SBP Glucemia
Darmian <i>et al.</i> , 2022	42 mujeres 43,42 ± 2,43 años Hiperlipidemia y diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 > 126 mg/dl Glucemia en ayunas > 150 mg/dl Triglicéridos 25-30 kg/m ² IMC	8	Polvo de cúrcuma en cápsulas (Dineh Pharmaceutical Company) Placebo (harina de almidón de maíz) 3 cápsulas/día, 700 mg/cápsula	Cardiorrespiratorio (caminar en casa, supervisado) Control (sedentario)	Frecuencia 3 días/semana Volumen 1 x 20-40 min 10 min calentamiento 10 min vuelta a la calma Intensidad 60-75 % FCmáx/10-13 Escala Borg	Glucemia
Zamani & Rezagholizadeh, 2021	40 mujeres 46,10 ± 5,02 años Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	8	Nanomicelas de curcumina en gel (Exir Nano Sina) Control (no suplemento) 1 gel/día, 80 mg/gel	Cardiorrespiratorio (correr en cinta, sin detallar) Control (sedentario)	Frecuencia 3 días/semana Volumen 1 x 45-60 min Intensidad 50-70 % FCmáx	Glucemia
Osali & Rostami, 2023	44 mujeres 62,30 ± 1,23 años Síndrome metabólico	6	Nanocurcumina en cápsulas (no especifican compañía) Placebo (no se especifica) 1 cápsula/día, 80 mg/cápsula	Cardiorrespiratorio (no se especifica) Control (sedentario)	Frecuencia 3 días/semana Volumen 3 x 12-17 min 5 min calentamiento 5 min vuelta calma Intensidad 65-75 % FC reserva Descanso: 5 min	IMC Circunf. cintura Triglicéridos HDL SBP Glucemia

Circunf.: circunferencia; cm: centímetros; FC: frecuencia cardíaca; FCmáx: frecuencia cardíaca máxima; IMC: índice de masa corporal; kg/m²: kilogramos por metro cuadrado; HDL (en inglés): *high-density lipoprotein* (en castellano, lipoproteína de alta densidad); LDL: (en inglés): *low-density lipoprotein* (en castellano, lipoproteína de baja densidad); mg: miligramos; min: minutos; SBP (en inglés): *systolic blood pressure* (en castellano, presión arterial sistólica).



suplementación + ejercicio resultó significativa en uno de los estudios. Al igual que con la otra variable de adiposidad analizada (IMC), aunque todos los grupos de intervención mejoraron, no se hallaron diferencias significativas entre EF + SC y los grupos SC o EF, a excepción de una diferencia entre EF + SC y SC en un estudio.

Triglicéridos

Tres de los cuatro estudios incluyeron sujetos con niveles de triglicéridos de moderados a altos (> 150 mg/dl), encontrándose un efecto significativo de la suplementación y el ejercicio en dos de los estudios, la interacción fue significativa en uno de ellos. Tres estudios mostraron reducciones significativas de triglicéridos en todos los grupos experimentales. Sólo se encontraron valores significativamente mejores para EF + SC comparado con EF y SC en uno de los estudios. En otro estudio, estas diferencias fueron significativas solamente con SC.

Lipoproteínas de alta densidad

Sólo dos de los cinco estudios incluyeron sujetos con niveles recomendados de HDL colesterol por encima de 50 mg/dl, observándose un efecto significativo del ejercicio y de la suplementación con curcuminoides en la mayoría de los estudios.

Por lo contrario, la interacción suplementación + ejercicio resultó significativa en un estudio. Respecto a la comparación *post-hoc* intragrupo, en tres de los cinco estudios se comunicó un incremento significativo en todos los grupos experimentales. *A contrario sensu*, un estudio notificó aumentos significativos tras EF + SC y EF, y otro exclusivamente tras EF. Además, en un estudio se obtuvieron significativamente mejores resultados para EF + SC que para el resto de los grupos, y en otro estudio significativamente mejores valores para EF + SC que para SC.

Presión arterial sistólica

Tres de los cuatro estudios analizados incluyeron participantes con hipertensión (> 130 mmHg). El factor suplementación mostró un efecto significativo sobre la presión arterial sistólica en tres de cuatro estudios, y el ejercicio en cuatro de los cuatro estudios. La interacción suplementación + ejercicio resultó significativa en un estudio. De acuerdo con lo anterior, todos los grupos de intervención mejoraron en todos los estudios, a excepción del grupo SC en el estudio que incluyó sujetos normotensos. El grupo EF + SC obtuvo significativamente mejores resultados que EF y que SC en dos estudios y que SC en un tercer estudio.

TABLA II. EFECTOS DEL EJERCICIO FÍSICO, LA SUPLEMENTACIÓN CON CURCUMINA Y SU COMBINACIÓN SOBRE LAS MANIFESTACIONES DEL SÍNDROME METABÓLICO RESPECTO A UN GRUPO CONTROL

Variable	Estudios (primer autor y año)	Preintervención						Posintervención									
		C		SC		EF		EF + SC		C		SC		EF		EF + SC	
		M	DE	M	DE	M	DE	M	DE	M	DE	M	DE	M	DE	M	DE
IMC (kg/m ²)	Sugawara, 2012	21,6	0,8	23,0	0,7	23,4	1,0	23,7	1,0	21,7***	0,8	23,1	0,7	23,3	1,0	23,5	0,9
	Dolati, 2020; Farzad 2020	27,2	1,4	27,0	1,9	27,5	1,7	28,2	1,7	26,9	1,6	26,6	2,1	27,1	1,9	28,0	1,6
	Osali, 2020	29,0	1,6	29,5	2,7	32,2	2,5	31,2	3,1	29,1	1,5	29,7	2,6	31,3	2,4	29,9	3,3
	Darmian, 2021, 2022	29,0	1,0	29,3	0,3	28,1	1,2	28,2	1,0	30,1***	0,9	27,9	0,1	27,1	1,1	27,0	2,2
	Osali, 2023	34,5	5,4	33,6	7,6	33,6	4,5	34,7	5,6	34,3*	8,4	27,2	5,7	27,4	3,6	26,7	4,8
Circunf. cintura (cm)	Osali, 2020	104,8	7,0	102,4	5,7	105,0	10,8	103,5	6,8	104,2	6,5	103,9	6,9	101,1	5,6	98,8	5,9
	Darmian, 2021, 2022	96,8	1,4	97,4	1,1	95,3	2,0	97,1	2,1	98,2***	2,2	95,2***	1,5	90,1	1,8	89,2	3,0
	Osali, 2023	104,0	4,8	103,4	5,6	104,8	5,3	102,6	5,6	104,2***	5,8	93,6	2,4	93,5	3,6	92,6	3,7
TG (mg/dl)	Dolati, 2020; Farzad, 2020	83,7	32,9	107,9	39,2	94,0	29,3	119,7	94,1	83,7	23,0	108,3	63,3	93,7	35,7	109,5	96,2
	Osali, 2020	225,3	69,2	215,6	50,4	223,1	64,5	232,1	62,7	180,3	55,2	164,6	24,1	197,7	69,2	161,6	39,9
	Darmian, 2021, 2022	183,2	4,5	181,7	7,0	184,0	6,8	181,2	5,3	186,2***	2,9	177,9***	4,1	173,1***	2,3	164,1	2,3
	Osali, 2023	264,1	45,5	256,3	74,3	256,3	73,3	264,1	45,5	260,9***	68,7	144,5	12,6	142,8	11,9	142,0	12,1
	Sugawara 2012	72,0	5,0	63,0	6,0	61,0	3,0	68,0	4,0	71,0	4,0	63,0***	5,0	69,0	3,0	71,0	4,0
HDL (mg/dl)	Dolati, 2020; Farzad, 2020	63,7	16,0	53,9	10,8	52,5	8,2	60,3	22,2	54,1	16,6	58,4	18,2	66,4	10,2	72,6	22,9
	Osali, 2020	45,6	5,2	46,7	3,7	47,3	5,2	46,7	7,0	44,7***	2,8	52,6	3,2	53,3	4,4	56,9	7,3
	Darmian, 2021, 2022	32,2	2,2	32,2	2,7	31,1	2,9	33,2	4,1	30,2***	1,4	36,6***	1,8	38,1***	1,0	43,2	3,5
	Osali, 2023	45,2	4,5	42,3	10,4	41,4	12,5	41,9	11,6	46,6*	6,8	54,9	8,7	53,5	4,8	54,6	9,6
	Sugawara, 2012	119,0	3,0	120,0	3,0	117,0	3,0	119,0	2,0	117,0*	3,0	117,0*	3,0	113,0	4,0	114,0	3,0
SBP (mmHg)	Osali, 2020	152,0	14,7	146,9	11,7	145,2	15,2	145,4	9,1	152,7***	11,5	132,1***	10,3	137,7***	7,9	120,0	2,6
	Darmian, 2022	132,0	2,8	131,0	3,2	134,0	2,3	133,1	4,1	133,8***	3,2	128,0**	2,3	128,1*	2,2	124,1	3,9
	Osali, 2023	161,3	5,6	157,4	6,76	158,4	7,3	160,4	6,6	159,9***	7,6	122,4	2,9	121,4	3,7	120,4	3,0
	Dolati, 2020; Farzad, 2020	93,4	10,0	96,5	12,1	92,2	6,3	93,3	5,8	93,4	17,6	88,3	4,7	88,8	3,8	90,5	7,5
	Osali, 2020	183,1	52,8	178,6	52,8	170,2	50,5	172,5	52,7	182,1***	51,3	111,4	9,6	125,9	27,2	108,8	7,1
Glucemia (mg/dl)	Darmian, 2021, 2022	153,4	2,5	155,1	2,0	155,1	1,5	152,8	1,8	158,6***	1,8	147,5***	2,1	141,5***	2,1	134,5	2,4
	Zamani, 2021	153,1	21,8	199,3	22,5	149,4	21,0	166,7	21,3	156,9***	15,2	151,4**	17,0	127,4	16,9	126,4	16,3
	Osali, 2023	174,6	4,3	184,5	31,4	182,8	32,7	186,0	32,9	171,0*	64,0	113,7	12,1	115,6	10,7	114,7	11,0

*: diferencias significativas con el grupo EF + SC en el nivel $p \leq 0,05$; **: diferencias significativas con el grupo EF + SC en el nivel $p \leq 0,01$; ***: diferencias significativas con el grupo EF + SC en el nivel $p \leq 0,001$; C: grupo control; Circunf.: circunferencia; cm: centímetros; DE: desviación estándar; EF: ejercicio físico; EF+SC: combinación ejercicio físico + suplementación con curcumina; HDL: (en inglés): *high-density lipoprotein* (en castellano: lipoproteína de alta densidad); IMC: índice de masa corporal; kg/m²: kilogramos por metro cuadrado; M: media; mg/dl: miligramos por decilitro; mmHg: milímetros de mercurio; SBP (en inglés): *systolic blood pressure* (en castellano: presión arterial sistólica); SC: suplementación con curcumina; TG: triglicéridos.

TABLA III. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE LA VARIANZA (ANOVA) Y VALORES DELTA DE CAMBIO (Δ) PREINTERVENCIÓN A POSINTERVENCIÓN

Variable	Estudios (primer autor y año)	Diferencia pre-post (Δ)				ANOVA sobre valores post (valor p)			
		C	SC	EF	EF + SC	Suplemento	Ejercicio	Interacción	
IMC (kg/m ²)	Sugawara, 2012	0,1	0,1	-0,1	-0,2*	**	***	*	
	Dolati, 2020; Farzad, 2020	-0,3	-0,4*	-0,5*	-0,2	N/S	N/S	N/S	
	Osali, 2020	0,1	0,1*	-0,9***	-1,3***	N/S	N/S	N/S	
	Darmian, 2021, 2022	1,1***	-1,4**	-1,0*	-1,2***	**	***	*	
	Osali, 2023	-0,2	-6,3*	-6,2*	-8,0*	*	*	N/S	
	Osali, 2020	-0,6	1,5	-3,9***	-4,8***	N/S	*	N/S	
Circunf. cintura (cm)	Darmian, 2021, 2022	1,5*	-2,2*	-5,1***	-7,9***	**	***	N/S	
	Osali, 2023	0,2	-9,8*	-11,3*	-9,9*	***	***	***	
	Dolati, 2020; Farzad, 2020	0,0	0,4	-0,3	-10,2	N/S	N/S	N/S	
TG (mg/dl)	Osali, 2020	-45,0*	-51,0***	-25,4***	-70,5***	N/S	N/S	N/S	
	Darmian, 2021, 2022	3,0***	-3,8***	-10,9***	-17,1***	***	***	N/S	
	Osali, 2023	-3,2	-111,8*	-113,5*	-122,1*	***	***	***	
	Sugawara, 2012	-1,0	0,0	8,0*	3,0	*	*	***	
	Dolati, 2020; Farzad, 2020	-9,6**	4,5	13,9**	12,3*	N/S	*	N/S	
HDL (mg/l)	Osali, 2020	-0,9	5,9*	6,1***	10,3***	***	***	N/S	
	Darmian, 2021, 2022	-2,0**	4,4**	6,9**	10,0***	***	***	N/S	
	Osali, 2023	1,4	12,6*	12,1*	12,7*	*	N/S	N/S	
	Sugawara, 2012	-2,0	-3,0	-4,0*	-5,0*	N/S	***	N/S	
SBP (mmHg)	Osali, 2020	0,7	-14,8***	-7,5***	-25,4***	***	***	N/S	
	Darmian, 2022	1,7*	-3,0*	-6,0***	-9,0***	***	***	N/S	
	Osali, 2023	-1,4	-34,9*	-36,9*	-39,9*	***	***	***	
	Dolati, 2020; Farzad, 2020	0,0	-8,2*	-3,4	-2,8	N/S	N/S	N/S	
Glucemia (mg/dl)	Osali, 2020	-1,0	-67,2***	-44,3***	-63,7***	***	***	*	
	Darmian, 2021, 2022	5,2**	-7,6***	-13,6***	-18,3***	***	***	**	
	Zamani, 2021	3,8	-47,9*	-22,0*	-40,3*	N/S	***	N/S	
	Osali, 2023	-3,6	-70,9*	-67,2*	-71,3*	**	**	**	
	Dolati, 2020; Farzad, 2020	0,0	-8,2*	-3,4	-2,8	N/S	N/S	N/S	

*; diferencias significativas entre el valor preintervención y el valor posintervención en el nivel $p \leq 0,05$; **, diferencias significativas entre el valor preintervención y el valor posintervención en el nivel $p \leq 0,01$; ***, diferencias significativas entre el valor preintervención y el valor posintervención en el nivel $p \leq 0,001$; N/S: no significativo $p > 0,05$. C: grupo control; Circunf.: circunferencia; cm: centímetros; DE: desviación estándar; EF: ejercicio físico (EF); EF + SC: combinación ejercicio físico + suplementación con curcumina; HDL (en inglés): *high-density lipoprotein* (en castellano, lipoproteína de alta densidad); IMC: índice de masa corporal; kg/m²: kilogramos por metro cuadrado; M: media; mg/dl: miligramos por decilitro; mmHg: milímetros de mercurio; SBP (en inglés): *systolic blood pressure* (en castellano, presión arterial sistólica); SC: suplementación con curcumina; TG: triglicéridos.

Glucosa en sangre en ayunas

Cuatro de los cinco estudios incluían sujetos con niveles de glucemia en ayunas muy elevados. En estos cuatro estudios, el ejercicio causó un efecto significativo sobre la glucemia. Además, en tres de los cuatro estudios, la suplementación con curcuminoides y la interacción suplementación + ejercicio mostraron un efecto significativo. Cuatro de los cinco estudios informaron de reducciones significativas en todos los grupos experimentales. Por último, el estudio que incluyó sujetos con glucemia normal encontró disminuciones significativas solamente en SC. En un estudio la glucemia posintervención del grupo EF + SC fue significativamente mejor que en el resto de los grupos y en otro estudio que en el grupo SC.

>> DISCUSIÓN

El objetivo principal del presente estudio fue revisar la literatura científica que analizó los efectos de la suplementación con curcuminoides, el ejercicio físico y su combinación, sobre marcadores directamente asociados con el diagnóstico del síndrome metabólico. A este respecto, como hallazgo principal puede destacarse que las variables analizadas mejoraron en todos los grupos experimentales (SC, EF y EF + SC) en la mayoría de los estudios, mostrando diferencias significativas respecto al grupo control. Por tanto, la práctica de ejercicio cardiorrespiratorio y la suplementación con curcuminoides, así como su combinación, se muestran positivas para la prevención del síndrome metabólico.

Respecto a la potencial interacción entre ambos tratamientos, se han observado resultados positivos, especialmente sobre la glucemia, con tres de cinco estudios mostrando una interacción significativa. Con relación a las demás variables, los resultados no permiten llegar a una conclusión robusta sobre la posible interacción aditiva o efecto sinérgico entre ambos tratamientos. Es decir, cada tratamiento muestra efectos positivos de manera independiente y, al combinar ambos, aunque en muchos estudios se observan tendencias a mejores resultados, no se maximizan los efectos. Esto puede deberse tanto a la duración relativamente breve de los estudios como a que ambos tratamientos (suplementación con curcuminoides y ejercicio físico) comparten numero-

sos mecanismos de regulación fisiológica^{14,15,17-19} y, por tanto, con su combinación, no se activan nuevos mecanismos para la regulación de los parámetros analizados. A continuación, se discutirán los efectos de ambos tratamientos y su combinación sobre las variables dependientes analizadas.

Determinaciones de obesidad: índice de masa corporal y circunferencia de cintura

El ejercicio físico es reconocido como uno de los principales tratamientos para la obesidad¹⁹. De manera similar, la suplementación con curcuminoides está apareciendo, en los últimos años, como un tratamiento coadyuvante¹⁵. En este sentido, se encontraron disminuciones ligeramente mayores en el grupo EF + SC que en SC o EF. Algunos de los mecanismos por los que tanto el ejercicio como la curcumina pueden mejorar las determinaciones de obesidad incluyen el aumento en la oxidación de ácidos grasos y tasa metabólica basal, la disminución de las citoquinas inflamatorias y la regulación del perfil glucémico y de resistencia a la insulina^{15,19}. Por tanto, aunque se podría esperar una interacción aditiva entre ambos tratamientos, los datos sólo apoyan parcialmente esta afirmación, ya que, según las pruebas ANOVA, la interacción fue significativa en dos de cinco estudios para el IMC^{28,29,35} y en uno de tres estudios para la circunferencia de cintura³⁴. Cabe destacar que los participantes con sobrepeso u obesidad, aunque mejoraron con las intervenciones, no llegaron a bajar de los valores considerados como sobrepeso¹⁵. Esto puede ser debido a la duración relativamente breve de los estudios (máximo 8 semanas). En resumen, los resultados apoyan la combinación de ejercicio cardiorrespiratorio y suplementación con curcuminoides como tratamiento para la obesidad y ponen de manifiesto la necesidad de llevar a cabo intervenciones de mayor duración.

Perfil lipídico: triglicéridos y lipoproteínas de alta densidad

Los triglicéridos y el HDL colesterol mejoraron en todos los grupos experimentales en casi todos los estudios, con resultados ligeramente mejores para la combinación de ejercicio físico y curcuminoides. A pesar de esto, la interacción suplemento + ejercicio fue significativa en uno de cuatro

estudios para los triglicéridos³⁴ y en uno de cinco para las HDL³⁵. Estos resultados refuerzan la literatura previa que encuentra efectos beneficiosos en consumir curcuminoides y practicar ejercicio físico (por separado) para regular el perfil lipídico^{37,38}, especialmente los triglicéridos^{14,39}. Cabe enfatizar que los sujetos con valores normales de triglicéridos y HDL, prácticamente, no modificaron sus niveles³⁵. Por tanto, los resultados sugieren un mayor efecto de ambos tratamientos en sujetos con dislipidemia. Los sujetos con hipertrigliceridemia redujeron sus niveles, aunque sólo se llegaron a bajar del límite de 150 mg/dl en uno de los estudios, en el que de hecho se observó la interacción significativa³⁴. De manera similar, todos los participantes que estaban por debajo del límite de HDL de 50 mg/dl mejoraron, aunque sólo algunos subieron sus niveles ligeramente por encima del mínimo.

Hipertensión: presión arterial sistólica

Investigaciones previas han mostrado los efectos positivos del ejercicio físico sobre la presión arterial⁴⁰. Respecto a la suplementación con curcuminoides, existe cierta controversia. Mientras que una revisión encontró que disminuye la presión arterial sistólica⁴¹, otra no constató cambios⁴². La presente revisión aporta luz a este asunto, ya que se encontró que todos los grupos de intervención mejoraron la presión arterial sistólica, excepto el grupo de suplementación con curcuminoides en sujetos normotensos³⁵. Los sujetos en el grupo EF + SC obtuvieron resultados ligeramente mejores que SC o EF. En este sentido, tendría cabida combinar suplementación con curcuminoides y ejercicio físico para el manejo de la hipertensión asociada al síndrome metabólico, ya que, en tres de cuatro estudios, se encuentran significativamente mayores reducciones en EF + SC que en EF y/o SC y, en uno de los estudios, una interacción suplemento + ejercicio significativa³⁴. Cabe destacar que, prácticamente en todos los estudios, el grupo EF + SC redujo la presión arterial a valores saludables (≤ 120 mmHg)⁴⁰.

Perfil glucémico: glucosa en sangre en ayunas

Al contrario que en las variables presentadas anteriormente, en las que el grupo EF + SC obtenía los mejores resultados, la suplementación con curcuminoides proporcionó resultados li-

geramente mejores o al menos similares sobre el perfil glucémico, lo cual refuerza la literatura previa^{37,43}. Mientras que todos los sujetos con hiperglucemia mejoraron sus niveles, aunque no lo suficiente para entrar en rangos saludables¹⁷, los sujetos con niveles normales de glucemia no vieron modificados sus valores³⁵. La interacción suplemento + ejercicio mostró un efecto estadísticamente significativo sobre la glucemia en tres de los cinco estudios analizados y, por tanto, cabe esperar un efecto sinérgico aditivo con la combinación de ambos tratamientos.

Características de los estudios: fortalezas, limitaciones y futuras líneas

En primer lugar, como aspectos a tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados, resalta que todos los estudios han analizado mujeres con síndrome metabólico o alguna comorbilidad asociada, a excepción de uno que utilizó mujeres obesas pero aparentemente sanas³⁵. Además, entre los diferentes estudios se utilizaron duraciones relativamente breves, pudiendo ser un factor que condicione los resultados. Destaca la calidad de baja a media obtenida por todos los estudios. Un aspecto relevante es la falta de precisión a la hora de reportar la significación de las pruebas estadísticas. Algunos estudios no reportan los valores *p* exactos de las comparaciones intragrupo, y ninguno de las comparaciones entre grupos. Por tanto, es difícil evaluar las diferencias reales y concluir de manera robusta sobre el posible efecto sinérgico de ejercicio físico y suplementación con curcumina. Esto se solventó mediante el análisis secundario de interacciones y pruebas *post-hoc*. Sin embargo, los errores de tipo I y II no pueden ser descartados debido al reducido tamaño muestral utilizado. De manera similar, varios estudios parecían tener la misma muestra y/o mismas variables. Para evitar sesgos en nuestros resultados por duplicidad en los datos⁴⁴, estos estudios fueron unificados para análisis (véase el apartado "Resultados de la búsqueda").

En segundo lugar, con relación a los procedimientos, la información aportada por los estudios es imprecisa en muchos casos; por ejemplo, los métodos de extracción de curcumina, la composición del suplemento o los protocolos de entrenamiento no se detallan en varios artículos.

Futuros estudios de intervención deberían comparar los efectos de aplicar variaciones específicas en los métodos de ejercicio (por ejemplo, cardiorrespiratorio/fuerza, interválico/continuo, realizado en laboratorio/en casa, supervisado/autónomo, etc.), posologías, métodos de extracción y/o tipos de curcuminoides. A raíz de esto, se hace interesante evaluar mediante estrategias metanalíticas los beneficios sobre las variables dependientes estudiadas.

Respecto a los protocolos de suplementación, considerando que la mayoría de los estudios han obtenido resultados positivos con dosis muy diversas, se hace difícil extraer conclusiones robustas. Futuras investigaciones deberían analizar la dosis-respuesta adecuada mediante agrupaciones por dosis específicas. De manera similar, el tipo de suplemento, el método de extracción y la pureza difirieron entre estudios. En este sentido, diferentes presentaciones pueden conllevar cambios en la biodisponibilidad de la sustancia¹³.

Con relación a los programas de entrenamiento, cabe destacar que no se han encontrado estudios que aborden el entrenamiento de la flexibilidad o neuromotor en combinación con suplementación con curcumina sobre el síndrome metabólico. Con esto en mente, futuros estudios deberían abordar el efecto del entrenamiento multicomponente (combinación de diferentes metodologías, como entrenamiento de la fuerza, cardiorrespiratorio, de flexibilidad y neuromotor en una misma sesión) sobre el síndrome metabólico. Analizando la cuantificación de la carga planteada por los diferentes estudios y, de acuerdo con recomendaciones previas⁴⁵, se puede aconsejar realizar ejercicio cardiorrespiratorio tanto continuo como en series a intensidades moderadas (50-80 % de la frecuencia cardíaca máxima) y sesiones de duración total alrededor de 60 minutos (incluyendo calentamiento y vuelta a la calma). Una manera sencilla de controlar la intensidad para actividades moderadas es ejecutar el ejercicio a una intensidad que permita ser capaz de hablar, pero no de cantar⁴⁶. De la misma manera, existen escalas de esfuerzo subjetivo validadas para cuantificar la intensidad (por ejemplo, entre 0 y 10 puntos)⁴⁷. Respecto a la frecuencia de entrenamiento, la mayoría de los estudios utilizaron 3 días por semana. En este sentido, literatura previa⁴⁸ aconseja, en el caso de las personas mayores de 60 años, in-

crementar la frecuencia de actividad física tanto como sea factible⁴⁹.

>>CONCLUSIONES

Hasta donde alcanza nuestro conocimiento, esta es la primera revisión sistemática que sintetiza los efectos combinados de practicar ejercicio físico en combinación con suplementación con curcuminoides sobre el síndrome metabólico. A nivel general, se ha observado que tanto el ejercicio físico moderado como la suplementación con curcuminoides, mejoran el IMC, circunferencia de cintura, triglicéridos, HDL colesterol, presión arterial sistólica y glucemia, especialmente en sujetos con valores alterados. Además, aunque no en todos los casos, la interacción de ambos tratamientos parece tener un efecto sumatorio sobre los parámetros analizados, principalmente sobre la glucemia. Estas conclusiones deben ser interpretadas cautelosamente hasta que lleguen nuevos estudios de mayor calidad en términos de selección de participantes, duración de las intervenciones y presentación de los resultados.

En resumen, tanto por sus efectos independientes como por su posible interacción, la combinación de entrenamiento cardiorrespiratorio (caminar/correr y pedalear en cicloergómetro, a intensidades moderadas entre el 50 y 80 % de la frecuencia cardíaca máxima, continuo o interválico, con una duración de sesión aproximada de 60 minutos y una frecuencia mínima de 3 días por semana) junto con suplementación con curcuminoides (en cápsulas, comprimidos o geles, con dosis de entre 80 y 2100 mg/día y concentraciones entre el 12 y el 85 %) podría ser útil en mujeres con síndrome metabólico. Estos resultados pueden ser de interés para profesionales que traten con personas con síndrome metabólico y/o comorbilidades, pudiendo individualizar con precisión programas específicos de ejercicio físico y suplementación con curcuminoides.

>>AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren agradecer a Mafalda Sánchez-Pastor por su contribución técnica en el manejo de datos de la investigación.

>> BIBLIOGRAFÍA

1. Swarup S, Goyal A, Grigorova Y, Zeltser R. Metabolic Syndrome. 2022 Oct 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
2. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. 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*. 2009;120(16):1640-5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA
3. Cuesta M, Fuentes M, Rubio M, Bordiu E, Barabash A, Garcia de la Torre N, et al. Incidence and regression of metabolic syndrome in a representative sample of the Spanish population: results of the cohort di@bet.es study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001715. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001715
4. Lim S, Eckel RH. Pharmacological treatment and therapeutic perspectives of metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014;15(4):329-41. DOI: 10.1007/s11154-014-9298-4
5. Van Namen M, Prendergast L, Peiris C. Supervised lifestyle intervention for people with metabolic syndrome improves outcomes and reduces individual risk factors of metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2019;101:153988. DOI: 10.1016/j.metabol.2019.153988
6. Aguilar-Salinas CA, Viveros-Ruiz T. Recent advances in managing/ understanding the metabolic syndrome. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-370. DOI: 10.12688/f1000research.17122.1
7. González-Muniesa P, Martínez JA. Precision Nutrition and Metabolic Syndrome Management. *Nutrients*. 2019;11(10):2411. DOI: 10.3390/nu11102411
8. Kotha RR, Luthria DL. Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects. *Molecules*. 2019;24(16):2930. DOI: 10.3390/molecules24162930
9. Kunnumakkara AB, Bordoloi D, Padmavathi G, Monisha J, Roy NK, Prasad S, et al. Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases. *Br J Pharmacol*. 2017;174(11):1325-48. DOI: 10.1111/bph.13621
10. Wewege MA, Thom JM, Rye KA, Parmenter BJ. Aerobic, resistance or combined training: A systematic review and meta-analysis of exercise to reduce cardiovascular risk in adults with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2018;274:162-71. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.002
11. Gargallo P, Tamayo E, Jiménez-Martínez P, Jueas A, Casaña J, Benítez-Martínez JC, et al. Multicomponent and power training with elastic bands improve metabolic and inflammatory parameters, body composition and anthropometry, and physical function in older women with metabolic syndrome: A 20-week randomized, controlled trial. *Exp Gerontol*. 2024;185:112340. DOI: 10.1016/j.exger.2023.112340
12. Flandez J, Belando N, Gargallo P, Fernández-Garrido J, Vargas-Foitzick RA, Devis-Devis J, et al. Metabolic and Functional Profile of Premenopausal Women With Metabolic Syndrome After Training With Elastics as Compared to Free Weights. *Biol Res Nurs*. 2017;19(2):190-7. DOI: 10.1177/1099800416674307
13. Dei Cas M, Ghidoni R. Dietary Curcumin: Correlation between Bioavailability and Health Potential. *Nutrients*. 2019;11(9):2147. DOI: 10.3390/nu11092147
14. Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. *Foods*. 2017;6(10):92. DOI: 10.3390/foods6100092
15. Kasprzak-Drozd K, Oniszczyk T, Gancarz M, Kondracka A, Rusinek R, Oniszczyk A. Curcumin and Weight Loss: Does It Work? *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):639. DOI: 10.3390/ijms23020639
16. Priyadarsini KI. The chemistry of curcumin: from extraction to therapeutic agent. *Molecules*. 2014;19(12):20091-112. DOI: 10.3390/molecules191220091
17. Galmes-Panades AM, Bennasar-Veny M, Oliver P, Garcia-Coll N, Chaplin A, Fresneda S, et al. Efficacy of Different Modalities and Frequencies of Physical Exercise on Glucose Control in People with Prediabetes (GLYCEX Randomised Trial). *Metabolites*. 2022;12(12):1286. DOI: 10.3390/metabo12121286
18. Jabczyk M, Nowak J, Hudzik B, Zubelewicz-Szkodzińska B. Curcumin in Metabolic Health and Disease. *Nutrients*. 2021;13(12):4440. DOI: 10.3390/nu13124440
19. Sousa RAL, Magalhães COD, Dias IR, Oliveira LRS, Improta-Caria AC, Cassilhas RC. Cross talk mechanisms of aerobic exercise training on obesity, type 2 diabetes, and Alzheimer's disease: the role of insulin resistance. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2022;68(7):963-7. DOI: 10.1590/1806-9282.20211210
20. Choi Y, Tanabe Y, Akazawa N, Zempo-Miyaki A, Maeda S. Curcumin supplementation attenuates the decrease in endothelial function following eccentric exercise. *J Exerc Nutrition Biochem*. 2019;23(2):7-12. DOI: 10.20463/jenb.2019.0010

21. Nanavati K, Rutherford-Markwick K, Lee SJ, Bishop NC, Ali A. Effect of curcumin supplementation on exercise-induced muscle damage: a narrative review. *Eur J Nutr.* 2022;61(8):3835-55. DOI: 10.1007/s00394-022-02943-7
22. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71
23. Eriksen MB, Frandsen TF. The impact of patient, intervention, comparison, outcome (PICO) as a search strategy tool on literature search quality: a systematic review. *J Med Libr Assoc.* 2018;106(4):420-31. DOI: 10.5195/jmla.2018.345
24. Drevon D, Fursa SR, Malcolm AL. Intercoder Reliability and Validity of WebPlotDigitizer in Extracting Graphed Data. *Behav Modif.* 2017;41(2):323-39. DOI: 10.1177/0145445516673998
25. Smart NA, Waldron M, Ismail H, Giallauria F, Vigorito C, Cornelissen V, et al. Validation of a new tool for the assessment of study quality and reporting in exercise training studies: TESTEX. *Int J Evid Based Healthc.* 2015;13(1):9-18. DOI: 10.1097/XEB.0000000000000020
26. MacInnes J. Secondary analysis of quantitative data. SAGE Publications; 2020. DOI: 10.4135/9781526421036870195.
27. Cumming G, Calin-Jageman R. Introduction to the new statistics: Estimation, open science, and beyond. New York: Routledge; 2017. Disponible en: <https://www.routledge.com/Introduction-to-the-New-Statistics-Estimation-Open-Science-and-Beyond/Cumming-Calin-Jageman/p/book/9781138825529>
28. Darmian MA, Hoseini R, Amiri E. How combined and separate aerobic training and turmeric supplementation alter lipid profile and glycemic status? A clinical trial in middle-aged females with type 2 diabetes and hyperlipidemia. *Int Cardiovasc Res J.* 2021;15:111-8.
29. Darmian MA, Hoseini R, Amiri E, Golshani S. Downregulated hs-CRP and MAD, upregulated GSH and TAC, and improved metabolic status following combined exercise and turmeric supplementation: a clinical trial in middle-aged women with hyperlipidemic type 2 diabetes. *J Diabetes Metab Disord.* 2022;21(1):275-83. DOI: 10.1007/s40200-022-00970-z
30. Dolati S, Namiranian K, Amerian R, Mansouri S, Arshadi S, Azarbayjani MA. The Effect of Curcumin Supplementation and Aerobic Training on Anthropometric Indices, Serum Lipid Profiles, C-Reactive Protein and Insulin Resistance in Overweight Women: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Obes Metab Syndr.* 2020;29(1):47-57. DOI: 10.7570/jomes19055
31. Farzad L, Dolati S, Far AH. The effect of aerobic training and supplementation of curcumin on the glycemic markers and level of myeloperoxidase enzyme of overweight women. *Romanian J Diabetes Nutr Metab Dis.* 2020;27:281-8.
32. Moradi Kellardeh B, Rahmati-Ahmadabad S, Farzanegi P, Helalizadeh M, Azarbayjani MA. Effects of non-linear resistance training and curcumin supplementation on the liver biochemical markers levels and structure in older women with non-alcoholic fatty liver disease. *J Bodyw Mov Ther.* 2020;24(3):154-60. DOI: 10.1016/j.jbmt.2020.02.021
33. Osali A. Aerobic exercise and nano-curcumin supplementation improve inflammation in elderly females with metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr.* 2020;12:26. DOI: 10.1186/s13098-020-00532-4
34. Osali A, Rostami A. Effect of 6 weeks of aerobic training with nanocurcumin consumption on IL1 β , nitric oxide, and depression in women with metabolic syndrome. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2023;43:1007-14.
35. Sugawara J, Akazawa N, Miyaki A, Choi Y, Tanabe Y, Imai T, et al. Effect of endurance exercise training and curcumin intake on central arterial hemodynamics in postmenopausal women: pilot study. *Am J Hypertens.* 2012;25(6):651-6. DOI: 10.1038/ajh.2012.24
36. Zamani SK, Rezagholizadeh DM. Effect of eight-week curcumin supplementation with endurance training on glycemic indexes in middle age women with type 2 diabetes in Iran, A preliminary study. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(3):963-7. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.04.002
37. Tian J, Feng B, Tian Z. The Effect of Curcumin on Lipid Profile and Glycemic Status of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022;2022:8278744. DOI: 10.1155/2022/8278744
38. Wang Y, Xu D. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):132. DOI: 10.1186/s12944-017-0515-5
39. Dehzad MJ, Ghalandari H, Amini MR, Askarpour M. Effects of curcumin/turmeric supplementation on lipid profile: A GRADE-assessed systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med.* 2023;75:102955. DOI: 10.1016/j.ctim.2023.102955
40. Ghadieh AS, Saab B. Evidence for exercise training in the management of hypertension in adults. *Can Fam Physician.* 2015;61(3):233-9.
41. Hadi A, Pourmasoumi M, Ghaedi E, Sahebkar A. The effect of Curcumin/Turmeric on blood pressure modulation: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2019;150:104505. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104505
42. Qiu L, Gao C, Wang H, Ren Y, Li J, Li M, et al. Effects of dietary polyphenol curcumin supplementation on metabolic, inflammatory, and oxidative stress indices in patients with metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1216708. DOI: 10.3389/fendo.2023.1216708

43. Zhang DW, Fu M, Gao SH, Liu JL. Curcumin and diabetes: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:636053. DOI: 10.1155/2013/636053
44. Altay S, Koçak Z. Multiple Publications From the Same Dataset: Is It Acceptable? *Balkan Med J.* 2021;38(5):263-4. DOI: 10.5152/balkanmedj.2021.21008
45. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports.* 2015;25 Suppl 3:1-72. DOI: 10.1111/sms.12581
46. Yang YJ. An Overview of Current Physical Activity Recommendations in Primary Care. *Korean J Fam Med.* 2019;40(3):135-42. DOI: 10.4082/kjfm.19.0038
47. Colado JC, Gené-Morales J, Jiménez-Martínez P, Flandez J, Ferri-Caruana AM, Babiloni-Lopez C. Rating of Perceived Exertion in the First Repetition is Related to the Total Repetitions Performed in Elastic Bands Training. *Motor Control.* 2023;27(4):830-43. DOI: 10.1123/mc.2023-0017
48. Aadahl M, Von Huth Smith L, Pisinger C, Toft UN, Glümer C, Borch-Johnsen K, et al. Five-year change in physical activity is associated with changes in cardiovascular disease risk factors: the Inter99 study. *Prev Med.* 2009;48(4):326-31. DOI: 10.1016/j.ypmed.2009.01.015
49. Aadahl M, Kjaer M, Jørgensen T. Associations between overall physical activity level and cardiovascular risk factors in an adult population. *Eur J Epidemiol.* 2007;22(6):369-78. DOI: 10.1007/s10654-006-9100-3

[r e v i s i ó n]

Nuevo paradigma de la suplementación con la neurohormona melatonina sobre la conquista del equilibrio/homeostasis celular: potenciales mecanismos como suplemento alimenticio adyuvante en el paciente oncológico

New paradigm of supplementation with the neurohormone melatonin on the achievement of cellular equilibrium/homeostasis: potential mechanisms as an adjuvant dietary supplement in oncological patients

Diego Fernández-Lázaro^{1,2}, Marina Alonso-Martín³, Evelina Garrosa⁴ y Ana M. Celorrio San Miguel^{5,6}

¹Departamento de Biología Celular, Genética, Histología y Farmacología. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Valladolid. Soria. España. ²Grupo de Investigación en Neurobiología. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Valladolid. España. ³Servicio de Enfermería. Complejo Asistencial Universitario de Burgos. Burgos. España. ⁴Facultad de Psicología. Universidad de Salamanca. Salamanca. España. ⁵Departamento de Física. Instituto de Educación Secundaria Politécnico. Soria. España. ⁶Escuela de Doctorado Universidad de León Universidad de León. Campus de Vegazana. León. España

Palabras clave

Melatonina, bioactividad, anticáncer, mecanismos de acción, estrategia nutricional.

>>RESUMEN

La melatonina (N-acetyl-5 methoxy-tryptamina) es un compuesto indólico presente en casi todos los hongos, plantas y animales. Esta neurohormona es sintetizada y secretada al medio interno mayoritariamente por la glándula pineal, aunque existen otras localizaciones extrapineales no endocrinas. Su biosíntesis varía sustancialmente según la edad cronológica; es entre los 4-7 años cuando su concentración es máxima ($329,5 \pm 42,0$ pg/ml) y después decrece progresivamente hasta alcanzar valores mínimos ($29,2 \pm 6,1$ pg/ml) en adultos mayores que contribuirían al empeoramiento progresivo de la

función orgánica. Huevos, pescado, nueces, cereales, semillas, frutas y legumbres son excelentes fuentes dietéticas de melatonina que aumentan su concentración plasmática, pero también como

Correspondencia

Diego Fernández-Lázaro
Email: diego.fernandez.lazaro@uva.es

suplemento dietético con declaración de propiedad saludable, según la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos, e incluso la Agencia Europea del Medicamento autorizó su comercialización como fármaco. Esta molécula de bioacciones pleiotrópicas por interacción con sus receptores de membrana y núcleo celular localizados en múltiples tejidos, además de regular el ritmo circadiano, ejerce acciones antioxidantes, antiinflamatorias, inmunoestimulantes, cardioprotectoras, antidiabéticas, antiobesidad, neuroprotectoras, antienvjecimiento y contra varios de tipos de cáncer. Su actividad anticancerígena incluye mecanismos antioxidantes, modulación de los receptores MT1/MT2, estimulación apoptótica, señalización pro-supervivencia, inhibición angiogénica, metastásica e inducción de alteraciones epigenéticas. Conocer las vías de acción que respaldan la eficacia anticancerígena, que convertiría a la melatonina en potencial coadyuvante de las terapias oncológicas, podría ser útil para profesionales de la nutrición clínica ampliando su terapéutica de actuación por ser factible incrementar su concentración plasmática incorporando a la estrategia nutricional alimentos ricos o suplementos alimenticios.

Nutr Clin Med 2024; XVIII (1): 41-65

DOI: 10.7400/NCM.2024.18.1.5131

Key words

Melatonin,
bioactivity,
anticancer, action
mechanisms,
nutritional strategy.

<<ABSTRACT

Melatonin (N-acetyl-5 methoxy-tryptamine) is an indolic compound present in almost all fungi, plants, and animals. This neurohormone is synthesized and secreted into the internal environment mainly by the pineal gland, although there are other non-endocrine extrapineal locations. Its biosynthesis varies substantially depending on chronological age; it is between 4-7 years when its maximum concentration (329.5 ± 42.0 pg/ml) then progressively decreases until reaching minimum values (29.2 ± 6.1 pg/ml) in older adults that would contribute to the progressive worsening of organic function. Eggs, fish, nuts, cereals, seeds, fruits and legumes are excellent dietary sources of melatonin increase its plasma concentration, but also as a dietary supplement with a health claim, according to the US Food and Drug Administration, and even the European Agency. of the Medicine authorized its marketing as a drug. This molecule of pleiotropic bioactions by interaction with its membrane receptors and cell nucleus located in multiple tissues exerts, in addition to regulating the circadian rhythm, antioxidant, anti-inflammatory, immunostimulant, cardioprotective, antidiabetic, antiobesity, neuroprotective, anti-aging actions and against several types of cancer. Its anticancer activity includes antioxidant mechanisms, modulation of MT1/MT2 receptors, apoptotic stimulation, pro-survival signaling, angiogenic and metastatic inhibition, and induction of epigenetic alterations. Knowing the pathways of action that support anticancer efficacy, which would make melatonin a potential adjuvant to oncological therapies, could be useful for clinical nutrition professionals by expanding their therapeutic action because it is feasible to increase its plasma concentration by incorporating it into the nutritional strategy. rich foods or nutritional supplements.

Nutr Clin Med 2024; XVIII (1): 41-65

DOI: 10.7400/NCM.2024.18.1.5131

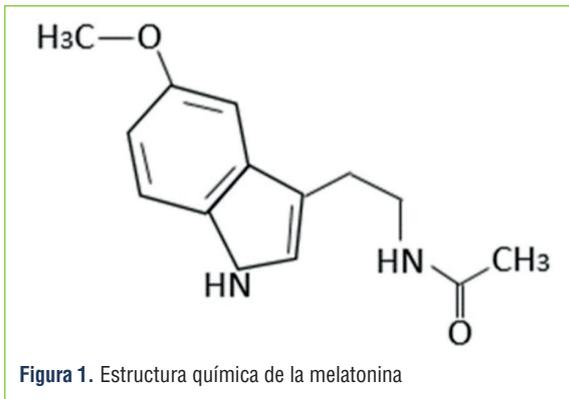
>>INTRODUCCIÓN

La melatonina (N-acetyl-5 methoxy-tryptamina) (figura 1) es un compuesto indólico, que se encuentra presente en casi todas las especies, como hongos, plantas y animales, que fue aislada por primera vez en 1958 por Aaron Lerner¹.

La neurohormona melatonina es sintetizada y es secretada al medio interno mayoritariamente por

la glándula pineal, fotosensor neuroendocrino que recibe un estímulo de luz y lo transforma en señales humorales, aunque existen otras localizaciones extrapineales no endocrinas².

La melatonina modula diversas funciones fisiológicas, como la regulación del sueño/vigilia y del ritmo circadiano, tiene propiedades neuro y cardioprotectoras, antitumorales, antienvjecimiento y de mejora de la actividad mitocondrial



atribuidas a sus efectos antioxidantes, antiinflamatorios y antitumorales^{3,4}. Esto sugiere que la melatonina desempeñe un papel crucial en el proceso etiopatogénico de las enfermedades crónicas no transmisibles relacionadas con el envejecimiento⁵.

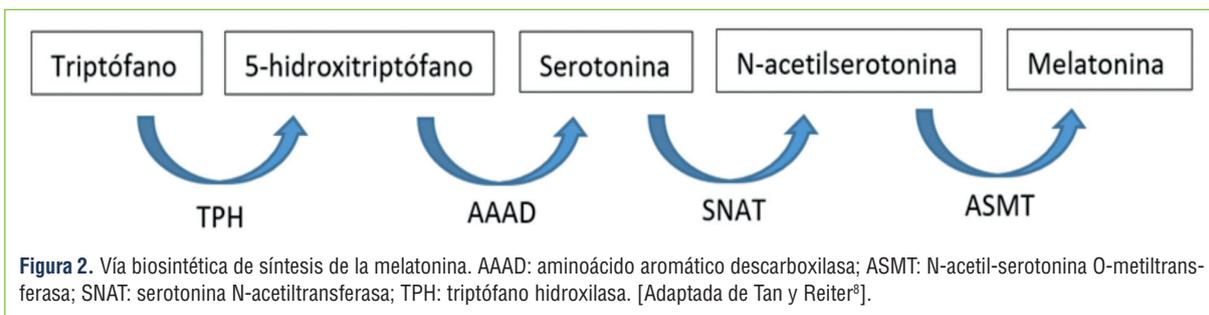
Biosíntesis

Al caer la noche, las señales neuronales que conectan la retina y el sistema nervioso central (SNC) con la glándula pineal estimulan la liberación de noradrenalina a partir de las terminaciones nerviosas, que induce la transformación de la serotonina en melatonina⁶. Este proceso de síntesis y secreción ocurre en las células especializadas de la glándula pineal (situada en el cerebro detrás del tercer ventrículo), los pinealocitos, e incrementa los niveles de melatonina en la sangre y el líquido cefalorraquídeo¹. La melatonina es un compuesto indólico con propiedades lipofílicas derivado del aminoácido triptófano, que es captado por los pinealocitos de la circulación periférica que los transforman en melatonina por la acción de cuatro enzimas participantes (figura 2). La actividad enzimática está regulada por el sistema neuroendocrino siguiendo el ritmo circadiano que responde al ciclo luz/oscuridad¹. Por tanto, la melatonina presenta un ritmo de

producción proporcional al estímulo noradrenérgico nocturno, con valores mínimos diurnos y máximos nocturnos de hasta el 80 %, pudiéndose ser alterada su biosíntesis por la luz artificial⁷.

La melatonina también se sintetiza en diferentes órganos, y su efecto no tiene un órgano diana específico; de este modo, la melatonina no es una hormona en el sentido clásico⁴. Las localizaciones biosintéticas descritas extrapineales, hasta el momento, son la retina, la glándula harderiana (complementaria del lacrimal), la médula ósea, la piel, el cerebelo, las células del sistema inmunitario (linfocitos) y especialmente en las células del tracto gastrointestinal productoras de serotonina. Son estas células gastrointestinales donde se han hallado las concentraciones más elevadas de melatonina fuera del sistema neuroendocrino^{4,9}. De hecho, en casi todos los órganos y tejidos se han encontrado expresadas las enzimas responsables de la síntesis de melatonina. Además, el carácter inducible de estas enzimas permite hipotetizar que la síntesis extrapineal de melatonina es controlada por la necesidad particular de cada órgano y/o tejido. Aunque se desconoce la concertación extrapineal y si la síntesis está condicionada por el fotoperíodo o se altera por la suplementación con melatonina exógena¹⁰. En su conjunto, los diferentes lugares de sección permiten a la melatonina actuar como mediador intracelular o señal paracrina, además de tener efectos endocrinos^{4,9}.

Existe la hipótesis reciente de que la melatonina sería sintetizada también por las mitocondrias por la presencia de la enzima arilalquilamina N-acetiltransferasa/serotonina N-acetiltransferasa (AANAT/SNAT) en las mitocondrias de los ovocitos y la presencia de melatonina en mitocondrias aisladas¹¹. Se ha determinado un patrón de actividad de la AANAT no coincidente con el ritmo biosintético circadiano de los pinealocitos, sino determinado por las demandas de tejidos circundantes¹². Esto podría establecer a



la mitocondria como una potencial diana de la melatonina que preservaría el potencial de la membrana mitocondrial y sus funciones¹³. Ello podría deberse a su acción antioxidante frente a las especies reactivas de oxígeno (ROS), inhibiendo el poro de transición de la permeabilidad mitocondrial y activando las proteínas desacopladoras¹¹.

Aproximadamente 30 $\mu\text{g}/\text{día}$ de melatonina se secretan constantemente en humanos adultos¹. En individuos sanos, la síntesis de melatonina se inicia al oscurecer, siguiendo el ritmo circadiano, entre las 8 horas p.m. y las 10 horas p.m., alcanzando unos niveles máximos plasmáticos durante la noche, entre las 2-4 horas de la madrugada. Los niveles nocturnos aumentan 10 veces los niveles diurnos (10-20 pg/ml), aunque la biosíntesis de melatonina varía sustancialmente según la edad cronológica. Los bebés nacen sin poder producirla de forma endógena, adquiriéndola únicamente de la leche materna (27,3 \pm 5,4 pg/ml). Es a los 3 meses de vida cuando comienza la síntesis de melatonina, y es entre los 4 y 7 años cuando alcanza su máxima concentración (329,5 \pm 42,0 pg/ml). A partir de este momento, su síntesis disminuye considerablemente, estableciéndose entre los 15-20 años una concentración de 62,5 \pm 9,0 pg/ml. Después, la síntesis de melatonina decrece progresiva-

mente hasta alcanzar valores en adultos mayores de 29,2 \pm 6,1 pg/ml. Estas concentraciones bajas de melatonina podrían contribuir al empeoramiento progresivo de la función orgánica asociada al envejecimiento^{1,7,14} (figura 3).

Secreción y transporte

La localización anatómica estratégica de la glándula pineal y su alta vascularización adyacente permiten a la melancortina secretarse y acceder rápidamente al torrente sanguíneo y al líquido cefalorraquídeo, lo que le facilita penetrar a los tejidos profundos del SNC y al resto de los tejidos periféricos^{1,6}. Debido a su alta solubilidad, por su propiedad anfipática y su bajo peso molecular, tiene una elevada capacidad de difusión intracelular y extracelular, siendo capaz de cruzar las membranas celulares y la barrera hematoencefálica^{6,15}. En la sangre, la melatonina se transforma unida a la albúmina (\approx 80 %) o unida a la hemoglobina, se excreta por la orina (\approx 1 %) y no se almacena¹⁶. Existen transportadores que permiten atravesar la membrana celular a la melatonina hacia el citosol, como los transportadores de glucosa y los transportadores de oligopéptidos, para introducir la molécula por transporte activo en contra de gradiente hacia el interior de las mitocondrias, donde se encuentra en grandes cantidades¹².

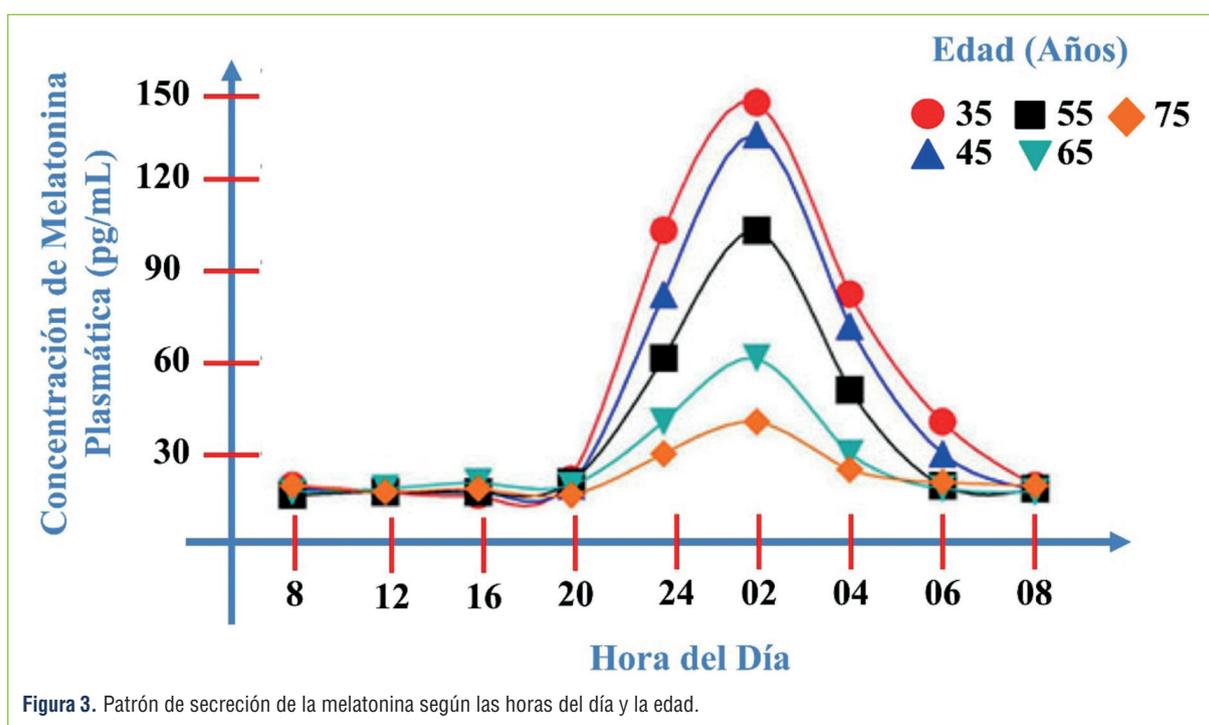


Figura 3. Patrón de secreción de la melatonina según las horas del día y la edad.

Metabolismo

La rápida absorción intestinal de la melatonina exógena permite alcanzar su máxima concentración plasmática a los 40 minutos de la ingesta con una cinética lineal tras administración oral a dosis entre 1-5 mg, aunque su absorción se enlentece si hay comida en el estómago. Su biodisponibilidad es baja, entre el 3-33 %, con una vida media que oscila entre 45 y 65 minutos tras administración oral de melatonina, tanto a través de la ingesta de alimentos ricos en melatonina como suplementos farmacológicos, y de 0,5 a 6 minutos después de la administración parenteral, debido a un importante efecto de primer paso hepático⁶.

La melatonina se metaboliza a través del citocromo P-450 hepático transformándola en 6-hydroxymelatonina. La excreción renal de este subproducto se produce tras la reacción de sulfoconjugación hepática (fase II) con ion sulfato^{6,17}. El proceso de metabolismo en el SNC es principalmente por la enzima indoleamina 2,3-dioxigenasa, originando el metabolito N1-acetil-N2-formil-5-metoxicinuramina (AFMK), para convertirse seguidamente en N-acetil-5-metoxikinuramina⁶.

En las mitocondrias también existen varias isoformas del citocromo P-450 y la AFMK; sin embargo, en este caso la AFMK no es producto de una interacción de la melatonina con la enzima indoleamina-2,3-dioxigenasa, sino con el citocromo C⁸. Otro tipo de metabolismo de la melatonina por sus actividades enzimáticas, como antioxidante y neutralizador de radicales libres, es por sus interacciones con las ROS^{8,18}.

Fuentes de melatonina

Además de la síntesis endógena de melatonina, los niveles de melatonina se pueden incrementar de forma exógena a través de fuentes naturales, ingesta de alimentos, y fuentes artificiales, mediante la suplementación farmacológica o dietética¹⁴.

Fuentes naturales

Las plantas y los animales sintetizan su propia melatonina (tabla I). Entre las plantas, su concentración varía mucho tanto de una especie como intraespecie debido al proceso de cultivo (por

TABLA I. VALOR O RANGO DE CONCENTRACIÓN DE MELATONINA EN LOS ALIMENTOS¹⁸

Grupo de alimentos	Alimentos	Concentración de melatonina
Carnes	Cordero	1,60 ± 0,14 ng/g
	Vaca	2,10 ± 0,13 ng/g
	Cerdo	2,50 ± 0,18 ng/g
	Pollo	2,30 ± 0,23 ng/g
Pescados	Salmón	3,70 ± 0,21 ng/g
Huevos	Huevos	6,10 ± 0,95 ng/g
Productos lácteos	Leche de vaca	4,03-39,43 pg/mL
	Yogur	0,13 ± 0,01 ng/g
Cereales	Maíz	0,10-2034 ng/g
	Arroz	0,00-264 ng/g
	Avena	1,80-90,60 ng/g
	Miga del pan	0,19-0,63 ng/g
	Corteza del pan	0,14-0,82 ng/g
Frutas	Uva (piel)	0,01-158,90 ng/g
	Cereza	0,01-20 ng/g
	Fresa	0,01-11,26 ng/g
	Piña	0,04-0,28 ng/g
	Manzana	0,16-5,00 ng/g
	Tomate	0,03-249,98 ng/g
Verduras	Patata	Indetectable
	Remolacha	0,002 ng/g
	Pimiento	4,48-31,01 ng/g
	Calabacín	0,01-0,59 ng/g
	Champiñón	4300-6400 ng/g
Legumbres y semillas	Lentejas	0,07-1089,80 ng/g
	Soja	0,45-1,89 ng/g
	Pipas de girasol	29,00 ng/g
	Semillas de mostaza	129-189 ng/g
Frutos secos	Pistacho	226,90-233 ng/g
	Nueces	0,14-1,77 ng/g
Aceite	Aceite	0,03-0,29 ng/g
Bebidas	Vino	0,16-129,5 ng/g
	Café	0,04-9600 ng/g
	Zumo naranja	3,15-21,80 ng/g
	Té	Indetectable
Plantas medicinales	Hierbas medicinales	40,7-7110 ng/g

ejemplo, tratamientos fitosanitarios, regadío), condiciones medioambientales (luz, temperatura, humedad, entre otras) y el momento de recogida. En cuanto a los alimentos que provienen de las plantas, poseen más melatonina algunos genotipos de cereales, legumbres y semillas. Además, los vegetales en los que más concentración de melatonina se ha observado son los pimientos y los tomates, siendo prácticamente indetectable en las patatas y las remolachas¹⁹. También se han detectado elevadas cantidades de melatonina en algunos frutos secos (nueces), el café y algunos tipos de vino¹⁴, y se ha constatado una cantidad considerable de melatonina en el aceite de oliva virgen²⁰ e incluso en plantas medicinales utilizadas en la medicina tradicional china, como la Huang-qin (*Scutellaria bicaulis*)²¹. Con respecto a los alimentos de origen animal, se ha encontrado una mayor concentración de melatonina en los huevos y el pescado que en la carne¹⁴. Una selección de alimentos que aumentaría la concentración de melatonina antes de dormir serían la cebada, el arroz y el tomate (verduras y cereales), la cereza, la fresa y la uva (frutas), la carne de pollo o vacuno, el aceite de oliva y las nueces, por ser alimentos ricos en melatonina^{14,19}.

Fuentes artificiales

La administración de fármacos o suplementos dietéticos añade un aporte directo de la molécula de melatonina, lo que se traduce en un incremento de la concentración plasmática y por tanto del conjunto de las funciones que ejerce la melatonina endógena²². Además, los agonistas de los receptores de melatonina favorecerían los efectos biológicos de la melatonina con utilidad terapéutica en el tratamiento del insomnio, los trastornos del sueño del ritmo circadiano y la depresión. En este sentido, cinco agonistas de los receptores de melatonina —ramelteon, agomelatina, tasimelteon, Neu-P11 y TIK-301— se encuentran en fase de estudios clínicos²³. Los agonistas del receptor de melatonina presentan mayor potencia que la melatonina, con mejor farmacocinética y vida media más larga²³.

El uso de otras hormonas requiere prescripción médica, pero la regulación de la melatonina es bastante contradictoria. La melatonina en Estados Unidos se considera un suplemento dietético; en Australia, es un fármaco que requiere

prescripción médica, y en Europa, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) autorizó en 2007 que se comercializara de ambas formas, como fármaco y como suplemento²⁴, para el tratamiento de trastornos del sueño del ritmo circadiano. En España, se introdujo en el año 2008 a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)²⁵, y se comercializa un medicamento, Circadin[®], que es una fórmula de liberación prolongada de 2 mg de melatonina que, cuando se ingiere antes de acostarse, mantiene los niveles séricos eficaces de la hormona durante la noche, con la indicación autorizada de tratamiento en monoterapia, a corto plazo, del insomnio primario caracterizado por un sueño de mala calidad en pacientes mayores de 55 años. Circadin[®] requiere prescripción médica y no está financiado por el Sistema Nacional de Salud²⁶. Sin embargo, la AEMPS ordenó en 2021 la retirada del complemento alimenticio “Melatonin 3 mg cápsulas” porque esa dosis le confiere la condición de medicamento, pero sin haber sido evaluado ni autorizado, de aquí que pueda ser un riesgo para la salud de los consumidores²⁷. La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) y la Agencia Española de Seguridad Alimentaria, Consumo y Alimentación han autorizado su comercialización como suplemento alimenticio siempre que la cantidad de melatonina por dosis diaria no supere los 2 mg²⁸. Además, según la EFSA, se debe consumir una dosis mínima de 1 mg de melatonina al acostarse para obtener el efecto de reducción de latencia del inicio del sueño²⁹.

Déficits y excesos de melatonina

Como cualquier hormona, los niveles de melatonina pueden variar de forma patológica disminuyendo (hipomelatoninemia) o aumentando (hipermelatoninemia) los niveles fisiológicos óptimos (concentración total o el pico de concentración máxima nocturno) según la cronobiología y el sexo¹. La hipomelatoninemia se puede clasificar en hipomelatoninemia primaria, asociada a patologías genéticas, como los pineoblastomas que aparecen en personas con un trastorno genético hereditario conocido como retinoblastoma bilateral que afecta directamente a la glándula pineal, o enfermedades metabólicas innatas que alteran los precursores que participan en el proceso de síntesis de la melatonina que afectan

a una o varias enzimas localizadas en una de las vías metabólicas responsables de transformar el triptófano en melatonina^{1,6,16}; e hipomelatoninemia secundaria, consecuencia de alteraciones en la biosíntesis, secreción o metabolismo de la melatonina, como el ciclo menstrual, donde hay un descenso de secreción de melatonina en la fase preovulatoria, o el aumento de la actividad metabólica del citocromo P-450, así como de factores medioambientales (la exposición a la luz durante la noche o la calidad de esta durante el día), la ingesta de medicamentos como los bloqueantes β -adrenérgicos y las benzodiazepinas, el nivel de estrés oxidativo^{12,15} o la dieta¹⁴. En este sentido, la alimentación influye sobre la producción de melatonina, la restricción de energía reduce sustancialmente la secreción nocturna de melatonina. Se demostró que, a corto plazo, la no ingesta o la ingesta limitada de kilocalorías (menor de 300 kcal/día) durante 2 o 7 días reducía la concentración de melatonina plasmática en al menos un 20 %³⁰. Además, el consumo de alcohol también disminuye la concentración de melatonina en sangre³⁰.

El déficit de melatonina puede originar trastornos del sueño asociados a la alteración del ciclo circadiano, hipertensión, síndrome metabólico y aumento del riesgo de padecer cáncer, entre otras patologías¹⁵.

El desarrollo de hipermelatoninemia es más difícil que acontezca, asociándose hasta ahora únicamente a estas cinco enfermedades: hipogonadismo hipogonadotrópico (dado que la pérdida de andrógenos impide que actúen en contrarregulación sobre la glándula pineal, lo que produce ciclos diurnos y nocturnos de secreción de melatonina en los pacientes con hipogonadismo primario), anorexia nerviosa (donde los pacientes usan antidepresivos cíclicos y/o neurolepticos que aumentan la amplitud del pico nocturno de melatonina, y también por la hipoglucemia nocturna que padecen), síndrome de ovario poliquístico (las mujeres presentan periodos menstruales ausentes, escasos o pequeños que evitarían el descenso de la concentración de melatonina de la fase preovulatoria), hiperhidrosis por hipotermia espontánea (asociada al control irregular de los pinealocitos por el núcleo supraquiasmático o vías relacionadas) y síndrome de Rabson-Mendenhall (por la hiperplasia de glándula pineal). La hipermelatoninemia

produce somnolencia diurna, mareo, hipotonía y baja temperatura corporal^{1,6,7}.

Además, la concentración de melatonina puede alterarse debido a una respuesta no adaptativa de los receptores provocada por una modificación genética de estos, lo que influye para que actúen como un sistema hiposensitivo o hipersensitivo al captar la hormona melatonina²³.

>> FUNCIONES GENERALES DE LA MELATONINA

Las características moleculares de la melatonina pineal y su capacidad de actuar a través de varias vías de acción le permiten desempeñar una amplia variedad de potenciales acciones en diversos contextos biológicos: i) cronobiológicas, como la sincronización de diferentes ritmos circadianos; ii) antioxidante y protectora; iii) modulación de la función inmune¹⁶.

Función cronobiológica

La óptima relación de la melatonina pineal con el ciclo de luz/oscuridad y su síntesis diaria hacen que la hormona desarrolle funciones cronobióticas, considerándola uno de los mayores sincronizadores endógenos del ritmo circadiano, cuya regulación permite el funcionamiento armonioso del organismo y la adaptación fisiológica y conductual del mismo a los cambios del medio externo. La melatonina influye en muchas de las funciones del organismo ligadas a los ritmos circadianos. Aunque la más conocida es la de promover el sueño regulando los ciclos de actividad-vigilia/descanso-sueño, también interviene en el control del metabolismo energético, la regulación de la presión sanguínea, la reproducción, los ritmos endocrinos y la temperatura corporal, entre otras^{7,31}. Con respecto al metabolismo, la melatonina, con su aumento nocturno y su acción inhibidora de tolerancia a la glucosa, puede contribuir a la reducción nocturna de la tolerancia a la glucosa en humanos. También la melatonina disminuye los niveles de glucosa en sangre y disminuye la resistencia a la insulina, lo que la hace muy efectiva en la diabetes *mellitus* tipo II⁷. De hecho, la melatonina contribuye a la captación de glucosa en el músculo esquelético mediante la estimulación de la fosforilación del receptor de la insulina y, de esa manera, proporciona energía al músculo

esquelético³². Además, la capacidad antioxidante de la melatonina le permite reducir los radicales libres, contrarresta los efectos secundarios de la diabetes, que se deben precisamente a la generación excesiva de radicales libres, que dañan determinados órganos y tejidos, produciendo retinopatía, nefropatía, neuropatía periférica, y la alteración del metabolismo de lípidos, entre otros⁷. La reducción de la presión sanguínea por la melatonina sería mediante un efecto hipotalámico directo, una reducción de las catecolaminas, la relajación de la pared del músculo liso y por sus propiedades antioxidantes³³.

La melatonina actúa sobre las células de tejidos periféricos y/o centrales, regulando los fenómenos cronobiológicos celulares básicos a través del sistema oscilatorio celular molecular, integrado por los genes reloj³⁴. El aumento de los niveles de melatonina endógena durante la noche produce una disminución de la función neuroconductual, una disminución de la producción de calor y un aumento de la pérdida de calor (aumenta el flujo sanguíneo a las regiones distales de la piel), y disminuye la temperatura corporal. Todo esto hace que la somnolencia aumente³⁵.

Ritmo sueño/vigilia

El insomnio se puede clasificar en primario y secundario. El insomnio primario se produce cuando aparecen mutaciones en los genes que determinan los ritmos circadianos. El insomnio secundario puede ser: por trastornos en el ritmo circadiano, de tipo patológico y por envejecimiento (tabla II)³⁶.

La administración de melatonina exógena en personas con trastornos del sueño del ritmo circadiano tiene los efectos de una reducción en el tiempo para el inicio del sueño, una reducción del número y duración de los periodos de alerta durante la noche y una mejora subjetiva de la calidad del sueño³⁶. Además, puede ayudar a reducir la fragmentación del sueño en pequeños periodos, como ocurre con la edad, en algunas enfermedades neurológicas o en niños con déficit intelectual. La melatonina exógena en dosis entre 3-10 mg ha sido útil en el insomnio primario y secundario, aunque hay controversia en el provocado por el trabajo a turnos³⁷.

TABLA II. TIPOS DE INSOMNIO SECUNDARIO

Trastorno del ritmo circadiano	<ul style="list-style-type: none"> • Sueño retrasado donde el ciclo sueño-vigilia está diferido en relación con las demandas de la sociedad • Desfase horario (<i>jet lag</i>) • Por cambios de turno de trabajo
Enfermedad	<ul style="list-style-type: none"> • Trastorno mental • Inducido por sustancias
Envejecimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción pineal

Acciones sobre el metabolismo

Los efectos cronobiológicos de la melatonina le permiten regular los patrones metabólicos. La melatonina es responsable de la distribución del gasto de energía según las necesidades metabólicas diarias, asegurando el almacenamiento de la energía durante la noche para su posterior uso durante el día. Para ello, actúa aumentando o disminuyendo la sensibilidad a la insulina, la tolerancia a la glucosa como el proceso de gluconeogénesis hepática, o la lipogénesis y producción de adipocitos, con lo que consigue asimismo evitar el aumento de la grasa corporal^{6,14}.

La melatonina produce efectos endocrinos porque incrementa la hormona del crecimiento que, a su vez, estimula la gluconeogénesis y la lipólisis. La melatonina es un poderoso regulador de la secreción y la acción de la insulina, por desempeñar un papel como hormona proinsulínica y antidiabetogénica³⁸. En este sentido, la melatonina controla la ingestión alimentaria, el gasto de energía del organismo por regular el envío de la energía ingerida hacia los *stocks* energéticos (que ocurre en el tejido adiposo y en el hígado), como así también el retiro de energía de dichas existencias para su uso en las actividades cotidianas. El resultado final de este balance energético es el peso corporal, lo que podría establecer que la melatonina cumple un papel fundamental en la regulación del peso corporal con la disminución de la grasa corporal. Además, la melatonina participa de la síntesis y la acción de la insulina en las células³⁹, lo que habilitaría el uso de melatonina como un posible coadyuvante en el tratamiento de la diabetes del tipo II, que es producto de la resistencia insulínica^{38,39}.

En animales sin glándula pineal (sin secreción de melatonina), se alteran e invierten los patrones metabólicos y desarrollan obesidad, revirtiéndola tras la administración de melatonina. Además de sincronizador metabólico, se ha visto que la melatonina induce la transformación del tejido adiposo blanco a tejido adiposo marrón o grasa parda. Por todo lo anterior, la melatonina tendría efectos potenciales antiobesogénicos³⁸.

Función antioxidante

La melatonina es antioxidante endógeno, tal vez de los más eficaces del organismo¹¹.

Neutralizador de radicales libres

Las ROS generan un daño celular por oxidación que la melatonina puede neutralizar de forma directa impidiendo la formación de sus moléculas precursoras (ROS débilmente reactivas) o eliminando las ROS directamente una vez generadas⁷, como el radical hidroxilo, el anión superóxido y el agua oxigenada, y las especies reactivas de nitrógeno, como el radical peroxilo peroxinitrito (ONOO-) y el óxido nítrico. La melatonina cede electrones fácilmente, lo que hace que los radicales libres se reduzcan por su estructura química indólica y su elevado potencial redox²⁶. Los mecanismos indirectos antioxidantes de la melatonina aumentan la expresión y actividad de enzimas antioxidantes, como la catalasa, la superóxido dismutasa (SOD₁, SOD₂), la glutatión peroxidasa y reductasa, la peroxirredoxina y la glutatión- γ -glutamilcisteína sintetasa, encargada de regular el ciclo redox del glutatión (GSH)⁴⁰.

Actividad mitocondrial

El incremento de la actividad mitocondrial por la melatonina es debido a la mejora de la cadena de transporte de electrones, y a que los complejos respiratorios aumentan su actividad y el cociente adenosín difosfato/oxígeno (O₂), lo que resulta en un aumento en la producción de adenosín trifosfato. También la melatonina regula el control respiratorio en el interior mitocondrial, disminuyendo el consumo de O₂ intramitocondrial^{38,41}.

Además, la melatonina disminuye el potencial de membrana mitocondrial, con lo que dis-

minuye la pérdida de electrones y, por tanto, la producción de ROS. Así, mejora la homeostasis mitocondrial consiguiendo mantener óptimamente su estructura fisiológica y sus funciones energéticas^{11,40}.

La melatonina tiene efecto sinérgico con los antioxidantes vitamina E y vitamina C⁴². La denominada “cascada de defensa antioxidante” se genera tras la neutralización de un radical libre. La melatonina se transforma en una serie de metabolitos, a su vez, con capacidad antioxidante como AFMK y N-formil-5-metoxiquinuramina^{18,40}, que son metabolitos estables. De esta forma, la melatonina es un antioxidante suicida o terminal⁴⁰.

Protectora

Al eliminar o neutralizar las ROS y las especies reactivas de nitrógeno, la melatonina adquiere una acción protectora contra el daño oxidativo celular en numerosos sistemas funcionales del organismo, contribuyendo a la modulación del envejecimiento y de otras múltiples enfermedades denegerativas⁴⁰. En el SNC es donde más ROS se generan al consumir un elevado porcentaje de oxígeno. La melatonina ejerce un papel protector sobre el SNC y ayuda y protege el desarrollo neural mejorando la neuroplasticidad y evitando el neurotropismo. Además, la melatonina aseguraría la estabilidad y reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN) celular previniendo la degradación oxidativa^{12,41}.

Antinflamatorio

El posible efecto positivo de la melatonina sobre la respuesta inflamatoria puede deberse a su acción moduladora sobre cascadas de señalización inflamatoria. Estas vías de señalización incluyen la vía del factor nuclear κ B (NF- κ B), el transductor de señal y activador de la transcripción Janus quinasa (JAK/STAT) y el mitocondio proteína quinasa activada (MAPK/ERK). La melatonina inhibe la activación de NF- κ B, suprime la activación y fosforilación de proteínas JAK/STAT, e inhibe la señalización de MAPK a través de su interacción con tres miembros principales de esta vía, incluidos JNK, p38 y ERK^{43,44}.

Inmunomoduladores

La hormona melatonina ejerce efectos directos en las células inmunes, estimulando la producción de monocitos, linfocitos T, células asesinas o *natural killer* (NK), interleucinas (IL) como IL-1, IL-6 y IL-12, citoquinas como el interferón γ y el factor de necrosis tumoral α . Además, estimula la actividad de las células presentadoras de antígenos y mejora la capacidad fagocítica de los macrófagos⁴⁵.

>> MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA MELATONINA

La melatonina desempeña sus acciones actuando dependientes o independientes de receptores⁷.

Acciones mediadas por receptores

Receptores de membrana

La melatonina interacciona con receptores específicos localizados en la membrana plasmática. Se han descrito tres subtipos de MT1, MT2 y MT3, difiriendo en afinidad y localización. Los receptores de melatonina se encuentran diseminados en la retina, el cerebro, los riñones, el tracto gastrointestinal, la piel, los sistemas inmunológico, endocrino, reproductivo y cardiovascular⁴⁶.

Los MT1 (350 aminoácidos) y MT2 (362 aminoácidos) son proteínas homólogas en un 60 % que pertenecen a la clase de receptores acoplados a proteína G, fundamentalmente proteínas G inhibitorias, con cuatro receptores intracelulares y cuatro dominios extracelulares y siete hélices transmembrana⁴⁷. MT1 y MT2 modulan la adenilil ciclasa (cAMP), guanilil ciclasa (cGMP), fosfolipasa C e inositol trifosfato y, posteriormente, los flujos de calcio y potasio en la célula a través de los canales de Na^+/K^+ y Ca^{2+} ^{48,49}. MT1 tiene una afinidad tres veces mayor que MT2 por la melatonina. Los receptores MT1 en el SNC permiten a la melatonina inhibir la activación de las neuronas SNC durante la noche, contribuyendo a fomentar el sueño, la modulación de la transducción de señales en el sistema reproductivo y la regulación de la vasoconstricción periférica¹⁶. Los receptores MT2 del SNC regulan los efectos de la melatonina sobre ritmos circadianos. Ambos receptores, MT1 y MT2, son altamente

susceptibles a “desensibilización” e internalización, su actividad disminuye notablemente después de la exposición aguda a concentraciones suprafisiológicas de la hormona en modelos experimentales⁵⁰. La desensibilización e internalización de receptores es mayor cuanto mayor es la concentración de melatonina¹⁶. Por tanto, dosis suprafisiológicas (100 nM) de melatonina pueden resultar menos eficaces que las que consiguen una concentración similar a la fisiológica en el núcleo supraquiasmático. La administración aguda de melatonina por formas farmacéuticas de liberación inmediata genera una exposición aguda de los receptores MT1 y MT2 a concentraciones elevadas de melatonina, por tanto, cabría esperar que indujeran una pérdida de sensibilidad de los receptores y su internalización. Sin embargo, la administración de melatonina en formas farmacéuticas de liberación prolongada, con una curva de niveles plasmáticos que imita a la fisiológica, no debería inducir este efecto¹⁶.

La unión de la melatonina a los receptores MT1 y MT2 produce diversos efectos fisiológicos a través de la acción sobre varias vías biológicas^{46,47,50} como son:

- Inhibición de la vía de señalización AC/cAMP/PKA/CREB, lo que lleva a la activación de la señalización del calcio por proteínas quinasas dependiente de Ca^{+2} /calmodulina y las proteínas dependientes de calcio/fosfolípidos controlando la regulación de la síntesis hormonal de estrógenos y/o progestágenos.
- Activación de la vía de señalización Rafs/MEK1/2/ERK1/2, que es sustancial para la regulación de la proliferación celular.
- Activación de la vía de señalización ERK-MAPK/JNK modulación del estrés oxidativo.
- Activación de la vía de señalización PI3K/Akt (PKB), estimula el efecto cardioprotector.
- Inhibición de la vía PKB (objetivo del complejo rapamicina en células de mamífero o *mammalian target of rapamycin* [mTOR]) y la vía GC/cGMP/PKG para disminuir la proliferación y aumentar la apoptosis de las células tumorales.

El receptor MT3 corresponde al tercer lugar de unión de la melatonina en el citoplasma, aunque no es considerado un receptor propiamente dicho. Es una enzima detoxificante, la quinona

reductasa 2, que inhibe las reacciones de transferencia de electrones de las quinonas, permitiendo modular y neutralizar las ROS⁴⁸.

Receptores nucleares

El carácter altamente lipofílico de la melatonina y su facilidad para atravesar las membranas citoplasmática y nuclear, le permite interactuar con los receptores nucleares. La unión de la melatonina a los receptores de la familia de proteínas del receptor nuclear de retinoides Z (ROR/RZR) tiene efectos cruciales sobre las actividades reguladoras de la hormona melatonina de la glándula pineal sobre el sistema inmunológico. En este sentido, permite la estimulación de los linfocitos T y B, la inhibición de la producción de citoquinas inflamatorias y la supresión de la inflamación dependiente de NF- κ B⁵¹.

Acciones no mediadas por receptores

La capacidad anfipática de la melatonina le permite penetrar fácilmente en las diferentes células de los tejidos y sus orgánulos, interaccionando con moléculas intracelulares sin la necesidad de usar receptores, ejerciendo su actividad antioxidante. Además, la melatonina desempeña un papel importante de regulación en la vía ubiquitina-proteasoma, encargada de controlar la degradación proteica; en el complejo calcio-calmodulina, inhibiendo la proteína quinasa Ca²⁺/calmodulina-dependiente; así como en la transcripción y expresión de los llamados genes reloj, actuando como inhibidor o estimulador de proteínas (Period 1 y Period 2) que controlan la transcripción y expresión de otros genes encargados de la mayor parte de las funciones circadianas celulares^{6,49,52}. Los genes reloj participan en procesos celulares como: proliferación celular o la apoptosis (oncogén c-Myc o genes supresores de tumores Trp53 y Gadd45); metabolismo y transformación de los alimentos (colesterol 7-hidroxilasa, PEPCK, glucógeno sintasa, glucógeno fosforilasa); detoxificación (citocromo P-450 y Cyp2a5); regulación del estado redox y la regulación de la energía (NADH deshidrogenasa, citocromo oxidasa y proteína-1 del transportador de glucosa-6-fosfato)⁵³.

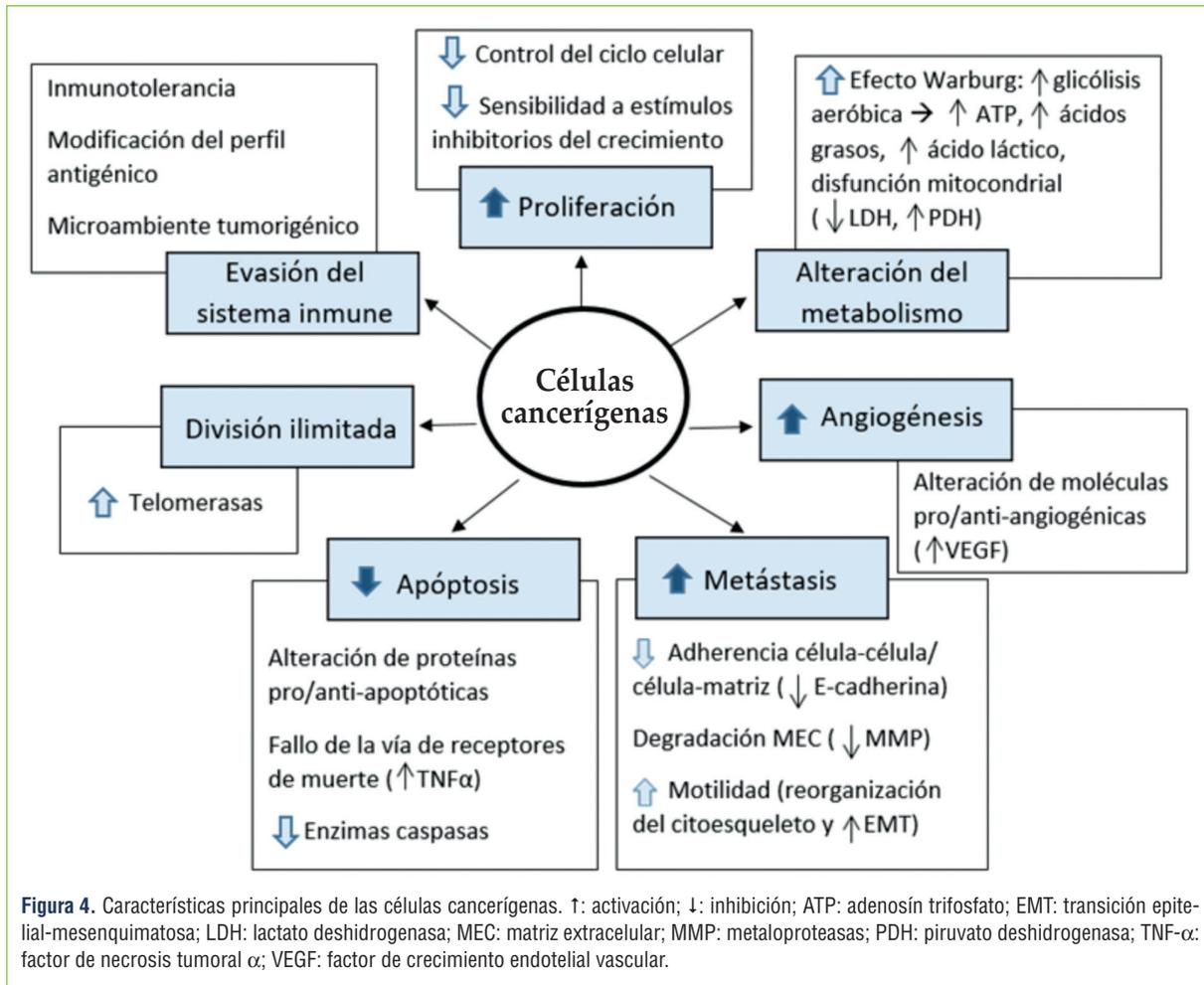
>> MECANISMOS ANTITUMORALES DE LA MELATONINA

El cáncer es un conjunto de enfermedades caracterizadas por la rápida e incontrolada multiplicación de células anómalas al verse alterado el proceso de crecimiento, división y apoptosis celular, lo que hace que se extienda e invada tejidos y órganos adyacentes e incluso aquellos distales al origen de la malignidad, afectando a la homeostasis fisiológica y al adecuado funcionamiento del organismo⁵⁴. A pesar de la diversidad de tipos de cáncer, las células malignas que los componen comparten ciertas características (figura 4).

Se han reportado los efectos potenciales de la melatonina como agente anticancerígeno de acción multimodal oncostática⁴⁹, mostrando su capacidad de disminuir la progresión del tumor en monoterapia o en combinación con otros tratamientos⁵⁵. Además, se ha observado una asociación entre el riesgo de padecer cáncer en la población con carencia de melatonina y pacientes con cáncer de mama en tratamientos oncológicos y con niveles bajos de melatonina presentan más resistencia a las terapias de oncología médica⁵⁶. Los mecanismos de inhibición del cáncer asociados al efecto de la melatonina se han descrito en diversos tipos de neoplasias, tanto en *in vitro* como *in vivo*, incluyendo el cáncer de mama, endometrial, de próstata, de ovario, laríngeo, hepático, renal, pulmonar, gástrico, pancreático y colorrectal, entre otros⁵⁷. A continuación, se explican los diferentes mecanismos antitumorales de la melatonina propuestos en la figura 5 que potencialmente interactuarían frente a las características de las células malignas⁵⁷.

Factores epigenéticos

Los factores epigenéticos desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de tumores. Dentro de los mecanismos epigenéticos podríamos incluir la metilación de ADN, la modificación de histonas y la presencia de pequeñas moléculas de ácido ribonucleico (ARN) no codificante como los micro-ARN (miARN) que regulan la expresión postranscripcional de genes diana en el proceso oncogénico⁵⁶. De forma general, el proceso biológico del cáncer comienza por la mutación del ADN, por lo que regular el perfil genético podría suponer la inhibición del inicio de la carcinogénesis⁵⁶.



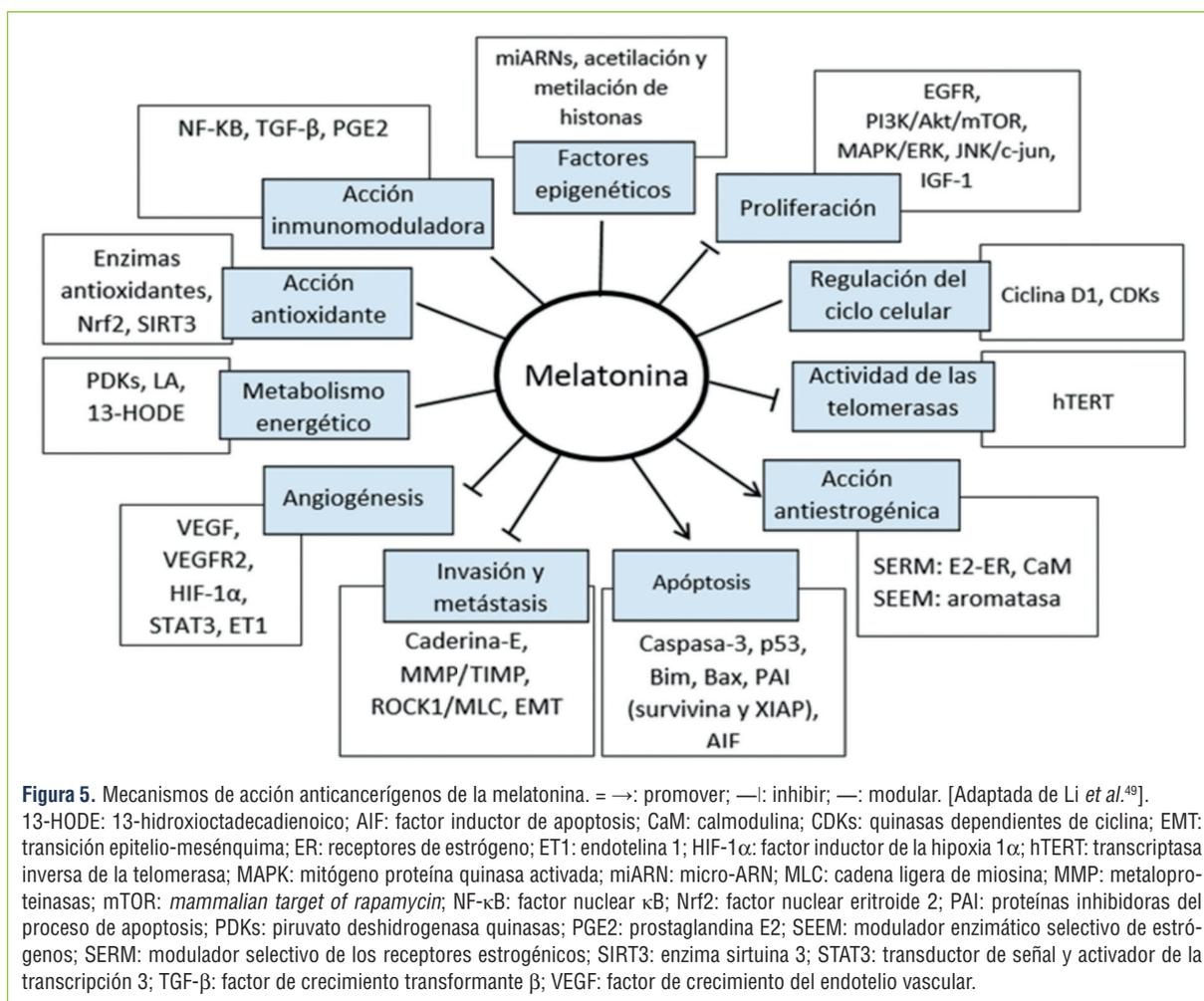
Micro-ARN (miARN)

La melatonina está capacitada para modular/ alterar la expresión del miARN en varios tipos de tumores, como mama, cabeza y cuello, hígado, estómago, próstata, sistema nervioso central, colon y recto. En estos tumores se han encontrado 46 miARN con su expresión alterada, que regulan la expresión de sus genes diana, relacionados con procesos biológicos como la regulación del ciclo celular, la muerte y la migración celular y la senescencia. La melatonina parece tener una mayor acción en los tumores de mama, bucales y gástricos, mientras que los tumores de próstata, colorrectales y los glioblastomas mostraron pocos cambios inducidos en los miARN⁵⁸. Estos cambios de expresión sobre los miARN alteran la expresión de sus genes diana, pudiendo disminuir la actividad de los oncogenes, así como aumentar la de los genes supresores de tumores y los genes reparadores del ADN⁵⁹.

Histonas

Asimismo, los patrones de acetilación y/o metilación de las histonas inducida por la melatonina modulan la codificación de las secuencias de ADN, modificando el balance los genes a transcribir disminuyendo la transcripción genética de los protooncogenes y aumentando la de los genes supresores de tumores⁶⁰. La interacción de la melatonina con varias isoformas de la histona deacetilasa altera su actividad, pudiendo aumentar o disminuir la acetilación, favoreciendo en todos los casos la supresión de la proliferación y la inducción de la apoptosis celular⁶⁰.

A su vez, la indolamina puede inhibir la histona lisina-metilasa, cuya acumulación excesiva deriva en una disminución de la metilación, que da lugar a la reducción de la expresión de los genes supresores tumorales⁵⁹. La melatonina puede actuar sobre las histonas deacetilasas



bloqueando su translocación al núcleo al inhibir la proteína quinasa II α dependiente de la calmodulina (CaMKII α)^{55,61}. Para ello, la indolamina actúa promoviendo la desfosforilación y la importación nuclear de la histona deacetilasa 4, encargada de la inactivación de la CaMKII α ^{57,59}.

Regulación de la proliferación, ciclo celular y apoptosis

El control de la proliferación celular está mediado por el equilibrio entre la proliferación y muerte celular, es decir, que la regulación del ciclo celular y la inducción de vías apoptóticas son vías de regulación y control del crecimiento tumoral⁵⁴. La melatonina interactúa con sus receptores de membrana activando cascadas de señales intracelulares que regulan los factores de transcripción de enzimas clave que actúan en los procesos de desarrollo del cáncer, alterando el ADN y generando cambios sobre las células can-

cerígenas y su microambiente que las rodea para disminuir el desarrollo cancerígeno^{55,60}.

Proliferación

La primera vez que se reportó que la melatonina tiene efectos sobre la proliferación celular, fue en estudios *in vitro* sobre la línea celular de mama MCF-7. La melatonina inhibió su crecimiento celular dependiente de la concentración, del tiempo y modo de exposición, del número de receptores estrogénicos y de la concentración de hormonas y/o factores de crecimiento en su microambiente⁵⁸.

Ciclo celular

La melatonina bloquea la progresión de las células de las fases G0/G1 a la fase S, provocando un aumento en el número de células en fase G0/G1 y un descenso de células en la fase S, reteniendo las

células en G0 (fase quiescente)⁶². La acumulación en G0 permite a las células tumorales adquirir un mayor grado de diferenciación; por lo general, la enfermedad del cáncer tiene mejor pronóstico y respuesta al tratamiento cuanto mayores grados de diferenciación tienen las células neoplásicas. De forma simultánea, reduce la tasa de duplicación del ADN en aquellas células que logran alcanzar la fase de G2/M^{55,62}.

Los mecanismos propuestos podrían residir en la capacidad de la melatonina de regular, a través de su receptor MT1, la transcripción del gen supresor tumoral p53, aumentando el inhibidor del ciclo celular p27 (kip1) y la consecuente activación de las proteínas quinasas A (PKA) y C (PKC)^{55,63}. La melatonina induce un aumento en la expresión de p53 y p21/WAF, que actúan como reguladores negativos inhibiendo las quinasas dependientes de ciclinas e impidiendo la fosforilación de la proteína retinoblastoma (Rb), que forma parte del último punto de control de la fase G1. En definitiva, se bloquea la entrada en la fase de replicación por la acción de la melatonina sobre las ciclinas y ciclina-quininas dependientes de ciclinas que regulan la progresión del ciclo a través de las fases S y G2/M que van a detener a las células su progresión durante del ciclo celular^{56,64}.

Además, la melatonina podría regular a la baja la transcripción de la ciclina D1, detener el ciclo celular mediado por las proteínas c-Jun y ATF-2⁶⁵ o por reducción del factor de crecimiento epidérmico⁶⁰. También se ha sugerido que la acumulación en fase G1 de células de cáncer de ovario (OVCAR-429 y PA-1) tratadas con melatonina se debe a la regulación de las quinasas dependientes de ciclina 2 y 4⁶⁵. En estas condiciones se paraliza el desarrollo del ciclo celular. También se ha considerado la importancia del sistema ubiquitina-proteasoma en el cáncer de mama, por su posible implicación en la regulación del ciclo celular. En la transición G1 a S, la ubiquitina ligasa SCFskp2 (sistema ubiquitina-proteasoma) se encarga de regular a la baja a p21 y p27 a ubiquitinación, antes de la degradación. Los niveles bajos de p27 en las células tumorales de mama son una indicación de mal pronóstico, lo que ha llevado a que se considere a SCFskp2 como una posible diana terapéutica de la melatonina⁶⁶.

Apoptosis

El efecto apoptótico de la melatonina parece controvertido; por una parte, tiene la capacidad de proteger a las células normales contra las ROS, evitando la apoptosis. Por otra parte, tiene efecto citotóxico apoptótico en líneas de células mieloides HL-60, linfoma B, MCF-7, células cancerígenas prostáticas LNCaP, o de hepatocarcinoma HepG2⁶⁷. La melatonina puede desencadenar la apoptosis actuando en varias vías citosólicas como la PI3K/AKT/mTOR, la p38 quinasa vía de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK/ERK o vía MAPK), y la vía c-Jun N-terminal (JNK) JNK/c-jun⁵⁹.

La vía fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K/Akt) es una familia de quinasas lipídicas implicadas en rutas metabólicas que mejoran el crecimiento celular y la proliferación, y disminuyen la apoptosis. La inhibición de la vía PI3K/Akt por parte de la melatonina reduce la señalización de la Akt, metabolito precursor de la diana de mTOR que bloquea la proliferación, el estímulo de crecimiento de las células cancerígenas y la progresión del ciclo celular^{22,60}.

La vía p38MAPK contribuye al desarrollo cancerígeno; sin embargo, en esta vía la melatonina aumenta la concentración y activación de ERK, molécula que regula la transcripción proteica en el núcleo celular, al actuar sobre la PKA y disminuir la formación de cAMP que induce una regulación negativa de la expresión de proteínas mitogénicas y el gen antiapoptótico bcl-2^{55,57}. Además, la influencia de la melatonina sobre la vía JNK/c-jun se basa en que se activa la c-JUN quinasa N-terminal (JNK) contribuyendo a la muerte celular por mediación del receptor MT1^{55,59}.

El supresor tumoral p53 es un factor de transcripción clave que regula vías celulares como la reparación del ADN, el ciclo celular, la apoptosis, la angiogénesis y la senescencia. Actúa como un importante mecanismo de defensa contra la aparición y progresión del cáncer y está regulado negativamente por la interacción con la oncoproteína MDM2⁶⁸. La melatonina utiliza la diana terapéutica MDM2/p53 inhibiéndola, con lo que se induce un aumento de la expresión de proteínas proapoptóticas como Bax y Bad, y disminuye otras antiapoptóticas como Bcl-2 y Bax⁶⁹. Además, un segundo mecanismo implicado estaría relacionado con

los procesos apoptóticos dependientes del factor de crecimiento transformante β , produciéndose un aumento de la caspasa 8 que, a su vez, actúa como inductora de las caspasas 3, 6 y 7, dando lugar a la apoptosis^{56,69}.

La melatonina también puede influir en procesos apoptóticos dependientes de las mitocondrias al interferir en la liberación de ROS, del citocromo c y de las proteínas reguladoras de la muerte celular⁷⁰. La resistencia de las células cancerígenas a la apoptosis depende en gran medida de la acción de las proteínas inhibitoras del proceso de apoptosis como la XIAP, cIAP-1, cIAP-2, survivina y levina; estas proteínas limitan la actividad de las caspasas iniciadoras y efectoras⁵⁵. La melatonina, dentro de la mitocondria, puede asociarse a la desactivación de la XIAP y la survivina utilizando la vía de la COX-2/PI3K/Akt involucrada en la dinámica mitocondrial, a través de la cual disminuye la concentración de ciclooxigenasa 2 (COX-2) y la activación de Akt dependiente ROS^{45,55,61}. Otras proteínas antiapoptóticas que intervienen en el proceso de apoptosis mitocondrial, y cuya actividad puede regular la melatonina, son las Bcl-2. Estas proteínas evitan la liberación del citocromo c inactivando a las proteínas Bax, y así la formación del apoptosoma, complejo formado por el citocromo c al unirse al factor 1 activador de proteasa de apoptosis. Dicho complejo permite activar la caspasa-9, que posteriormente activa a las caspasas efectoras (caspasas-3) que inician la degradación del ADN⁷⁰. La melatonina se encarga de aumentar la expresión del mediador que interactúa con la Bcl-2 (Bim) activando la transcripción del factor FoxO3a e incrementando su concentración en el núcleo⁵⁷. También la melatonina puede promover, en las mitocondrias, la formación de la proteína precursora del factor inductor de apoptosis que promueve la muerte celular desencadenando la condensación de cromatina y la fragmentación del ADN⁷⁰.

Acción antiestrogénica

Entre los efectos oncostáticos de la melatonina, cabe destacar una acción fundamental de características antiestrogénicas, especialmente relevante en los tumores hormonodependientes, como el cáncer de mama, próstata y ovario⁴¹. Se han descrito dos posibles mecanismos por los cuales se explicaría cómo la melatonina reduce

el desarrollo del cáncer hormonodependiente a través de su unión con los receptores MT1⁷¹. En primer lugar, un mecanismo indirecto: la melatonina, a través de sus acciones inhibitorias sobre el eje reproductivo hipotálamo-hipófisis-gónadas, disminuiría los niveles circulantes de estrógenos, hormona liberadora de gonadotropina prolactina y gonadotropinas, y la capacidad de la melatonina para modular la actividad de las enzimas implicadas en la síntesis de estrógenos, tanto gonadal como extragonadal. Estas propiedades de la melatonina le permiten tener actividad como modulador enzimático selectivo de estrógenos (SEEM)⁷¹.

La melatonina como SEEM puede intervenir a través del receptor MT1 en rutas enzimáticas que colaboran en la transformación de estrógenos débiles en estrógenos potentes y biológicamente activos, y en su síntesis⁷². La melatonina inhibe la expresión y actividad de enzimas que colaboran positivamente en este proceso, como la aromatasa o esteroide sulfatasa, y la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa. Además, estimula aquellas que realizan la función inversa, como la estrógeno sulfatotransferasa, regulando la síntesis local de estrógenos hacia niveles similares al tejido mamario normal^{69,71}.

Las acciones de la melatonina con actividad moduladora selectiva de los receptores estrogénicos (SERM) son capaces de disminuir la producción de estrógenos interviniendo en la vía de señalización del estradiol (E2) al reducir la expresión de los receptores de estrógeno (ER) α y bloquear su actividad transcripcional^{55,69}. La activación del ER α , y, por lo tanto, de su función transcripcional por los E2, puede producirse a partir de concentraciones elevadas de cAMP, que potencia la transcripción del ER. La melatonina, a través del receptor de membrana MT1, puede reducir esta molécula disminuyendo la actividad de la PKA al inhibir a la enzima adenilatociclasa, pudiendo así contrarrestar el efecto de los estrógenos⁷¹. A su vez, la melatonina reduce la concentración de estrógenos inhibiendo la unión del complejo de E2-ER al elemento de respuesta del estrógeno (ERE) en el ADN^{73,74}. La asociación de este complejo a la calmodulina (CaM) induce a la unión de este con el ERE, considerándose la CaM regulador de la transcripción de E2⁷⁵. Esta proteína reguladora de calcio puede ser inhibida por la melatonina uniéndose directamente a ella⁷⁴. Ello también permite a

la melatonina adquirir la capacidad de mejorar la fosforilación y la activación de factores de transcripción y sitios de unión del núcleo involucrados en la proliferación celular⁷³.

De este modo, las acciones antiestrogénicas de la melatonina pueden ser explicadas tanto a través de sus propiedades SERM como SEEM^{72,73}. Todo ello en conjunto avala el potencial terapéutico de esta hormona para su posible uso en el tratamiento del cáncer hormonodependiente⁷¹.

Otras acciones de la melatonina como SEEM consisten en la inhibición de la reacción desmoplásica por la capacidad de favorecer la expresión de los factores de transcripción (PPAR y c/EBP) implicados en la diferenciación de fibroblastos a adipocitos maduros, mediante un mecanismo indirecto al reducir la síntesis y secreción de citoquinas antiadipogénicas por parte de las células epiteliales malignas y de los propios fibroblastos. Además, esta indolamina reduce la actividad aromatasa en ambos tipos celulares, disminuyendo así la producción local de estrógenos⁷⁶.

Otras actividades de la melatonina vinculadas SERM es su efecto inhibitorio de la estimulación que la sobreexpresión del receptor de ácido retinoico (ROR α) sobre la actividad transcripcional del ER α ⁷⁶. La melatonina puede mimetizar la acción de los inhibidores del proteasoma provocando la disminución de la transcripción génica inducida por estrógenos sobre las células MCF-7 de mama⁷⁶.

Inhibición de la actividad de la telomerasa

Reducir la capacidad de las células tumorales para dividirse ilimitadamente es diana terapéutica para disminuir la progresión cancerígena. La melatonina actúa sobre este proceso al mediar sobre las vías PI3K-Akt/mTOR y las quinasas dependientes de ciclina en la actividad de la telomerasa⁵⁹. Las telomerasas evitan el acortamiento natural de los cromosomas añadiendo secuencias de proteínas ribonucleares especializadas en los telómeros, lo que mantiene la estabilidad del ADN a pesar de las frecuentes divisiones celulares⁶¹. La melatonina colabora en la inhibición de la transcriptasa inversa de la telomerasa (hTERT), una subunidad de la telomerasa que se encarga principalmente de la activación de la enzima⁷⁷. Puede realizarlo reduciendo la expresión del

mARN de hTERT, pero también por su capacidad antiestrogénica. La presencia del ERE imperfecto en el promotor hTERT explica la capacidad de los estrógenos para regular la expresión de hTERT y con ello, la actividad de la telomerasa⁷⁸.

Modulación de la metástasis

Los mecanismos de acción de la melatonina para la modulación de la metástasis se dirigen frente a las acciones que favorecen su desarrollo inducidas por las células tumorales, así como del propio microambiente que las rodea⁵⁵. De forma general, las acciones son mediadas por los receptores MT1 para minimizar el proceso y enlentecer el avance del cáncer⁶¹, actuar sobre la expresión de moléculas de adhesión celular, modular la expresión de metaloproteinasas (MMP) e integrinas, controlar los movimientos del citoesqueleto y regular la transición epitelio-mesénquima (EMT)^{34,60,61}.

La adhesión celular se consigue mediante diversas uniones celulares, como uniones oclusivas (uniones estrechas), de anclaje (adherentes, desmosomas y hemidesmosomas) y comunicantes (uniones gap)⁷⁹. Las moléculas encargadas de la adhesión celular son las cadherinas y las integrinas, necesarias para que las células se mantengan unidas. En las células tumorales, estas moléculas faltan, lo que se relaciona con un aumento de la invasión tumoral. Por otro lado, la adhesión a la matriz extracelular permite a las células sobrevivir y proliferar. Si una célula pierde su capacidad de adhesión a la matriz extracelular, se desprenderá de su tejido de origen e invadirá tejidos circundantes^{54,80}. La melatonina aumenta la expresión de cadherinas (E-cadherina) evitando la interacción de NF- κ B con la proteína potenciadora de uniones CCAAT (C-EBP β), integrinas (β 1-integrina), reduciendo la expresión de la integrina α v β 3, ocludina (uniones estrechas)^{65,72} y vimentina, proteínas involucradas en la adhesión, migración e invasividad celular, lo que puede contribuir a modular el potencial metastásico de las células cancerosas^{81,82}.

En cuanto a la modulación de la expresión de las MMP, proteínas que favorecen la remodelación de la matriz extracelular⁷⁹, la indolamina (melatonina) consigue este efecto represivo inhibiendo la vía de señalización de la p38 MAPK a través de la PKA, interviniendo en su transcripción por parte del NF- κ B, e incluso acoplándose directamente en el sitio de activación de la MMP-9^{55,82}.

La melatonina se asocia a una disminución de la expresión de la proteína asociada a Rho 1 (ROCK1) y la quinasa de cadena ligera de miosina, cuya fosforilación da lugar a la cadena ligera de miosina. Todas ellas son moléculas moduladoras de la dinámica del citoesqueleto, y en particular, la cadena ligera de miosina colabora en las interacciones de los filamentos de actina y miosina⁸³ que permiten dirigir el movimiento celular del citoesqueleto.

La movilidad celular también puede aumentar a través de la EMT, proceso controlado por estímulos externos de transcripción y señalización como NF- κ B, Wnt, AP-1 y el factor de crecimiento, entre otros. La melatonina tiene la capacidad de intervenir en la actividad del NF- κ B, molécula que suprime el fenotipo epitelial inhibiendo la transcripción de proteínas que regulan negativamente la cadherina E. A su vez, la NF- κ B supone un obstáculo para la EMT al contribuir en la inducción de vimentina, proteína encargada del mantenimiento del fenotipo mesenquimal, así como del aumento de la migración celular^{60,78}. Otra vía reguladora de la EMT en la que interviene la melatonina es la catenina Wnt/ β . A medida que la capacidad invasiva de la célula avanza, las bajas concentraciones de E-cadherina liberan β -catenina de las uniones celulares al núcleo, lugar donde actúa como factor de transcripción activando la expresión de los genes Wnt, promotores de la EMT. En este proceso, la melatonina promueve la eliminación de la β -catenina interfiriendo en la fosforilación de Akt^{55,82}.

Inhibición de la angiogénesis

La angiogénesis es un proceso fisiológico que permite a los tumores progresar rápidamente por la creación de nuevos vasos sanguíneos que aporten oxígeno y nutrientes⁷⁹. En particular, el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es clave en este proceso³⁷. Los mecanismos antiangiogénicos de la melatonina tienen el objetivo de reducir los mediadores que participan en la formación de las extensas estructuras capilares o disminuyendo la densidad de los vasos sanguíneos^{50,59}. Los vasos sanguíneos formados durante la angiogénesis están muy desorganizados y pueden aumentar la hipoxia del tejido, señal biológica que aumenta los factores pro-angiogénicos y la activación de sus receptores¹².

La acumulación de VEGF puede ser disminuida suprimiendo su formación a nivel genético bajo la regulación de la transcripción de mRNA o inhibiendo el receptor nuclear RZR/ROR γ ³⁵. Además, otro mecanismo por el cual tiene lugar esta inhibición del VEGF parece estar relacionado con desestabilización del heterodímero factor inductor de la hipoxia (HIF) 1 α (HIF-1 α). HIF-1 α en un microambiente celular con bajas concentraciones de oxígeno evita ser hidroxilado por las proliferas-4-hidroxilasas y degradado posteriormente por la proteína supresora de tumores de Von-Hippel-Lindau⁸². La acción antioxidante de la melatonina permite eliminar las ROS que interfieren en la actividad de las proliferas-4-hidroxilasas, permitiendo desestabilizar el HIF-1 α durante la hipoxia^{82,83}. Por otra parte, el dímero HIF-1 α /HIF-1 β junto al transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3), inductor de la estabilidad de HIF-1 α , participan en la transcripción genética de VEGF uniéndose a su activador CBP/p300. Para evitar esto, la indolamina (melatonina) puede actuar no solo en la promoción de la degradación de la molécula, sino también interviniendo en la traducción de HIF-1 α asociado con la p70S6K o en la actividad de STAT3^{57,82,83}.

La actividad antiangiogénica de la melatonina también tiene lugar mediante una serie de mecanismos indirectos. Uno de ellos se basa en la inhibición de la endotelina 1 (ET-1), que además de funcionar como mitógeno, también tiene propiedades proangiogénicas. La ET-1 es un vasoconstrictor que colabora en el crecimiento e invasión de las células cancerígenas interviniendo en la angiogénesis tumoral al estimular el desarrollo de los vasos sanguíneos⁷⁹. Se ha demostrado la capacidad de la melatonina como inhibidor de la síntesis de ET-1 reduciendo la expresión de su mRNA correspondiente, así como mediante la inactivación del FoxO1 y el NF- κ B^{55,57}. La inhibición del NF- κ B permite reducir la actividad de la MMP-9, cuyo aumento es un indicativo favorecedor de la angiogénesis al incrementar la permeabilidad endotelial vascular⁸².

Acción antioxidante frente a la carcinogénesis

El exceso de radicales en los procesos carcinogénicos induce un estado oxidativo que supera las capacidades del organismo de neutralizarlos. El estado oxidativo contribuye a la carcinogénesis,

crecimiento celular, diferenciación y apoptosis, por lo que se ha sugerido que la potenciación de los mecanismos antioxidantes que posee el organismo pueda proteger frente al cáncer⁸⁰. Esta indolamina puede reducir las ROS evitando el daño genético y colaborando en reducir la carcinogénesis, tanto el inicio y la progresión, como la metástasis^{52,84}. Sin embargo, también puede aumentar la producción de ROS promoviendo la apoptosis de las células malignas^{70,84}. Por lo tanto, la melatonina tiene un efecto dual como antioxidante actuando como antiproliferativo, y prooxidante actuando como citotóxico⁵⁷. La melatonina como antioxidante, entre otras acciones, neutraliza directamente radicales libres y ROS, estimula la síntesis de sustancias antioxidantes como el óxido nítrico y el glutatión, aumenta la actividad de enzimas antioxidantes como glutatión peroxidasa, superóxido dismutasa (SOD₂) y catalasa, inhibe la actividad de enzimas oxidantes y protege la función de las mitocondrias aumentando la actividad de la cadena de transporte y evitando la despolarización de la membrana mitocondrial^{57,60}. Para la activación de dichas enzimas antioxidantes, la melatonina favorece la fosforilación y translocación al núcleo del factor nuclear eritroide 2 (Nrf2) mediante la elevación del Ca⁺² intracelular y la consiguiente activación de la PKC⁵⁹. Nrf2, una vez en el núcleo, puede unirse a la secuencia de ADN conocida como elemento de respuesta antioxidante y controlar su expresión genética. También se encarga de la estimulación de la enzima sirtuina 3, que provoca la desacetilación y activación de la SOD₂^{13,70}.

Acción sobre el metabolismo celular

Los efectos de la melatonina en la regulación de la función de las mitocondrias le permiten tener propiedades anticancerígenas. La indolamina (melatonina) puede reprimir la glucólisis aeróbica e incrementar la fosforilación oxidativa mitocondrial, es decir, revertir el efecto Warburg producido en las células cancerígenas, acción que reduce la proliferación y aumenta la apoptosis celular⁴⁵. La transformación del metabolismo en las células cancerígenas depende de la intervención de varios factores de transcripción. Entre ellos, destaca el HIF-1, el cual aumenta la expresión de numerosas enzimas glucolíticas y transportadores de glucosa. Además, promueve la actividad de las piruvato deshidrogenasas quinazas que inactiva a la piruvato deshidro-

genasa⁶⁰. La acción de la melatonina permite inhibir la HIF-1, consiguiendo reducir la formación de piruvato y aumentar la concentración de acetil CoA. El acetil CoA es un importante metabolito que interviene en el ciclo de Krebs de la ruta metabólica oxidativa llevada a cabo en la mitocondria, y a su vez, es un cofactor en la producción de la enzima AANAT, esencial en la síntesis de melatonina⁸⁴.

Por otro lado, en el proceso de formación y desarrollo del cáncer, es fundamental disponer de algunos ácidos grasos omega-6 (grasa poliinsaturada), como el ácido linoleico, que es utilizado en la biosíntesis de las prostaglandinas y la membrana celular⁶¹. La melatonina puede intervenir en el metabolismo lipídico limitando la captación intracelular de estos ácidos grasos poliinsaturados al reducir la formación de cAMP, así como su transformación a ácido 13-hidroxioctadecadienoico (13-HODE) en presencia de la 15-lipoxigenasa. El 13-HODE participa en la proliferación celular actuando sobre el factor de crecimiento epidérmico como una señal amplificadora de la mitogénesis, y sobre los metabolitos de la vía MAPK/ERK^{15,55}.

Propiedades inmunomoduladoras

La modulación del sistema inmune aparece en los últimos tiempos como una posible estrategia en el tratamiento contra el cáncer, induciendo una potente respuesta antitumoral⁸⁵. La melatonina puede influir en los factores inmunitarios tanto específicos como no específicos, actuando como un efectivo potenciador inmunológico y antiinflamatorio⁶¹.

El factor NF-κB es un complejo proteico que controla la producción de citoquinas, la supervivencia celular y la transcripción del ADN^{57,61}. El aumento de este factor de transcripción impulsa la formación de la óxido nítrico sintasa inducible y la COX-2, este último un importante mediador de la inflamación y una enzima clave en la síntesis de prostaglandinas^{45,60}. Por lo tanto, la inhibición de NF-κB promueve la respuesta antiinflamatoria, lo que podría influir en el estado redox y el microambiente inmunológico del tumor^{55,60}. La melatonina, a través del receptor MT1, inhibe al NF-κB, modulando su translocación al núcleo y unión al ADN, lo que conlleva la regulación negativa de la COX-2^{55,57}. La hormona también puede reducir la síntesis de COX-2

directamente bloqueando la transcripción del activador de la COX-2 (p52) al inhibir la actividad de la p300 histona acetiltransferasa^{45,60}.

El factor de crecimiento transformante β y la prostaglandina E2 son importantes moléculas liberadas por los fibroblastos asociados al cáncer que contribuyen a la proliferación de los tumores. Estos metabolitos disminuyen la capacidad antitumoral del organismo atenuando la actividad de las células NK, las células dendríticas y los linfocitos T citotóxicos CD8+, la principal defensa inmunológica contra el desarrollo del cáncer⁴⁵. La prostaglandina E2 inhibe la liberación de IL-2, interleucina que interviene en la proliferación y actividad tanto de las células NK como de los linfocitos T citotóxicos CD8+. La melatonina puede disminuir la acción de la prostaglandina E2 permitiendo la secreción de IL-2, y, asimismo, estimular a los linfocitos y monocitos Th 1 para que aumenten la liberación de otras citoquinas, como la IL-6, IL-12, IL-27 y el factor de necrosis tumoral α , también reguladoras de la proliferación de las células NK^{45,60}. Por otro lado, el factor de crecimiento transformante β , junto a otras moléculas como la IL-4, son considerados inductores de células T reguladoras, capaces de bloquear el efecto antitumoral del sistema inmune. La melatonina actúa reduciendo su síntesis y expresión génica (Forkp3), y aumentando la de los inhibidores de células T reguladoras como el interferón γ ^{45,52}. Estos pueden ser producidos por las células NK, y actúan promoviendo la actividad de los macrófagos y mejorando la presentación antigénica de las células tumorales⁵².

>> APLICACIONES DE LA MELATONINA EN ENSAYOS CLÍNICOS COMO COADYUVANTE A LAS TERAPIAS DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Los ensayos clínicos son esenciales para evaluar los efectos de la melatonina en pacientes con diversos tipos de cáncer; en este sentido, Lisoni et al.⁸⁶ realizaron un primer ensayo clínico en humanos con sustanciales beneficios sobre la calidad de vida y el estado funcional tras la administración de melatonina durante la quimioterapia y la radioterapia. La mayoría de los estudios clínicos⁸⁶⁻⁸⁸ en humanos donde se ha administrado melatonina como coadyuvante terapéutico se han realizado sobre pacientes con

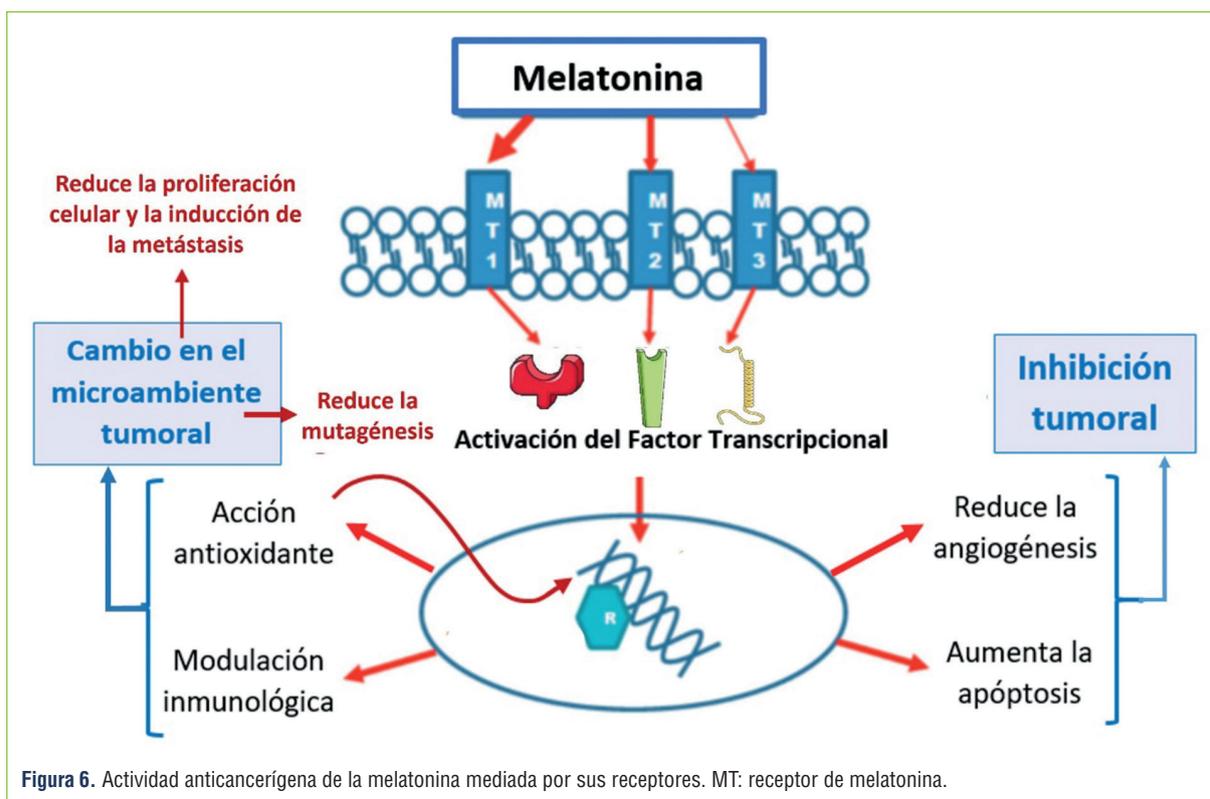
un estadio avanzado de cáncer, con metástasis y sin respuesta a los tratamientos convencionales. Dada la situación de estos pacientes y que tuvieron respuesta total al tratamiento, su respuesta parcial fue notablemente mejor en los pacientes suplementados con 20 mg/día por vía oral de melatonina⁸⁶⁻⁸⁸.

En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tratados con melatonina como adyuvante de la quimioterapia convencional, aumentó la supervivencia a 5 años, así como la regresión tumoral en una cantidad notable de pacientes⁸⁹. Se realizó un estudio⁸⁸ de cohortes con 250 pacientes con variados tipos de cánceres en estadios avanzados de distinta estirpe tumoral y con suplementación de melatonina durante el periodo de un año. Tuvieron una mayor tasa de supervivencia y presentaron menos efectos secundarios asociados a la quimioterapia (trombocitopenia, astenia, estomatitis y neuropatías) estadísticamente significativos comparados con el grupo no suplementado⁸⁸. También la melatonina podría tener efectos protectores frente a la cardiotoxicidad y la neurotoxicidad asociada a los quimioterápicos, e incrementa la supervivencia y la regresión tumoral⁹⁰. Además, se ha reportado que la melatonina salvaguardaría a las células madre hematopoyéticas de la toxicidad inducida por la quimioterapia y la radioterapia⁹¹. Sin embargo, algunos efectos secundarios como la pérdida de peso o apetito asociada a la quimioterapia y la radioterapia no revirtieron con la suplementación de melatonina en pacientes con tumores avanzados de pulmón o gastrointestinales⁹² y cerebrales⁹³.

>> CONCLUSIÓN

La melatonina se comercializa como suplemento dietético y como medicamento, este último con la indicación de insomnio en mayores de 55 años³¹. La participación de la molécula en la activación de diversas acciones anticancerígenas mediadas por sus receptores (figura 6) que actúan sobre la regulación de las diferentes características de las células neoplásicas, podrían establecer que esta molécula es un importante agente anticancerígeno.

En resumen, los principales mecanismos que permiten a la melatonina tener propiedades



anticancerígenas son: la inducción de procesos epigenéticos, la regulación del ciclo celular, la modulación de la proliferación, la inducción de la apoptosis, las acciones inhibitorias de la telomerasa, las actividades prooxidantes y antioxidantes, la acción antiestrogénica, la inversión del efecto Warburg, la antiangiogénesis, y los procesos antiinflamatorios e inmunomoduladores. Además, otras acciones como la inhibición o activación de enzimas que participan en el proceso de la carcinogénesis podrían reducir la capacidad proliferativa y metastásica de las células. La baja toxicidad de la melatonina, su bajo coste y su fácil disponibilidad —ya que puede sintetizarse de forma endógena por el organismo, o adquirirse fácilmente de forma exógena utilizando fuentes farmacológicas, e incluso no farmacológicas a través de la dieta y hábitos de vida saludable—, la convierten en una buena candidata para su uso generalizado como coadyuvante en las terapias cancerígenas. La melatonina es una novedosa molécula, por lo que sus estudios de aplicación clínica en humanos como potencial anticancerígeno son limitados.

Por la diversidad en los tipos de tratamiento, la melatonina se ha combinado con agentes de quimioterapia, radioterapia o terapias alternativas. En cuanto a la dosis de melatonina empleada, en

la mayor parte de los estudios se situó en un rango de 20-40 mg, siempre administrada de manera oral y varias horas antes del inicio del sueño. Esta dosis es mucho mayor que la utilizada para el tratamiento de los trastornos del sueño. Esto plantea la cuestión de la toxicidad y si hay o no efectos secundarios significativos a estos niveles. Por estas razones, es necesario que continúe la investigación sobre esta molécula para conocer y comprender mejor los efectos anticancerígenos que puede producir en los pacientes, la dosis efectiva, la biodisponibilidad, así como la seguridad que supone a largo plazo y llegar a considerar la melatonina como una opción terapéutica estandarizada en el tratamiento del cáncer.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con el contenido de esta revisión.

>> AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren agradecer al Grupo de Investigación en Neurobiología de la Universidad

de Valladolid, y al Departamento de Biología Celular, Genética, Histología y Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, por su colaboración en la realización de la revisión. La investigación llevada a cabo en el laboratorio de Neurobiología del Departamento de Biología Celular, Genética, Histología

y Farmacología que dirige el autor, está financiada por el Plan TCUE 2021-2023, aprobado en acuerdo 134/2021, y ha sido seleccionada en el marco de un programa operativo cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) y la Junta de Castilla y León (PI22/00008).

>> BIBLIOGRAFÍA

1. Amaral FG Do, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62:472-9. DOI: 10.20945/2359-3997000000066
2. Tan DX, Manchester LC, Hardeland R, López-Burillo S, Mayo JC, Sainz RM, et al. Melatonin: a hormone, a tissue factor, an autocoid, a paracoid, and an antioxidant vitamin. *J Pineal Res.* 2003;34:75-8. DOI: 10.1034/j.1600-079x.2003.02111.x
3. Acuña-Castroviejo D, López LC, Escames G, López A, García JA, Reiter RJ. Melatonin-mitochondria interplay in health and disease. *Curr Top Med Chem.* 2011;11:221-40. DOI: 10.2174/156802611794863517
4. Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Díaz-Casado ME, Lima-Cabello E, López LC, et al. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71:2997-3025. DOI: 10.1007/s00018-014-1579-2
5. Majidinia M, Reiter RJ, Shakouri SK, Mohebbi I, Rastegar M, Kaviani M, et al. The multiple functions of melatonin in regenerative medicine. *Ageing Res Rev.* 2018;45:33-52. DOI: 10.1016/j.arr.2018.04.003
6. Cipolla-Neto J, Do Amaral FG. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Endocr Rev.* 2018;39:990-1028. DOI: 10.1210/er.2018-00084
7. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, Charrier A, Bellissant E, Jaafari N, et al. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr Neuropharmacol.* 2017;15:434-43. DOI: 10.2174/1570159X14666161228122115
8. Tan DX, Reiter RJ. Mitochondria: the birth place, battle ground and the site of melatonin metabolism in cells. *Melatonin Res.* 2019;2(1):44-66. DOI: 10.32794/mr11250011
9. Stefulj J, Hörtnner M, Ghosh M, Schauenstein K, Rinner I, Wölfler A, et al. Gene expression of the key enzymes of melatonin synthesis in extrapineal tissues of the rat. *J Pineal Res.* 2001;30:243-7. DOI: 10.1034/j.1600-079x.2001.300408.x
10. Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Díaz-Casado ME, Lima-Cabello E, López LC, et al. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71:2997-3025. doi: 10.1007/s00018-014-1579-2.
11. Tan DX, Manchester LC, Qin L, Reiter RJ. Melatonin: A Mitochondrial Targeting Molecule Involving Mitochondrial Protection and Dynamics. *Int J Mol Sci.* 2016;17:2124. DOI: 10.3390/ijms17122124
12. Reiter RJ, Tan DX, Rosales-Corral S, Galano A, Zhou XJ, Xu B. Mitochondria: Central Organelles for Melatonin's Antioxidant and Anti-Aging Actions. *Molecules.* 2018;23:509. DOI: 10.3390/molecules23020509
13. Reiter RJ, Sharma R, Pires De Campos Zuccari DA, De Almeida Chuffa LG, Manucha W, Rodriguez C. Melatonin synthesis in and uptake by mitochondria: implications for diseased cells with dysfunctional mitochondria. *Future Med Chem.* 2021;13:335-9. DOI: 104155/fmc-2020-0326
14. Meng X, Li Y, Li S, Zhou Y, Gan RY, Xu DP, et al. Dietary Sources and Bioactivities of Melatonin. *Nutrients.* 2017;9:367. DOI: 10.3390/nu9040367
15. Ahmad SB, Ali A, Bilal M, Rashid SM, Wani AB, Bhat RR, et al. Melatonin and Health: Insights of Melatonin Action, Biological Functions, and Associated Disorders. *Cell Mol Neurobiol.* 2023;43:2437-58. DOI: 10.1007/s10571-023-01324-w
16. Kopustinskiene DM, Bernatoniene J. Molecular Mechanisms of Melatonin-Mediated Cell Protection and Signaling in Health and Disease. *Pharmaceutics.* 2021;13:1-19. DOI: 10.3390/pharmaceutics13020129
17. Poza JJ, Pujol M, Ortega-Albás JJ, Romero O. Melatonin in sleep disorders. *Neurologia.* 2022;37:575-85. DOI: 10.1016/j.nrl.2018.08.002
18. Tan DX, Manchester LC, Esteban-Zubero E, Zhou Z, Reiter RJ. Melatonin as a Potent and Inducible Endogenous Antioxidant: Synthesis and Metabolism. *Molecules.* 2015;20:18886. DOI: 10.3390/molecules201018886
19. Salehi B, Sharopov F, Fokou PVT, Kobylinska A, De Jonge L, Tadio K, et al. Melatonin in Medicinal and Food Plants: Occurrence, Bioavailability, and Health Potential for Humans. *Cells.* 2019;8:681. DOI: 10.3390/cells8070681
20. De la Puerta C, Carrascosa-Salmoral MP, García-Luna PP, Lardone PJ, Herrera JL, Fernández-Montesinos R, et al. Melatonin is a phytochemical in olive oil. *Food Chemistry.* 2007;104:609-12. DOI: 10.1016/j.foodchem.2006.12.010

21. Zhao T, Tang H, Xie L, Zheng Y, Ma Z, Sun Q, et al. *Scutellaria baicalensis* Georgi. (Lamiaceae): a review of its traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology. *J Pharm Pharmacol*. 2019;71:1353-69. DOI: 10.1111/jphp.13129
22. Morsali S, Sabahi Z, Kakaei J, Hakimzadeh Z, Hamidi S, Gholipour-khalili E, et al. Clinical efficacy and safety of melatonin supplementation in multiple sclerosis: a systematic review. *Inflammopharmacology*. 2023;31:2213-20. DOI: 10.1007/s10787-023-01271-4
23. Shaha DP. Insomnia Management: A Review and Update. *J Fam Pract*. 2023;72:S31. DOI: 10.12788/jfp.0620
24. Agencia Europea del Medicamento (EMA). Slenyto (melatonin). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/slenyto-epar-medicine-overview_en.pdf [consultado 25/11/2023].
25. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Mela tonina Arrotex 2 mg comprimidos de liberación prolongada EFG. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=84967> [consultado 25/11/2023].
26. Alonso Martín M. La melatonina, novedosa biomolécula con propiedades anticancerígenas: mecanismos de acción antitumorales. Revisión narrativa. 2020; Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/51280> [consultado 02/12/2023].
27. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Retirada del producto Melatonin 3 mg. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-retira-el-complemento-alimenticio-melatonin-3-mg-capsulas/> [consultado 02/12/2023].
28. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN). Informe del Comité Científico sobre condiciones de uso de determinadas sustancias para ser empleadas en complementos alimenticios-3. Disponible en: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/publicaciones/aecosan_comite_cientifico.htm [consultado 04/12/2023].
29. European Food Safety Authority. Scientific opinion on the substantiation of a health claim related to melatonin and reduction of sleep onset latency (ID 1698, 1780, 4080) pursuant to article 13(1) of regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*. 2011;9:2241. Disponible en: <http://www.efsa.europa.eu/en/search/doc/2241.pdf> [consultado 04/12/2023].
30. Peuhkuri K, Sihvola N, Korpela R. Dietary factors and fluctuating levels of melatonin. *Food Nutr Res*. 2012;56. DOI: 10.3402/fnr.v56i0.17252
31. Garjón Parra A. Melatonina para los trastornos de sueño. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra. Disponible en: https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/8C47CD38-30F5-4D5F-ABE4-3B79EABF3FE7/286615/Bit_v22n1.pdf [consultado 04/12/2023].
32. Illnait-Ferrer J. Melatonina: actualidad de una hormona olvidada. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*. 2012;43:1-13.
33. Domínguez-Rodríguez A, Abreu-González P, Reiter RJ. Melatonina y enfermedad cardiovascular: ¿mito o realidad? *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:215-8. DOI: 10.1016/j.recesp.2011.10.009
34. Rodríguez-Santana C, Florido J, Martínez-Ruiz L, López-Rodríguez A, Acuña-Castroviejo D, Escames G. Role of Melatonin in Cancer: Effect on Clock Genes. *Int J Mol Sci*. 2023;24:1919. DOI: 10.3390/ijms24031919
35. Li T, Jiang S, Han M, Yang Z, Lv J, Deng C, et al. Exogenous melatonin as a treatment for secondary sleep disorders: A systematic review and meta-analysis. *Front Neuroendocrinol*. 2019;52:22-8. DOI: 10.1016/j.yfrne.2018.06.004
36. Martínez HO, Montalván MO. Insomnio: generalidades y alternativas terapéuticas de última generación. *Rev Med Clin Las Condes*. 2013;24:433-41. DOI: 10.1016/S0716-8640(13)70179-2
37. Braam W, Smits MG, Didden R, Korzilius H, Van Geijlswijk IM, Curfs LMG. Exogenous melatonin for sleep problems in individuals with intellectual disability: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2009;51:340-9. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2008.03244.x
38. Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J Pineal Res*. 2014;56(4):371-81. DOI: 10.1111/jpi.12137
39. Amaral FG, Turati AO, Barone M, Scialfa JH, Do Carmo Buonfiglio D, Peres R, et al. Melatonin synthesis impairment as a new deleterious outcome of diabetes-derived hyperglycemia. *J Pineal Res*. 2014;57:67-79. DOI: 10.1111/jpi.12144
40. Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ, Qi WB, Karbownik M, Calvoa JR. Significance of melatonin in antioxidative defense system: Reactions and products. *NeuroSignals*. 2000;9(3-4):137-59. DOI: 10.1159/000014635
41. Anisimov VN, Popovich IG, Zabezhinski MA, Anisimov SV, Vesnushkin GM, Vinogradova IA. Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen. *Biochim Biophys Acta*. 2006;757:573-89. DOI: 10.1016/j.bbabi.2006.03.012
42. Romero-Vecchione E, López F, Barón L, Apitz R. Efecto sinérgico antioxidante de las vitaminas E y C sobre la lipoproteína de baja densidad en fumadores y no fumadores. *Acta Científica Venez*. 2004;1:62-73.

43. Favero G, Franceschetti L, Bonomini F, Rodella LF, Rezzani R. Melatonin as an Anti-Inflammatory Agent Modulating Inflammation Activation. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:1835195. DOI: 10.1155/2017/1835195
44. Markus RP, Cecon E, Pires-Lapa MA. Immune-Pineal Axis: Nuclear Factor κ B (NF- κ B) Mediates the Shift in the Melatonin Source from Pinealocytes to Immune Competent Cells. *Int J Mol Sci*. 2013;14:10979. DOI: 10.3390/ijms140610979
45. Mortezaee K, Potes Y, Mirtavoos-Mahyari H, Motevaseli E, Shabeeb D, Musa AE, et al. Boosting immune system against cancer by melatonin: A mechanistic viewpoint. *Life Sci*. 2019;238:116960. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116960
46. Dubocovich ML, Markowska M. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocr*. 2005;2:101-10. DOI: 10.1385/ENDO:27:2:101
47. Stauch B, Johansson LC, Cherezov V. Structural insights into melatonin receptors. *FEBS J*. 2020;287:1496-510. DOI: 10.1111/febs.15128
48. Von Gall C, Stehle JH, Weaver DR. Mammalian melatonin receptors: molecular biology and signal transduction. *Cell Tissue Res*. 2002;309:151-62. DOI: 10.1007/s00441-002-0581-4
49. Vanecek J. Cellular mechanisms of melatonin action. *Physiol Rev*. 1998;78:687-721. DOI: 10.1152/physrev.1998.78.3.687
50. Liu J, Clough SJ, Hutchinson AJ, Adamah-Biassi EB, Popovska-Gorevski M, Dubocovich ML. MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2016;56:361-83. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124742
51. Smirnov AN. Nuclear melatonin receptors. *Biochemistry (Mosc)*. 2001;66:19-26. DOI: 10.1023/a:1002821427018
52. Vinther AG, Claesson MH. The influence of melatonin on immune system and cancer. *Ugeskr Laeger*. 2015;177:V10140568.
53. Duffield GE, Best JD, Meurers BH, Bittner A, Loros JJ, Dunlap JC. Circadian programs of transcriptional activation, signaling, and protein turnover revealed by microarray analysis of mammalian cells. *Curr Biol*. 2002;12:551-7. DOI: 10.1016/S0960-9822(02)00765-0
54. Fernández-Lázaro D, Hernández JLG, García AC, Del Castillo AC, Hueso MV, Cruz-Hernández JJ. Clinical Perspective and Translational Oncology of Liquid Biopsy. *Diagnostics*. 2020;10:443. DOI: 10.3390/diagnostics10070443
55. Reiter RJ, Rosales-Corral SA, Tan DX, Acuña-Castroviejo D, Qin L, Yang SF, et al. Melatonin, a Full Service Anti-Cancer Agent: Inhibition of Initiation, Progression and Metastasis. *Int J Mol Sci*. 2017;18:843. DOI: 10.3390/ijms18040843
56. Hill SM, Belancio VP, Dauchy RT, Xiang S, Brimer S, Mao L, et al. Melatonin: an inhibitor of breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22:R183-204. DOI: 10.1530/ERC-15-0030
57. Li Y, Li S, Zhou Y, Meng X, Zhang JJ, Xu DP, et al. Melatonin for the prevention and treatment of cancer. *Oncotarget*. 2017;8:39896-921. DOI: 10.18632/oncotarget.16379
58. Chuffa LG de A, Carvalho RF, Justulin LA, Cury SS, Seiva FRE, Jardim-Perassi BV, et al. A meta-analysis of microRNA networks regulated by melatonin in cancer: Portrait of potential candidates for breast cancer treatment. *J Pineal Res*. 2020;69:e12693. DOI: 10.1111/jpi.12693
59. Bondy SC, Campbell A. Mechanisms Underlying Tumor Suppressive Properties of Melatonin. *Int J Mol Sci*. 2018;19:2205. DOI: 10.3390/ijms19082205
60. Talib WH. Melatonin and Cancer Hallmarks. *Molecules*. 2018;23:518. DOI: 10.3390/molecules23030518
61. Bhattacharya S, Patel KK, Dehari D, Agrawal AK, Singh S. Melatonin and its ubiquitous anticancer effects. *Mol Cell Biochem*. 2019;462:133-55. DOI: 10.1007/s11010-019-03617-5
62. Liu L, Zhu Y, Xu Y, Reiter RJ. Melatonin delays cell proliferation by inducing G1 and G2/M phase arrest in a human osteoblastic cell line hFOB 1.19. *J Pineal Res*. 2011;50:222-31. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2010.00832.x
63. Gil-Perotin S, Haines JD, Kaur J, Marin-Husstege M, Spinetta MJ, Kim KH, et al. Roles of p53 and p27(Kip1) in the regulation of neurogenesis in the murine adult subventricular zone. *Eur J Neurosci*. 2011;34:1040-52. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2011.07836.x
64. Mediavilla MD, Cos S, Sánchez-Barceló EJ. Melatonin increases p53 and p21WAF1 expression in MCF-7 human breast cancer cells in vitro. *Life Sci*. 1999;65:415-20. DOI: 10.1016/S0024-3205(99)00262-3
65. Blask D, Sauer L, Dauchy R. Melatonin as a chronobiotic/ anticancer agent: cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy. *Curr Top Med Chem*. 2002;2:113-32. DOI: 10.2174/1568026023394407
66. Vriend J, Reiter RJ. Breast cancer cells: Modulation by melatonin and the ubiquitin-proteasome system--a review. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;417:1-9. DOI: 10.1016/j.mce.2015.09.001
67. Rodríguez C, Martín V, Herrera F, García-Santos G, Rodríguez-Blanco J, Casado-Zapico S, et al. Mechanisms involved in the pro-apoptotic effect of melatonin in cancer cells. *Int J Mol Sci*. 2013;14:6597-613. DOI: 10.3390/ijms14046597

68. Nag S, Qin J, Srivenugopal KS, Wang M, Zhang R. The MDM2-p53 pathway revisited. *J Biomed Res.* 2013;27:254. DOI: 10.7555/JBR.27.20130030
69. Mediavilla MD, Sanchez-Barcelo EJ, Tan DX, Manchester L, Reiter RJ. Basic mechanisms involved in the anti-cancer effects of melatonin. *Curr Med Chem.* 2010;17:4462-81. DOI: 10.2174/092986710794183015
70. Proietti S, Cucina A, Minini M, Bizzarri M. Melatonin, mitochondria, and the cancer cell. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74:4015-25. DOI: 10.1007/s00018-017-2612-z
71. González A, Cos S, Martínez-Campa C, Alonso-González C, Sánchez-Mateos S, Mediavilla MD, et al. Selective estrogen enzyme modulator actions of melatonin in human breast cancer cells. *J Pineal Res.* 2008;45:86-92. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2008.00559.x
72. Cos S, González A, Martínez-Campa C, Mediavilla MD, Alonso-González C, Sánchez-Barceló EJ. Estrogen-signaling pathway: a link between breast cancer and melatonin oncostatic actions. *Cancer Detect Prev.* 2006;30:118-28. DOI: 10.1016/j.cdp.2006.03.002
73. Menéndez-Menéndez J, Martínez-Campa C. Melatonin: An Anti-Tumor Agent in Hormone-Dependent Cancers. *Int J Endocrinol.* 2018;2018:3271948. DOI: 10.1155/2018/3271948
74. Del Río B, García Pedrero JM, Martínez-Campa C, Zuazua P, Lazo PS, Ramos S. Melatonin, an endogenous-specific inhibitor of estrogen receptor alpha via calmodulin. *J Biol Chem.* 2004;279:38294-302. DOI: 10.1074/jbc.M403140200
75. García Pedrero JM, Del Río B, Martínez-Campa C, Muramatsu M, Lazo PS, Ramos S. Calmodulin is a selective modulator of estrogen receptors. *Mol Endocrinol.* 2002;16:947-60. DOI: 10.1210/mend.16.5.0830
76. Álvarez-García V, González A, Alonso-González C, Martínez-Campa C, Cos S. Melatonin interferes in the desmoplastic reaction in breast cancer by regulating cytokine production. *J Pineal Res.* 2012;52:282-90. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00940.x
77. Leon-Blanco MM, Guerrero JM, Reiter RJ, Calvo JR, Pozo D. Melatonin inhibits telomerase activity in the MCF-7 tumor cell line both in vivo and in vitro. *J Pineal Res.* 2003;35:204-11. DOI: 10.1034/j.1600-079x.2003.00077.x
78. Martínez-Campa CM, Alonso-González C, Mediavilla MD, Cos S, González A, Sánchez-Barceló EJ. Melatonin down-regulates hTERT expression induced by either natural estrogens (17beta-estradiol) or metalloestrogens (cadmium) in MCF-7 human breast cancer cells. *Cancer Lett.* 2008;268:272-7. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.04.001
79. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Cell Junctions.* 2002. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26857/> [consultado 20/12/2023].
80. Fernández-Lázaro D, Hernández JLG, García AC, Martínez AC, Mielgo-Ayuso J, Cruz-Hernández JJ. Liquid Biopsy as Novel Tool in Precision Medicine: Origins, Properties, Identification and Clinical Perspective of Cancer's Biomarkers. *Diagnostics.* 2020;10:215. DOI: 10.3390/diagnostics10040215
81. Cos S, Fernández R, Güézmés A, Sánchez-Barceló EJ. Influence of melatonin on invasive and metastatic properties of MCF-7 human breast cancer cells. *Cancer Res.* 1998;58(19):4383-90.
82. Su SC, Hsieh MJ, Yang WE, Chung WH, Reiter RJ, Yang SF. Cancer metastasis: Mechanisms of inhibition by melatonin. *J Pineal Res.* 2017;62. DOI: 10.1111/jpi.12370
83. Goradel NH, Asghari MH, Moloudizargari M, Negahdari B, Haghi-Aminjan H, Abdollahi M. Melatonin as an angiogenesis inhibitor to combat cancer: Mechanistic evidence. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2017;335:56-63. DOI: 10.1016/j.taap.2017.09.022
84. Reiter RJ, Sharma R, Ma Q, Rorsales-Corral S, De Almeida Chuffa LG. Melatonin inhibits Warburg-dependent cancer by redirecting glucose oxidation to the mitochondria: a mechanistic hypothesis. *Cell Mol Life Sci.* 2020;77:2527-42. DOI: 10.1007/s00018-019-03438-1
85. Fernández-Lázaro D, Fernández-Lázaro CI, Caballero García A, Córdova Martínez A. Immunomodulator drugs for the treatment of multiple myeloma. *Rev Med Chil.* 2018;146:1444-51. DOI: 10.4067/s0034-98872018001201444
86. Lissoni P, Barni S, Tancini G, Crispino S, Paolorossi F, Lucini V, et al. Clinical study of melatonin in untreatable advanced cancer patients. *Tumori.* 1987;73(5):475-80. DOI: 10.1177/030089168707300508
87. Lissoni P. Is there a role for melatonin in supportive care? *Support Care Cancer.* 2002;10:110-6. DOI: 10.1007/s005200100281
88. Lissoni P, Barni S, Mandalà M, Ardizzioia A, Paolorossi F, Vaghi M, et al. Decreased toxicity and increased efficacy of cancer chemotherapy using the pineal hormone melatonin in metastatic solid tumour patients with poor clinical status. *Eur J Cancer.* 1999;35:1688-92. DOI: 10.1016/s0959-8049(99)00159-8
89. Lissoni P, Chilelli M, Villa S, Cerizza L, Tancini G. Five years survival in metastatic non-small cell lung cancer patients treated with chemotherapy alone or chemotherapy and melatonin: a randomized trial. *J Pineal Res.* 2003;35:12-5. DOI: 10.1034/j.1600-079x.2003.00032.x

90. Kim C, Kim N, Joo H, Youm JB, Park WS, Van Cuong D, et al. Modulation by melatonin of the cardiotoxic and antitumor activities of adriamycin. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005;46(2):200-10. DOI: 10.1097/01.fjc.0000171750.97822.a2
91. Vijayalaxmi, Thomas CR Jr, Reiter RJ, Herman TS. Melatonin: from basic research to cancer treatment clinics. *J Clin Oncol*. 2002 May 15;20(10):2575-601. DOI: 10.1200/JCO.2002.11.004
92. Del Fabbro E, Dev R, Hui D, Palmer L, Bruera E. Effects of melatonin on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and cachexia: a double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2013;31:1271-6. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.6766
93. Berk L, Berkey B, Rich T, Hrushesky W, Blask D, Gallagher M, et al. Randomized phase II trial of high-dose melatonin and radiation therapy for RPA class 2 patients with brain metastases (RTOG 0119). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68:852-7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.01.012.

[r e v i s i ó n]

Explorando los recovecos del síndrome de *Dumping*: una revisión de las lagunas de conocimiento y oportunidades terapéuticas

Exploring the nooks and crannies of the Dumping Syndrome: a review of knowledge gaps and therapeutic opportunities

Beatriz González Aguilera y Mercedes Peinado Ruiz

Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla)

Palabras clave

Síndrome de *dumping*,
tratamiento,
gastrectomía,
hipoglucemia,
terapia médica
nutricional.

>>RESUMEN

El síndrome de *dumping* es una complicación frecuente después de la cirugía gástrica (oncológica y no oncológica), esofágica y bariátrica con un claro impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes. A pesar de su incidencia creciente y la merma en la calidad de vida que supone para los pacientes, la falta de orientación sobre cómo diagnosticar esta afección hace que no se reconozca lo suficiente y, además, faltan opciones de tratamiento eficaces establecidas en cuanto a su manejo. Esta revisión narrativa recopila la información disponible más relevante de los últimos cinco años sobre el síndrome clínico, la

fisiopatología, el diagnóstico y las opciones de tratamiento terapéutico para mejorar el resultado clínico de los pacientes con síndrome de *dumping*.

Nutr Clin Med 2024; XVIII (1): 66-76

DOI: 10.7400/NCM.2024.18.1.5132

Key words

Dumping syndrome,
treatment,
gastrectomy,
hypoglycemia,
medical nutrition
therapy.

<<ABSTRACT

Dumping syndrome is a common complication after gastric (oncological and non-oncological), esophageal and bariatric surgery with a clear negative impact on the quality of life of patients. Despite its increasing incidence and the reduction in quality of life, the lack of guidance on how to diagnose this condition, implies insufficient recognition and also lack of effective treatment options regarding its management. This narrative review compiles the most relevant available

Correspondencia

Beatriz González Aguilera
Email: endocrinologiaynutricionqil@gmail.com

information from the last five years on the clinical syndrome, pathophysiology, diagnosis, and therapeutic treatment options to improve the clinical outcome of patients with dumping syndrome.

Nutr Clin Med 2024; XVIII (1): 66-76

DOI: 10.7400/NCM.2024.18.1.5132

>>INTRODUCCIÓN

Desde que se diera la primera descripción del síndrome de *dumping*, ha habido un aumento en el reporte de este síndrome debido a una mayor conciencia y a un creciente aumento en el número de cirugías gastrointestinales superiores (cirugía oncológica, bariátrica y cirugía antirreflujo) que se realizan. Todavía existe controversia en la definición y el diagnóstico del síndrome de *dumping*, lo que dificulta la búsqueda e interpretación de los estudios científicos. Aún tenemos lagunas de conocimiento que deben identificarse a fin de optimizar su tratamiento. Esto es especialmente importante en los pacientes con síndrome de *dumping* en los cuales las opciones de tratamiento inicial, como la dieta y la terapia farmacológica con acarbose y/o análogos de la somatostatina, no mejoran suficientemente los síntomas, y en los que se ve muy mermada la calidad de vida. Recientemente, la incorporación de la monitorización de glucemia intersticial en los pacientes con diabetes ha ayudado a minimizar las hipoglucemias y mejorar la calidad de vida de estos pacientes, pero aún no es una herramienta extendida y universalizada entre los pacientes con síndrome de *dumping* afectados de hipoglucemias, como tampoco algunos de los fármacos que se usan en el manejo del síndrome, a día de hoy limitados a un uso compasivo, fuera de indicación en ficha técnica. Se necesita más investigación y desarrollo, la evaluación de cuestionarios diagnósticos específicos, concordancia en los niveles umbral de glucemia para un diagnóstico confiable, así como mayor investigación de la eficacia de las distintas dianas terapéuticas.

>>MÉTODOS

Los estudios relevantes para esta revisión narrativa se identificaron mediante una búsqueda en PubMed, limitando la búsqueda por términos MESH a: "Dumping syndrome", "therapeutics", "hypoglycemia", "intermittent glucosa monito-

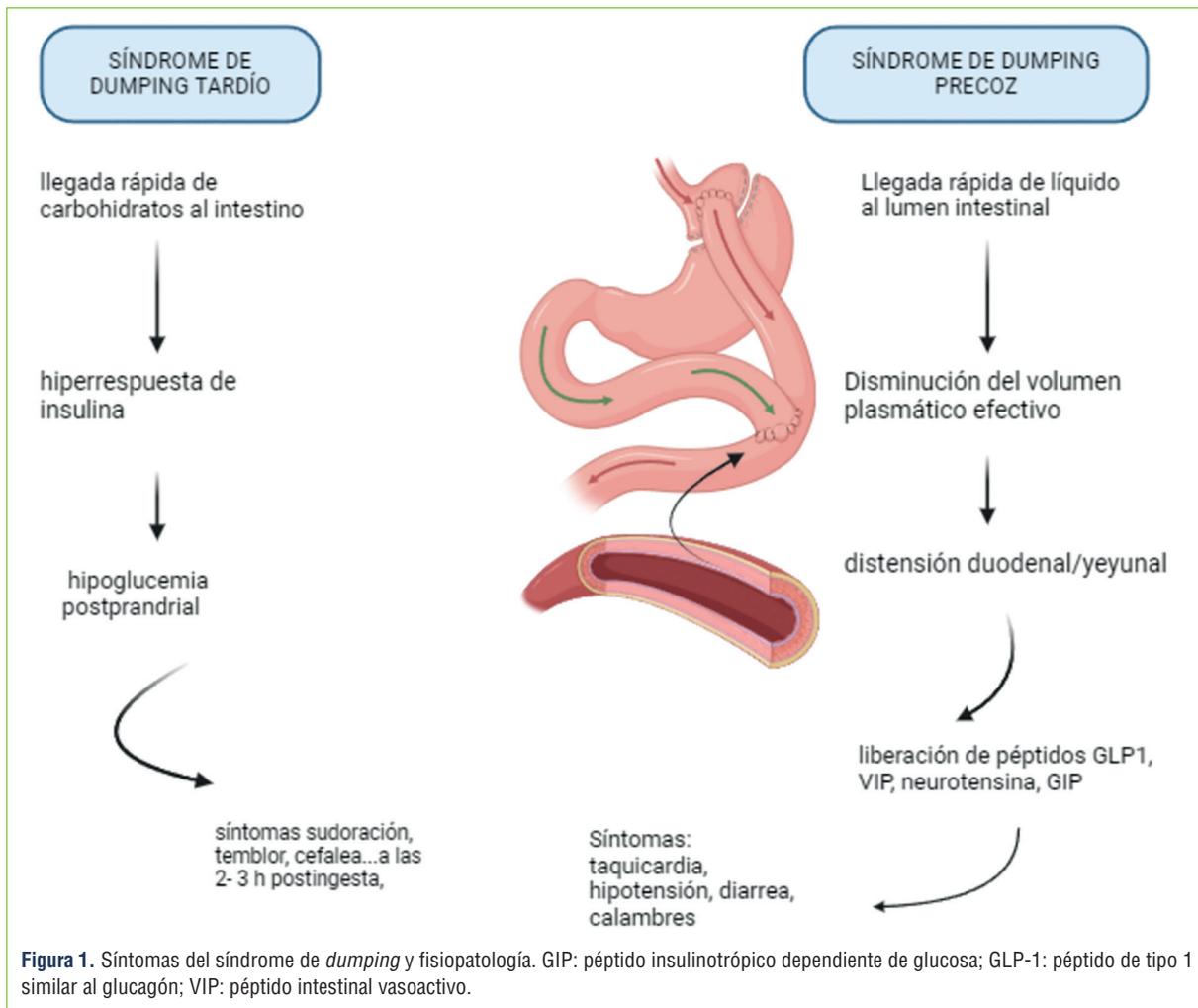
ring", "gastrectomy". Se revisaron y seleccionaron artículos publicados hasta el 21 de enero de 2024 que estuvieran escritos en idioma inglés, incluyendo revisiones narrativas, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y metanálisis.

>>DEFINICIÓN, SÍNTOMAS Y FISIOPATOLOGÍA

El síndrome de *dumping* es el resultado de una alteración en el mecanismo de vaciamiento gástrico que conlleva un aumento del flujo de alimentos hacia el intestino delgado^{1,2}.

La cirugía del tracto gastrointestinal superior puede reducir el volumen gástrico, eliminar la función de barrera del píloro y afectar a la función motora gástrica mediante la denervación vagal. Estos factores conducen a una llegada más rápida de alimentos al intestino delgado. El cuadro clínico del síndrome de *dumping* consta de dos subtipos: precoz y tardío, según el momento en el que aparecen los síntomas posprandiales. Los síntomas del síndrome de *dumping* precoz ocurren dentro de la primera hora después de la comida, y se caracteriza por síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, distensión, náuseas y diarrea) y síntomas vasomotores (palpitaciones, taquicardia, hipotensión y rara vez síncope). El síndrome de *dumping* tardío suele aparecer entre 1 y 3 horas después de una comida y se caracteriza por hipoglucemia reactiva (figura 1). El síndrome de *dumping* precoz es la manifestación típica y más frecuente, pudiendo ocurrir de forma aislada o asociada con síntomas del síndrome de *dumping* tardío³.

Los síntomas del síndrome de *dumping* precoz se atribuyen al paso rápido de nutrientes al intestino delgado, lo que activa la llegada de contenido hiperosmolar al intestino delgado y el desplazamiento de líquido desde la luz intravascular al lumen intestinal, la disminución del volumen plasmático efectivo, distensión duodenal/yeyunal y

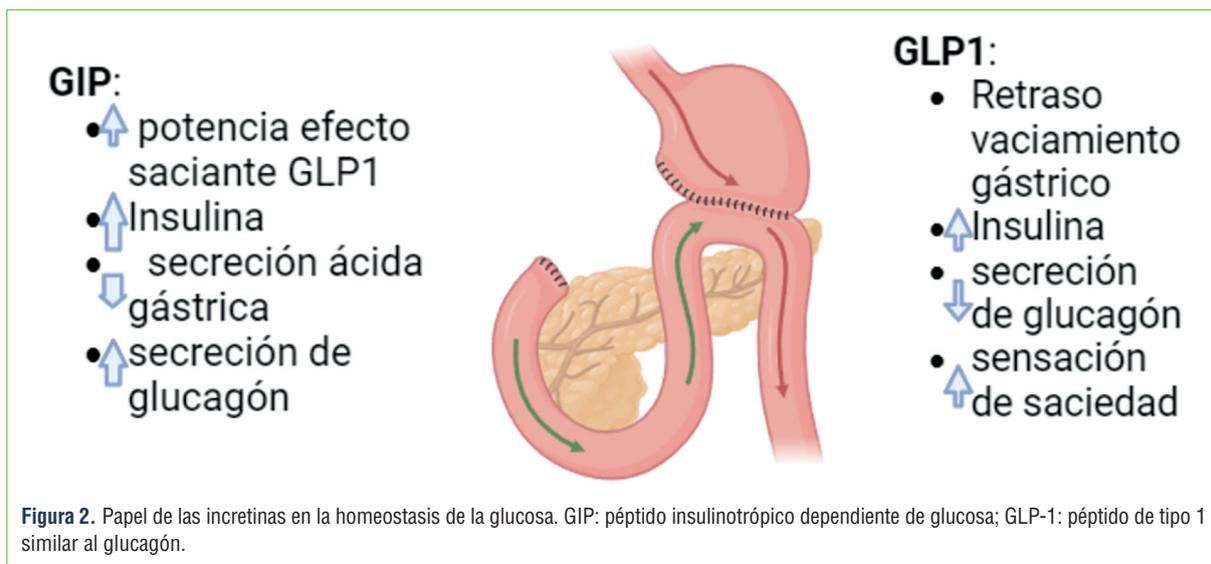


liberación de péptidos gastrointestinales. Probablemente los cambios en el volumen no sean el único mecanismo involucrado, pues está implicada también la liberación de varias hormonas gastrointestinales como péptido de tipo 1 similar al glucagón (GLP-1), péptido intestinal vasoactivo, neurotensina o el péptido inhibidor gástrico de YY. Esta combinación de efectos genera síntomas del *dumping* precoz como taquicardia, hipotensión, calambres, náuseas y diarrea.

El síndrome de *dumping* tardío se atribuye al desarrollo de hipoglucemia hiperinsulinémica o reactiva derivada de una llegada rápida de carbohidratos al intestino delgado, una respuesta exacerbada de insulina y la posterior hipoglucemia, donde el mediador clave del efecto hiperinsulinémico e hipoglucémico es una respuesta exagerada de GLP-1³. De hecho, las hormonas incretinas (GIP y GLP-1) desempeñan un papel importante en la regulación de la homeostasis de

la glucosa y en la fisiopatología de la hipoglucemia hiperinsulinémica (figura 2). La secreción de incretinas es estimulada por la ingestión de nutrientes, siendo los activadores más potentes la ingestión de carbohidratos y lípidos. En individuos con hipoglucemia hiperinsulinémica adquirida después de una cirugía gastrointestinal, incluida la funduplicatura de Nissen y la cirugía de *bypass* gástrico, la respuesta de las incretinas a una comida aumenta notablemente y el antagonismo del receptor de GLP-1 previene la respuesta hiperinsulinémica⁴.

Se han observado cambios en los niveles de hormonas gastrointestinales tras gastrectomía como son GLP-1 y GLP-2, tal y como se objetivó en el estudio de Yang *et al.*, donde se midieron cambios en las hormonas gastrointestinales en 18 pacientes sometidos a gastrectomía, encontrando elevaciones de ambas hormonas respecto a los controles⁵.



>> EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia del síndrome *dumping* depende del tipo y extensión de la cirugía y de los criterios utilizados para su diagnóstico. Ocurre aproximadamente entre el 25-30 % de los pacientes sometidos a gastrectomía tubular, entre el 20-40 % de los pacientes de *bypass* gástrico en Y de Roux y hasta el 50 % de los pacientes sometidos a esofagectomía, aunque también puede ocurrir después de la funduplicatura de Nissen^{6,7}. A pesar de que existen pocos estudios que evalúen el síndrome de *dumping* en pacientes sometidos a diversas operaciones bariátricas, se sabe que su frecuencia es mucho menor en aquellos sometidos a operaciones restrictivas, como la colocación de una banda gástrica ajustable o gastroplastia vertical, en comparación con las operaciones malabsortivas y mixtas. La causa del síndrome de *dumping* ha pasado de una cirugía gastrointestinal superior posterior a una úlcera gástrica o duodenal benigna a que la mayoría del síndrome de *dumping* se debe a cirugía bariátrica y a cirugía oncológica del tracto gastrointestinal superior en la actualidad^{1,3}.

>> DIAGNÓSTICO

Test basados en síntomas

Existe una gran heterogeneidad en los métodos diagnósticos del síndrome de *dumping* y, aunque debe sospecharse en pacientes con síntomas sugestivos en aquellos sometidos a cirugía gástrica/

esofágica, en la práctica clínica el síndrome de *dumping* a menudo se pasa por alto, por lo que el diagnóstico y el tratamiento adecuado suelen retrasarse varios meses o años⁸. En pacientes con sospecha de síndrome de *dumping*, el diagnóstico se puede establecer mediante cuestionarios basados en síntomas, pruebas de provocación de glucosa oral o pruebas de imagen que muestren una tasa de vaciado rápido, aunque con baja sensibilidad y especificidad³.

Los cuestionarios basados en síntomas, como la puntuación de Sigstad (tabla I) y el cuestionario de *dumping* de Arts (tabla II) se pueden utilizar para identificar a los pacientes con síntomas de *dumping* clínicamente significativos, y su precisión diagnóstica es similar en cualquiera que sea la etiología del *dumping* (cirugía de úlcera péptica, cirugía bariátrica o de cáncer gastrointestinal superior). También el cuestionario de puntuación de Arts puede discriminar a los pacientes con síndrome de *dumping* precoz y tardío, y es sensible a los efectos terapéuticos^{3,9}.

Test diagnósticos basados en pruebas analíticas

Este tipo de test son útiles para el diagnóstico de síndrome de *dumping* tardío. De forma que niveles espontáneos de glucemia plasmática < 50 mg/dl son indicativos de síndrome de *dumping* tardío (con un grado de evidencia B según el consenso internacional sobre el diagnóstico y el manejo del síndrome de *dumping*) e

TABLA I. SÍNTOMAS DEL SÍNDROME DE *DUMPING* SEGÚN EL SISTEMA DE PUNTUACIÓN DE SIGSTAD

Shock	+5
Síncope, pérdida del conocimiento	+4
Deseo de tumbarse o sentarse	+3
Disnea	+3
Debilidad o agotamiento	+3
Somnolencia, apatía, quedarse dormido	+3
Palpitaciones	+3
Inquietud	+2
Mareos	+2
Cefalea	+1
Sensación de calor, sudoración, palidez, piel húmeda	+1
Náuseas	+1
Plenitud abdominal, meteorismo	+1
Borborigmos	+1
Eructos	-1
Vómitos	-4

El paciente rodea los síntomas que experimenta y se le asigna un score total para hacer el diagnóstico. Un score total > 7 sugiere el síndrome de *dumping*; un score < 4 sugiere un diagnóstico diferente.

incluso niveles < 60 mg/dl pueden ser sugestivos del síndrome de *dumping* tardío, aunque con menor nivel de evidencia (grado C). Sin embargo, ningún cuestionario ha sido adecuadamente validado, hay una superposición de síntomas entre el *dumping* precoz y el *dumping* tardío, y ello implica un reto importante en el diagnóstico¹⁰. En la actualidad no existe ningún consenso en la literatura sobre la concentración de glucosa que define la hipoglucemia, aunque un punto de corte < 60 mg/dl parece razonable, y un nivel < 50 mg/dl se asocia de forma más predecible con los síntomas³.

Monitorización continua de glucosa

Existen muy pocos datos del uso de la monitorización continua de glucosa en pacientes con síndrome de *dumping*. Los pocos informes anecdóticos que existen sugieren que controlar la glucemia a

TABLA II. SÍNTOMAS DEL SÍNDROME DE *DUMPING* SEGÚN EL SISTEMA DE PUNTUACIÓN DE ARTS

Síntomas del síndrome de <i>dumping</i> precoz	Síntomas del síndrome de <i>dumping</i> tardío
<ul style="list-style-type: none"> • Sudoración • Rubor • Mareo • Palpitaciones • Dolor abdominal • Diarrea • Hinchazón • Náuseas 	<ul style="list-style-type: none"> • Sudoración • Palpitaciones • Hambre • Somnolencia y/o inconsciencia • Temblor • Irritabilidad

En el sistema de puntuación de Arts se hace una distinción entre ocho síntomas del síndrome de *dumping* precoz y seis síntomas del síndrome de *dumping* tardío. Cada síntoma se califica según su gravedad en una escala Likert de 0 a 3 (ausente a grave). Las puntuaciones del síndrome de *dumping* precoz y tardío se calculan como la suma de los ocho síntomas del síndrome de *dumping* precoz y los seis síntomas del síndrome de *dumping* tardío.

Puntuación de gravedad:

Para cada síntoma: 0 = ausente, 1 = leve, 2 = relevante, 3 = grave.

través de monitorización de glucemia es útil en estos pacientes^{11,12}. La fluctuación de glucosa después de realizar una gastrectomía es especialmente relevante en pacientes sometidos a gastrectomía total, y menor en pacientes sometidos a gastrectomía distal; de hecho, el método de reconstrucción afecta al riesgo de hipoglucemia posterior¹². Desde hace muy pocos años, la variabilidad glucémica y las hipoglucemias nocturnas han empezado a reconocerse como una complicación en los pacientes con diabetes, pero son muy escasos los estudios que han evaluado la variabilidad glucémica con monitorización continua de glucosa en pacientes posgastrectomía hasta la fecha¹². La mayoría de los estudios se han realizado en pacientes intervenidos de cirugía bariátrica y muy pocos en pacientes gastrectomizados por otras causas, por ejemplo, cáncer gástrico. Un estudio reciente de 105 pacientes intervenidos de gastrectomía por cáncer monitorizó los niveles de glucosa utilizando un dispositivo medidor continuo de glucosa. Se observó que aquellos pacientes con diabetes *mellitus* de base y sometidos a gastrectomía total tenían una mayor variabilidad glucémica y una peor puntuación del riesgo cardiovascular por el *score* de Framingham¹³. No se ha comparado la precisión diagnóstica de la monitorización continua de glucosa con las pruebas de provocación o con los cuestionarios

diagnósticos ni se ha evaluado su resultado terapéutico. El consenso internacional sobre el diagnóstico y el manejo del síndrome de *dumping* posiciona al dispositivo medidor continuo de glucosa como beneficioso para identificar los casos complejos con un grado de evidencia C³. Parece que los sistemas de monitorización continua de glucosa son una herramienta útil para evaluar el perfil glucémico posgastrectomía, permitiendo el reconocimiento de la variabilidad glucémica y la detección de las hipoglucemias nocturnas en pacientes gastrectomizados¹².

Sobrecarga oral de glucosa con 75 g

La sobrecarga oral de glucosa (SOG) mide las concentraciones de glucosa, el nivel del hematocrito, la frecuencia cardíaca y la tensión arterial en intervalos de 30 minutos hasta 180 minutos después.

Se considera positiva para el síndrome de *dumping* precoz por la presencia de un aumento del hematocrito en los 30 minutos siguientes > 3 % o un aumento de la frecuencia cardíaca > 10 lpm a los 30 minutos después de la ingesta de la solución.

Se considera positiva para el síndrome de *dumping* tardío el desarrollo de hipoglucemia tardía (60-180 minutos después de la ingesta de la solución oral de glucosa) < 60 mg / dl³.

No hay comparaciones directas disponibles, por lo que no es posible evaluar de manera confiable las sensibilidades respectivas de las pruebas diagnósticas en el síndrome de *dumping*. Establecer un diagnóstico inequívoco con solo una herramienta diagnóstica es difícil. La aparición de síntomas de *dumping* parece ser el mejor método diagnóstico de esta condición, mientras la sobrecarga de glucosa serviría como una prueba que apoya el diagnóstico¹⁰. Hasta la fecha, no se ha evaluado si la precisión o sensibilidad de la SOG en el síndrome de *dumping* se puede mejorar agregando cuestionarios.

En los pacientes con síndrome de *dumping* poscirugía bariátrica, la SOG muestra varias limitaciones que hacen que su uso sea inadecuado: 1) hasta un 10 % de los sujetos sanos tienen valores de glucosa en sangre < 50 mg / dl durante una SOG a los 180 minutos; 2) muchos pacientes tienen síntomas adrenérgicos con la bebida de placebo

que no contienen carbohidratos; 3) en algunos estudios, pacientes que no desarrollaban hipoglucemia después de una SOG, presentaban hipoglucemia después de un test de comida mixta; la incongruencia entre ambos tests dinámicos limita su uso para el diagnóstico de hipoglucemia posprandial; 4) la evidencia sugiere que la SOG podría desencadenar una hipoglucemia severa en pacientes sometidos a derivación gástrica en Y de Roux, haciendo difícil incluir este test de forma segura en la práctica clínica¹⁴.

Se recomienda, por tanto, el test de comida mixta para confirmar el diagnóstico de hipoglucemia sintomática tras *bypass* gástrico³.

Prueba de vaciamiento gástrico

Aunque el vaciamiento gástrico es un mecanismo clave en el síndrome de *dumping*, la precisión diagnóstica parece ser baja, por lo que no se recomienda^{3,10}.

>> LIMITACIÓN EN LA CALIDAD DE VIDA

Existen varios estudios recientes que utilizan distintos índices de calidad de vida (Short Form 36 Health Survey y Quality of Life Questionnaire-Core 30, entre otros), que han mostrado valores muy por debajo del rango de la población sana en los pacientes afectados de síndrome de *dumping*, tanto tras cirugía bariátrica como cirugía oncológica^{15,16}. Los síntomas del síndrome de *dumping* son a menudo debilitantes y emocionalmente angustiantes, se asocian con una reducción sustancial de la calidad de vida y pueden conducir a una pérdida de peso considerable como resultado de la evitación de la ingesta de alimentos. Aunque se han hecho estudios que miden la calidad de vida utilizando distintos índices, faltan escalas específicas de calidad de vida administradas por el paciente para el síndrome de *dumping*³.

>> TRATAMIENTO

Terapia nutricional

Dieta

Supone el primer escalón de tratamiento^{1,3,17}. Es el enfoque inicial y suele ser beneficiosa en la

mayoría de los pacientes. Se aconseja una dieta fraccionada en pequeños volúmenes, restringiendo la ingesta de hidratos de carbono de elevado índice glucémico y evitando azúcares simples. Es preferible incrementar la frecuencia de las comidas a 5-6 diarias. Otro consejo dietético es distanciar la ingesta de líquidos hasta al menos 30 minutos después de la comida, masticar lentamente los alimentos e incluir alimentos ricos en proteínas y en fibra. Se debe recomendar a los pacientes con síndrome de *dumping* que se acuesten durante 30 minutos después de las comidas para reducir los síntomas de hipovolemia.

El asesoramiento de un experto en nutrición es importante, porque el síndrome de *dumping* puede provocar pérdida de peso y desnutrición².

Suplementos dietéticos

Para aumentar la viscosidad de los alimentos (goma guar, pectina y glucomanano). Son un buen tratamiento de segunda línea para los síntomas del síndrome de *dumping*^{3,18}. Estos suplementos dietéticos forman geles con carbohidratos que retrasan la absorción de glucosa y prolongan el tiempo de tránsito.

Terapia médica

Cuando la terapia nutricional y los suplementos dietéticos no son eficaces se debe añadir tratamiento farmacológico. Las intervenciones farmacológicas son el tercer escalón en la escalera terapéutica. Sin embargo, hay que tener en cuenta que hasta el momento no se ha aprobado ningún tratamiento para el síndrome de *dumping* y la mayor parte de la evidencia relativa a los fármacos se deriva de informes de casos o series de casos^{2,14}.

Acarbosa

Es un inhibidor de la α -glucosidasa que disminuye la digestión intraluminal de carbohidratos en el duodeno. Se utiliza para tratar la hipoglucemia posprandial en el síndrome de *dumping* tardío, si bien hasta la fecha no existen datos del efecto de la acarbosa en el síndrome de *dumping* precoz. Sin embargo, la acarbosa se asocia con efectos secundarios como la flatulencia, que se produce en una alta proporción de los pacientes y que dificulta la adherencia al tratamiento^{3,10}.

Análogos de la somatostatina

Los análogos de la somatostatina pueden mejorar el síndrome de *dumping* a través de varios mecanismos: 1) retrasan el vaciamiento gástrico, 2) ralentizan el tránsito del intestino delgado, 3) disminuyen la liberación de hormonas gastrointestinales, incluida la insulina, y 4) inhiben la vasodilatación posprandial. Son eficaces tanto para los síntomas del *dumping* precoz como del *dumping* tardío^{3,10}. Hay preparaciones de corta y larga duración, y aunque los de corta duración son más eficaces, la necesidad de inyecciones repetidas (1, 2 o 3 veces al día) es la principal limitación para el tratamiento a largo plazo de los análogos de la somatostatina de corta duración^{3,10,14}. La mayoría de los pacientes prefieren la administración intramuscular cada 2 a 4 semanas. Los efectos secundarios más importantes son esteatorrea, náuseas, formación de cálculos biliares, dolor en el sitio de inyección y aumento de peso. Debido a estos efectos secundarios, las dosis diarias aplicadas deben comenzar con octreotida 25 μ g y luego aumentarse hasta un máximo de 100 μ g cada 12 horas².

Existen pocos estudios con otros análogos de la somatostatina. Recientemente se ha publicado un ensayo clínico en fase II aleatorizado, doble ciego, cruzado, controlado con placebo de lanreótido autogel 90 mg en 24 pacientes con SD donde hubo mejoría de los síntomas de *dumping* precoz, aunque no se asoció a cambios en la calidad de vida¹⁹.

Diazóxido

Es un activador del canal de potasio que inhibe la liberación de insulina y se utiliza en los síntomas del síndrome de *dumping* tardío. El uso del diazóxido para los síntomas del síndrome de *dumping* tardío se menciona de forma anecdótica en la literatura, como son las series de casos. Los principales efectos secundarios son hipertriosis, retención hídrica, edema y neutropenia^{3,18}.

Otros tratamientos (solo informes de casos muestran su eficacia)

Bloqueantes de los canales del calcio (verapamilo y nifedipino)

Pueden bloquear la secreción de insulina al inhibir los canales del calcio en las células β -pancreáticas.

Existen algunos reportes de casos, como el de Ames *et al.*, en los que se obtuvo buena respuesta con el uso de nifedipino o verapamilo en la hipoglucemia poscirugía bariátrica tras el fracaso del tratamiento convencional con acarbosa, diazóxido y octreotida²⁰.

Agonistas de receptor de GLP-1

Los análogos de GLP-1 son fármacos antidiabéticos con propiedades bien documentadas para reducir la glucosa y perder peso con un bajo riesgo de hipoglucemia. En general, la evidencia que respalda el uso de medicamentos que actúan sobre el sistema incretina para el tratamiento del síndrome de *dumping* es escasa y no concluyente; se necesitan más estudios para evaluar la utilidad de esta clase farmacológica.

Liraglutida es un análogo de GLP-1 utilizado en el tratamiento de la diabetes e indicado también para la obesidad. Hay algunos reportes de casos descritos en pacientes con hipoglucemia posprandial tras cirugía bariátrica tratados con liraglutida que informan la eficacia de liraglutida en el tratamiento de la hipoglucemia posprandial refractaria a intervenciones dietéticas y farmacológicas con acarbosa y análogos de la somatostatina¹⁸. En el estudio de Øhrstrøm *et al.*, en el que se comparó liraglutida con otros medicamentos como acarbosa y pasireotide, se sugiere un efecto estabilizador de la glucemia en sangre²¹.

Se ha descrito un caso de síndrome de *dumping* tratado con beinaglutida en el contexto de gastrectomía por carcinoma gástrico mostrando una reducción del hiperinsulinismo posprandial sin efectos adversos²².

Medicamentos en investigación clínica

Avexitida: Un ensayo en fase II reveló la eficacia del uso de avexitida liofilizada dos veces al día subcutánea en 19 pacientes con hipoglucemia posprandial poscirugía bariátrica. Este medicamento fue eficaz para reducir la hiperinsulinemia posprandial y elevó el nadir de glucosa sin efectos secundarios significativos²³.

Bomba de glucagón: El glucagón se ha utilizado como terapia eficaz para tratar la hipoglucemia grave en la diabetes, la hipoglucemia inducida

por tumores y el hiperinsulinismo neonatal. Un estudio doble ciego controlado con placebo analizó a 12 pacientes con hipoglucemia posprandial y evaluó el glucagón frente al placebo utilizando una bomba automatizada de circuito cerrado. El nadir glucémico fue mayor en los pacientes que recibieron glucagón, y no se informaron episodios de hipoglucemia. Los 12 participantes comunicaron una leve molestia en el lugar de aplicación tanto del glucagón como del placebo, y no se observaron otros efectos adversos²⁴.

Nutrición enteral

La nutrición enteral continua mediante yeyunostomía alimentaria o mediante sonda de gastrectomía (después de funduplicatura de Nissen) puede ser eficaz para el tratamiento del síndrome de *dumping* refractario. Sin embargo, en el consenso internacional sobre el diagnóstico y manejo del síndrome de *dumping* indican un grado de evidencia C en estas recomendaciones, pues la evidencia es escasa y se deriva principalmente de unos pocos informes de casos. Esta opción de tratamiento sólo puede considerarse para los casos refractarios graves, ya que es invasiva y los síntomas pueden mejorar con el tiempo³.

Tratamiento quirúrgico

Los pacientes con hipoglucemia grave después de un *bypass* gástrico que no responden adecuadamente a la modificación dietética y a la intervención farmacológica deben considerarse para una reintervención quirúrgica. Sin embargo, deben priorizarse los enfoques de tratamiento conservador antes de la reintervención quirúrgica, ya que los pacientes con síndrome de *dumping* pueden experimentar una mejoría sintomática con el tiempo.

La nesidioblastosis pancreática se ha implicado en la patogénesis de la hipoglucemia refractaria. Sobre la base de varios casos reportados, la pancreatectomía subtotal es el tratamiento sugerido. Se necesitan ensayos controlados aleatorizados para determinar la verdadera eficacia de la resección pancreática total o subtotal o la reversión del *bypass* gástrico / cirugía gástrica³.

>>CONCLUSIONES

Esta revisión de la literatura más reciente sobre el síndrome de *dumping* muestra las lagunas de conocimiento que aún persisten en torno a esta entidad. En primer lugar, existe una falta de unificación de la nomenclatura debido a la heterogeneidad de términos que se usan para referirse a la misma entidad (síndrome de *dumping*, hipoglucemia posprandial posgastrectomía, síndrome de hipoglucemia posprandial hiperinsulinémico) que dificulta la búsqueda de información. Además, en términos diagnósticos a menudo se confunden e integran los dos subtipos del síndrome de *dumping*, precoz y tardío. Por otro lado, los cuestionarios de gravedad del síndrome de *dumping* disponibles no se consideran lo suficientemente fiables, y se cree que carecen de sensibilidad a las intervenciones de tratamiento, lo que indica la necesidad de desarrollar un cuestionario de resultados específico para el paciente con síndrome de *dumping*. Existe acuerdo en que la SOG modificada es el método de diagnóstico preferido, aunque el punto de corte aún no está claramente definido. Parece razonable proponer un punto de corte de 50 mg/dl para los niveles de glucemia espontánea y para la hipoglucemia tardía tras la SOG modificada. Otro punto donde se necesita una mayor evidencia es sobre el uso de la monitorización continua de glucosa en el diagnóstico y tratamiento de esta entidad, sabiendo la eficacia de esta herramienta en el control de los pacientes con diabetes, si bien aún en el síndrome de *dumping* se necesita más investigación. Donde parece existir consenso es en que la prueba de comida mixta no se considera un estándar para el diagnóstico, salvo en los casos de cirugía bariátrica y en el poco valor de las pruebas de vaciamiento gástrico en el diagnóstico del síndrome de *dumping*.

Respecto al tratamiento, para el enfoque inicial existe suficiente evidencia del manejo dietético centrado en una dieta fraccionada en 5-6 comidas de pequeño volumen, eliminando hidratos de carbono de absorción rápida, con alimentos ricos en proteínas y fibra y con retraso en la ingesta de líquidos. Si no hay respuesta a las medidas dietéticas, hay suficiente cuerpo de evi-

dencia en el uso de acarbosa para el síndrome de *dumping* tardío; sin embargo, los efectos de la acarbosa en el síndrome de *dumping* tardío no son claros. Los análogos de la somatostatina están reconocidos por su capacidad para controlar los síntomas de *dumping* precoz y tardío, aunque no están exentos de limitaciones como son las inyecciones repetidas con agentes de acción corta y los potenciales efectos adversos (colecistitis, náuseas, diarrea, etc.). El problema reside en los pacientes que no responden a las modificaciones dietéticas y acarbosa +/- análogos de la somatostatina, en los que se han de tomar decisiones farmacológicas con medicamentos de uso residual en series cortas de pacientes y sin evidencia claramente contrastada en ensayos clínicos a gran escala, sobre todo en lo que respecta al síndrome de *dumping* tardío. Se han reportado datos de potencial beneficio con agonistas del receptor de GLP-1, principalmente en series de cirugía bariátrica, pero son pocos los casos reportados en cirugía gástrica por otros motivos como el cáncer. Se necesitan más estudios con otras líneas de tratamiento potencial como antagonistas de GLP-1, bomba de glucagón, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 o amilina. La evidencia que respalda la nutrición enteral continua es escasa y está limitada a reporte de casos, al igual que el abordaje quirúrgico. Hasta la fecha, se han realizado varios procedimientos quirúrgicos y endoscópicos para corregir la hipoglucemia poscirugía bariátrica, pero ningún estudio ha evaluado la eficacia a largo plazo de estos procedimientos.

En definitiva, el síndrome de *dumping* es una complicación frecuente pero hasta ahora poco reconocida de la cirugía esofágica y gástrica, incluida la cirugía bariátrica, y existen pocas directrices sobre su diagnóstico y tratamiento, por lo que hay una ventana de oportunidad para ampliar investigaciones futuras.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés en este trabajo.

>> BIBLIOGRAFÍA

1. Masclee GMC, Masclee AAM. Dumping Syndrome: Pragmatic Treatment Options and Experimental Approaches for Improving Clinical Outcomes. *Clin Exp Gastroenterol*. 2023;16:197-211. DOI: 10.2147/CEG.S392265
2. Vavricka SR, Greuter T. Gastroparesis and Dumping Syndrome: Current Concepts and Management. *J Clin Med*. 2019;8(8):1127. DOI: 10.3390/jcm8081127
3. Scarpellini E, Arts J, Karamanolis G, Laurenus A, Siquini W, Suzuki H, et al. International consensus on the diagnosis and management of dumping syndrome. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(8):448-66. DOI: 10.1038/s41574-020-0357-5
4. Danowitz M, De Leon DD. The Role of GLP-1 Signaling in Hypoglycemia due to Hyperinsulinism. *Front Endocrinol*. 2022;13:863184. DOI: 10.3389/fendo.2022.863184
5. Yang JY, Lee HJ, Alzahrani F, Choi SJ, Lee WK, Kong SH, et al. Postprandial Changes in Gastrointestinal Hormones and Hemodynamics after Gastrectomy in Terms of Early Dumping Syndrome. *J Gastric Cancer*. 2020;20(3):256-66. DOI: 10.5230/jgc.2020.20.e24
6. Sun W, Zhang Y, Shen Q, Zhang W, Yao Q, Yang Y. Prevalence and risk factors for symptoms suggestive of hypoglycemia and early dumping syndrome after sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15(9):1439-46. DOI: 10.1016/j.soard.2019.06.026
7. Ahmad A, Kornrich DB, Krasner H, Eckardt S, Ahmad Z, Braslow A, et al. Prevalence of Dumping Syndrome After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy and Comparison with Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg*. 2019;29(5):1506-13. DOI: 10.1007/s11695-018-03699-y
8. Gys B, Plaekae P, Lamme B, Lafullarde T, Komen N, Beunis A, et al. Heterogeneity in the Definition and Clinical Characteristics of Dumping Syndrome: a Review of the Literature. *Obes Surg*. 2019;29(6):1984-9. DOI: 10.1007/s11695-019-03818-3
9. Jans A, Rask E, Ottosson J, Magnuson A, Szabo E, Stenberg E. Reliability of the DSS-Swe Questionnaire. *Obes Surg*. 2023;33(11):3487-93. DOI: 10.1007/s11695-023-06841-7
10. D'hoedt A, Vanuytsel T. Dumping syndrome after bariatric surgery: prevalence, pathophysiology and role in weight reduction - a systematic review. *Acta Gastro-Enterol Belg*. 2023;86(3):417-27. DOI: 10.51821/86.3.11476
11. Leuz J, Brecht L, Nattermann J, Glowka T, Ballmann C, Dahlem M, et al. Postoperative dumping-syndrome with relevant impairment of glucose homeostasis - relief by continuous glucose monitoring and individual therapy with GLP-1 receptor agonists. *Z Gastroenterol*. 2021;59(6):556-9. DOI: 10.1055/a-1324-4136
12. Kubota T, Shoda K, Ushigome E, Kosuga T, Konishi H, Shiozaki A, et al. Utility of continuous glucose monitoring following gastrectomy. *Gastric Cancer*. 2020;23(4):699-706. DOI: 10.1007/s10120-019-01036-5
13. Shibamoto J, Kubota T, Ohashi T, Konishi H, Shiozaki A, Fujiwara H, et al. Glucose variability and predicted cardiovascular risk after gastrectomy. *Surg Today*. 2022;52(11):1634-44. DOI: 10.1007/s00595-022-02496-6
14. Rossini G, Risi R, Monte L, Sancetta B, Quadri M, Ugocioni M, et al. Postbariatric surgery hypoglycemia: Nutritional, pharmacological and surgical perspectives. *Diabetes Metab Res Rev*. 2023;e3750. DOI: 10.1002/dmrr.3750
15. Yang JC, Zhang GX, Leng C, Chen G, Cheng Z, Du X. Incidence and Intensity of Early Dumping Syndrome and Its Association with Health-Related Quality of Life Following Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg*. 2023;33(11):3510-6. DOI: 10.1007/s11695-023-06863-1
16. Anandavivelan P, Wikman A, Malberg K, Martin L, Rosenlund H, Rueb C, et al. Prevalence and intensity of dumping symptoms and their association with health-related quality of life following surgery for oesophageal cancer. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2021;40(3):1233-40. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.08.005
17. Patience N, Sheehan A, Cummings C, Patti ME. Medical Nutrition Therapy and Other Approaches to Management of Post-bariatric Hypoglycemia: A Team-Based Approach. *Curr Obes Rep*. 2022;11(4):277-86. DOI: 10.1007/s13679-022-00482-0
18. Carpentieri GB, Gonçalves SEAB, Mourad WM, Pinto LGC, Zanella MT. Hypoglycemia post bariatric surgery: drugs with different mechanisms of action to treat a unique disorder. *Arch Endocrinol Metab*. 2023;67(3):442-9. DOI: 10.20945/2359-3997000000598
19. Wauters L, Arts J, Caenepeel P, Holvoet L, Tack J, Bisschops R, et al. Efficacy and safety of lanreotide in postoperative dumping syndrome: A Phase II randomised and placebo-controlled study. *United Eur Gastroenterol J*. 2019;7(8):1064-72. DOI: 10.1177/2050640619862166
20. Ames A, Lago-Hernández CA, Grunvald E. Hypoglycemia After Gastric Bypass Successfully Treated with Calcium Channel Blockers: Two Case Reports. *J Endocr Soc*. 2019;3(7):1417-22. DOI: 10.1210/js.2019-00097
21. Øhrstrøm CC, Worm D, Højager A, Andersen D, Holst JJ, Kielgast UL, et al. Postprandial hypoglycaemia after Roux-en-Y gastric bypass and the effects of acarbose, sitagliptin, verapamil, liraglutide and pasireotide. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(9):2142-51. DOI: 10.1111/dom.13796

22. Ding B, Hu Y, Yuan L, Yan RN, Ma JH. Effectiveness of beinaglutide in a patient with late dumping syndrome after gastrectomy: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(21):e26086. DOI: 10.1097/MD.00000000000026086
23. Tan M, Lamendola C, Luong R, McLaughlin T, Craig C. Safety, efficacy and pharmacokinetics of repeat subcutaneous dosing of avexitide (exendin 9-39) for treatment of post-bariatric hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(8):1406-16. DOI: 10.1111/dom.14048
24. Mulla CM, Zavitsanou S, Laguna Sanz AJ, Pober D, Richardson L, Walcott P, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Double-Blind Trial of a Closed-Loop Glucagon System for Postbariatric Hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;105(4):e1260-71. DOI: 10.1210/clinem/dgz197