

**UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA
DE COSTA RICA**

CARRERA DE NUTRICIÓN

*Tesis para optar por el grado académico de
Licenciatura en Nutrición*

**EFECTOS DE LA CALIDAD DE LA
ALIMENTACIÓN SOBRE LA
COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA
INTESTINAL Y LA DIABETES MELLITUS
TIPO 2: REVISIÓN SISTEMÁTICA, I
CUATRIMESTRE 2021**

ODALYS BARRIOS VARGAS

SETIEMBRE, 2021

TABLA DE CONTENIDOS

TABLA DE CONTENIDOS	2
ÍNDICE DE TABLAS	6
ÍNDICE DE FIGURAS	7
DEDICATORIA	8
AGRADECIMIENTO	9
RESUMEN	10
ABSTRACT	12
CAPITULO I: EL PROBLEMA DE LA INVESTIGACIÓN	14
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
1.1.1 Antecedentes del problema	15
1.1.2 Delimitación del problema	18
1.1.3 Justificación	19
1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	20
1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	20
1.3.1 Objetivo general	20
1.3.2 Objetivos Específicos	21
1.4. ALCANCES Y LIMITACIONES	21
1.4.1 Alcances de la investigación	21
1.4.2 Limitaciones de la investigación	22
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	23
2.1 ALIMENTACIÓN Y SALUD	24
2.2 CALIDAD DE LA ALIMENTACIÓN	24
2.2.1 Dietas cualitativas y cuantitativas	25
2.2.2. Dieta Mediterránea	26
2.2.3 Dieta macrobióticas (Ma Pi)	28
2.2.4 Dieta DASH	30
2.2.5 Dieta vegetariana	32
2.2.6. Alimentación prebiótica, probiótica y simbiótica.	34
2.2.6.1. Prebióticos	34
2.2.6.2. Probióticos	36
2.2.6.3 Simbióticos	38
2.2.7 Alimentos funcionales y nutracéuticos	39

2.2.7.1 Alimento funcional	39
2.2.7.2 Nutracéuticos	39
2.4 EJE INTESTINO- CEREBRO	41
2.5 MICROBIOTA INTESTINAL	42
2.5.1 Composición de la microbiota intestinal	43
2.5.2. Microbiota intestinal en la alimentación	44
2.5.3. Microbiota intestinal y DMT2	47
2.6 DIABETES DMT2	49
2.6.1. Fisiopatología de la Diabetes Mellitus Tipo 2	50
2.6.2. Etiología	50
2.6.3. Alimentación con determinante social en la diabetes tipo 2	52
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	53
3.1 ENFOQUE DE LA INVESTIGACIÓN	54
3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN	54
3.3 UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE INVESTIGACIÓN	54
3.3.1 Fuentes de información primaria y secundaria	55
3.3.2 Población	55
3.3.3 Muestra	55
3.3.4 Criterios de inclusión y exclusión	58
3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	59
3.4.1 Guía base para la elaboración de los instrumentos	59
3.4.2 Instrumentos para la recolección de datos	60
3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	61
3.5.1 Términos MESH, descriptores y palabras claves	61
3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	63
3.7 PLAN PILOTO (VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS)	66
3.8 REVISIÓN SISTEMÁTICA	67
3.9 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	72
3.9.1 Revisión bibliográfica	72
3.9.2 Revisión sistemática	73
3.10 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS	74
3.11 ANÁLISIS DE DATOS	74
CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	77
4.1 RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS ELEGIDOS EN LA REVISIÓN SISTEMÁTICA	78
4.2 EFECTOS DE LAS INTERVENCIONES EN LOS ESTUDIOS ELEGIDOS	88

4.3 GRADO DE RECOMENDACIÓN Y NIVEL DE EVIDENCIA DE LOS ARTÍCULOS ELEGIDOS.	91
CAPITULO V: DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	94
5.1 DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA	95
5.1.1 Características sociodemográficas	95
5.1.2 Influencia de la calidad de la alimentación sobre la composición de la microbiota intestinal.	97
5.1.3 Principales cambios en la composición de la microbiota intestinal, según la calidad de la alimentación en la diabetes mellitus tipo 2.	102
5.1.4 Efectos de la calidad de la alimentación y la influencia de la composición de la microbiota intestinal sobre la diabetes mellitus tipo 2 y sus diversos marcadores inflamatorios.	106
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES	112
CAPÍTULO VII: RECOMENDACIONES	115
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	117
APENDICES Y ANEXOS	133
Apéndice N°1. Matriz de extracción de datos inicial.	134
Apéndice N°2. Guía para la elección de estudios basado en la calidad de alimentación y asignación de puntaje.	134
Apéndice N°3. Guía para la elección de estudios basado en la composición de la microbiota intestinal y asignación de puntaje.	135
Apéndice N°4. Instrumento para la recolección de estudios que cumplan con la variable de calidad de la alimentación.	135
Apéndice N°5. Instrumento para la recolección de estudios que cumplan con la variable de composición de la microbiota intestinal.	136
Apéndice N° 6. Instrumento para tamizaje final de los estudios muestra.	136
Apéndice N°7. Instrumento para clasificar los estudios según nivel de evidencia y recomendación.	136
Apéndice N° 8. Matriz de selección y recolección de datos iniciales	137
Anexo N°1. Grado de recomendación y nivel de evidencia; Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford.	138
Anexo N°2. Resultados del plan piloto.	138
Anexo N°3. Tipo de estudios de muestra y características de los mismos obtenidos en el plan piloto.	139
Anexo N° 4. Selección de estudios según la presencia de las variables y la covariable del plan piloto.	140
Anexo 5. Base de datos de los artículos revisados.	141

Anexo 6. Referencias bibliográficas de los artículos revisados.	146
Anexo 7. Declaración jurada.	176
Anexo 8. Carta de autorización del tutor	177
Anexo 9. Carta de aprobación de lectura	178
Anexo 10. Autorización de publicación	179

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N°1	Recomendación de consumo de alimentos propuestos en la dieta Mediterránea	27
Tabla N°2	Tipo de dietas macrobióticas y sus características principales	28
Tabla N°3	Recomendación de consumo de alimentos propuestos en la dieta DASH	31
Tabla N°4	Clasificación del vegetarianismo en según la fuente de proteína en cada subtipo	33
Tabla N°5	Clasificación de los carbohidratos no digeribles	35
Tabla N°6	Fuentes naturales de prebióticos	36
Tabla N°7	Fuentes naturales de probióticos	38
Tabla N°8	Ejemplo de sustancias nutraceuticas agrupadas por fuentes alimentarias	40
Tabla N°9	Funciones de la microbiota intestinal	43
Tabla N°10	Ácidos grasos de cadena corta y población microbiana encargada de producirlos	45
Tabla N°11	Especies bacterianas relacionadas con la aparición de la resistencia a la insulina DM2	48
Tabla N°12	Criterios de inclusión y exclusión para la selección de la muestra	58
Tabla N°13	Términos, descriptores y palabras claves utilizados en la revisión sistemática de literatura	61
Tabla N°14	Operacionalización de las variables	63
Tabla N°15	Resultados de la búsqueda bibliográfica por palabra clave en cada base de datos	71
Tabla N°16	Resultados finales de estudios incluidos en la revisión sistemática, por base de datos y palabra clave	73
Tabla N°17	Tipo de estudios y presencia de indicadores	78
Tabla N°18	Aplicabilidad de estudios según variables y covariable	79
Tabla N°19	Características principales de los estudios elegidos como muestra	80
Tabla N°20	Efecto de la calidad de la alimentación sobre la composición de la microbiota intestinal	89
Tabla N°21	Grado de recomendación y nivel de evidencia de los artículos analizados según Oxford	91

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N°1	Diagrama de flujo de la revisión sistemática, metodología prisma	57
Figura N°2	Resultados de la búsqueda bibliográfica por base de datos	69
Figura N°3	Grado de recomendación y nivel de evidencia; Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford	75

DEDICATORIA

Dedico este trabajo de investigación a mi familia, destacando a mis cinco personas más especiales; a mi mamá, mi abuelita y mi abuelito que siempre han estado ahí para alentarme y apoyarme, a mi tío que desde el inicio me impulso a iniciar la carrera, y principalmente destaco a mi novio que ha sido un apoyo indescriptible en este proceso y siempre me impulsa en todos mis proyectos personales y profesionales.

AGRADECIMIENTO

Agradezco principalmente a Dios por ayudarme a superar todos los obstáculos a lo largo de la carrera, por darme la perseverancia que necesité para culminarla.

Agradezco a la Doctora Yorleny Chacón Sandy, directora de carrera y tutora de este proyecto de investigación, por poner a mi disposición sus conocimientos y su tiempo cuando lo necesité. Además, agradezco a la Doctora Andrea Calvo lectora de esta tesis, por ser una guía esencial, por su disposición, dedicación, tiempo y apoyo en el proceso de mejora de la misma.

Agradezco a mi familia en general porque de una u otra forma han sido parte de este proceso y me han ayudado cuando lo he necesitado.

Principalmente agradezco a cinco personas en especial que han estado incondicionalmente en todo momento y han hecho que esto sea posible, mi mamá, mi abuelita materna, mi novio, mi tío y mi abuelito materno que hoy en día no está presente físicamente, pero si en espíritu.

RESUMEN

Introducción: La calidad de la alimentación se considera como un influyente esencial en patologías como la DMT2, actualmente, se han realizado diversas investigaciones al respecto al igual que el papel de la misma en la composición de la microbiota intestinal.

Objetivo general: Analizar los efectos de la calidad de la alimentación sobre la composición de la microbiota intestinal y la diabetes mellitus tipo 2, revisión sistemática, I Cuatrimestre, 2021

Metodología: Se realiza una revisión sistemática de literatura bajo los lineamientos de la metodología PRISMA, la cual es de carácter cualitativo y de tipo correlacional, que utiliza como muestra, los estudios que cumplan con los criterios de inclusión, criterios de calidad de la alimentación y composición de la microbiota intestinal. La presencia de las variables se comprueba con la ayuda de los instrumentos elaborados para la clasificación y selección de los mismos. La búsqueda de los mismos se lleva a cabo en diferentes bases de datos gratuitas (PubMed Central, EBSCO, Lilacs) y el buscador de google, de los cuales se extrae una muestra total de 173 estudios, esto después de la eliminación de duplicados y el primer tamizaje; Tras un segundo tamizaje se obtiene una muestra final de once estudios y 947 sujetos, los cuales fueron analizados cualitativamente.

Resultados: Del total de estudios elegidos, siete de ellos muestran efectos sobre las bacterias intestinales al modificar la composición de la microbiota (a nivel de filo, género y especie bacteriana), y ocho estudios evidencian el efecto de la misma sobre los marcadores inflamatorios y control glicémico en la DMT2. Además, según la propuesta del Centre for Evidence-Based

Medicine Oxford, la información obtenida de los estudios se considera buena y moderada para la recomendación como intervención clínica.

Discusión: Las intervenciones dietéticas que evidencian la calidad de la alimentación de diversas formas realmente logra modificar la composición de la microbiota intestinal, corrigiendo así el estado inflamatorio, logrando mejorar los niveles de HbA1c y glucosa plasmática en la DMT2. Los estudios indican mejoras en los marcadores (IL-6 y TNF α) y niveles de lípidos totales (colesterol total y LDL), incluyendo también la lipoproteína a. Esto se relaciona con la capacidad antioxidante y protectora de las intervenciones aplicadas contra las bacterias proteolíticas y putrefactas, favoreciendo el crecimiento de especies bacterianas capaces de inducir la producción de AGCC con efecto modulador sobre la inflamación.

Conclusión: Se concluye que la calidad de la alimentación tiene efectos en la composición de la microbiota intestinal especialmente a nivel de los principales filos y especies bacterianas, además de los efectos a nivel de marcadores inflamatorios en la diabetes mellitus tipo 2 y se logró corroborar que la mayoría de los efectos son significativamente positivos y ayudan a mejorar la salud de los participantes después de cada una de las intervenciones, sin embargo, hay más factores que participan como causa para lograr el efecto investigado.

Palabras clave: Calidad de la alimentación, prebiótico, probióticos, simbióticos, alimentos funcionales, alimentación cualitativa, alimentación cuantitativa, diabetes mellitus tipo (DMT2), microbiota intestinal, composición de la microbiota intestinal.

ABSTRACT

Introduction: The quality of food is considered an essential influencer in pathologies such as T2DM, currently, various investigations have been carried out in this regard as well as its role in the composition of the intestinal microbiota.

General objective: Analyze the effects of food quality on the composition of the intestinal microbiota and type 2 diabetes mellitus, systematic review, I quarter, 2021.

Methodology: A systematic literature review is carried out under the guidelines of the PRISMA methodology, which is qualitative and correlational in nature, which uses as a sample, the studies that meet the inclusion criteria, food quality criteria, and composition of the intestinal microbiota. The presence of the variables is checked with the help of the instruments developed for their classification and selection. The search was carried out in different free databases (PubMed Central, EBSCO, Lilacs) and the google search engine, from which a total sample of 173 studies was extracted, this after the elimination of duplicates and the first screening; After a second screening, a final sample of eleven studies and 947 subjects were obtained, which were qualitatively analyzed.

Results: Of the total of studies chosen, seven of them show effects on intestinal bacteria by modifying the composition of the microbiota (at the level of phylum, genus, and bacterial species), and eight studies show its effect on inflammatory markers and glycemic control in T2DM. In addition, according to the proposal of the Center for Evidence-Based Medicine Oxford, the information obtained from the studies is considered good and moderate for recommendation as a clinical intervention.

Discussion: Dietary interventions that demonstrate the quality of nutrition in various ways to modify the composition of the intestinal microbiota, thus correcting the inflammatory state, thus improving HbA1c and plasma glucose levels in DMT2. Studies indicate improvements in markers (IL-6 and TNF α) and total lipid levels (total cholesterol and LDL), also including lipoprotein a. This is related to the antioxidant and protective capacity of the interventions applied against proteolytic and putrefactive bacteria, favoring the growth of bacterial species capable of inducing the production of SCFA with a modulating effect on inflammation.

Conclusion: It is concluded that the quality of food has effects on the composition of the intestinal microbiota, especially at the level of the main bacterial phyla and species, in addition to the effects at the level of inflammatory markers in type 2 diabetes mellitus and it was possible to corroborate that Most of the effects are significantly positive and help to improve the health of the participants after each of the interventions, however, there are more factors involved as a cause to achieve the investigated effect.

Keywords: Food quality, prebiotic, probiotics, symbiotics, functional foods, qualitative nutrition, quantitative nutrition, type diabetes mellitus (T2DM), intestinal microbiota, composition of the intestinal microbiota.

CAPITULO I: EL PROBLEMA DE LA INVESTIGACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En este apartado se evidencian los antecedentes de la Diabetes Mellitus Tipo 2 así como las estadísticas de incidencia más relevantes en Costa Rica y en el resto del mundo, así como la influencia de la calidad de la alimentación. Se incluye además la delimitación del problema y la justificación en que se sustenta la investigación.

1.1.1 Antecedentes del problema

Desde tiempos pasados se ha establecido que para que una alimentación sea de calidad debe cumplir con ciertas características tanto cualitativas como cuantitativas, debe de ser completa, suficiente en nutrimentos y energía con base en las necesidades individuales, esto es indispensable para la salud, de lo contrario, una dieta insuficiente en calidad contribuye al deterioro de la salud (Leech, Worsley, Timperio & McNaughton, 2015).

La calidad de la dieta contribuye al riesgo de diabetes tipo 2 (DT2), lo que es cada vez más preocupante, ya que para el 2019 se coloca como una de las 10 principales causas de defunción y su incidencia ha aumentado a un 70% desde el año 2000 hasta 2019. Además de lo anterior, la DMT2 es un factor importante para la aparición de a cardiopatía isquémica la cual es la responsable del 16% del total de muertes en el mundo y ha pasado de más de 2 millones de defunciones en 2000 a 8,9 millones en 2019 (Organización Mundial de La Salud, 2020).

Según las estadísticas anteriores, la identificación de la dieta óptima para la prevención de la diabetes tipo 2 es una prioridad de salud pública en cada país (Perales et al., 2016). Además, se debe de trabajar en contrarrestar los determinantes que potencian la incidencia de la misma.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), es un padecimiento muy frecuente en la actualidad. Es el tipo más común de diabetes y representa aproximadamente el 90 – 95% de los casos diagnosticados y no diagnosticados en el mundo (Federación Internacional de Diabetes, 2020). La incidencia aumenta constantemente y se prevé que a nivel mundial esta supere los 500 millones en el 2030 (Tancredi et al., 2015).

Según datos de la Organización Mundial de La Salud (2016), a nivel mundial aproximadamente 422 millones de personas tienen diabetes, por año se estima que esta como causa de muerte directa cobra aproximadamente 1,6 millones de vidas. A medida que pasan los años la prevalencia es cada vez mayor y así como ha aumentado en las décadas pasadas se prevé que su comportamiento se mantenga igual si no se toman decisiones en factibles en la prevención de la misma. La mayoría de las personas con DM2 viven en países de ingresos bajos y medios.

Actualmente, la Organización Mundial de la Salud ha desarrollado un Pacto Mundial contra la Diabetes para ayudar a los países a implementar programas efectivos para la prevención y el control de la diabetes. Dicho proyecto está programado para su publicación en el mes de abril del 2021 y pretende la alineación y la acción unida entre los sectores público, privado y filantrópico (Organización Mundial de La Salud, 2020).

En Costa Rica, al igual que en resto del mundo la incidencia de los factores de riesgo para el desarrollo de DM2 ha venido en aumento, la Encuesta Nacional de Nutrición realizada entre los años 2008 y 2009, permite observar que el indicador de sobrepeso u obesidad predictor de la DM2, presenta una prevalencia importante en cada grupo etario. En la población adolescente con edades entre los 13 y los 19 años un 20,8% indica sobrepeso u obesidad. En las

mujeres de 20-44 años alcanza el 59,7%, mientras que para las mujeres de 45-64 años fue del 77,3%. En el caso de los hombres de 20-64 años, un 62,4% fue categorizado (Ávila, 2009).

Un estudio realizado entre los años 2000 y 2004 en el país, en el cual se incluye a una población de 7.039 individuos mayores de 20 años, indica que la incidencia acumulada de DM2 durante ese periodo fue del 4,77%, con un promedio de 1,19% por año. Al año la tasa de incidencia fue de 1,62 casos por 100 personas, con tasas similares para hombres y mujeres (Lacle & Valero, 2006).

Para el año 2014, los resultados de la segunda encuesta de vigilancia de factores de riesgo cardiovascular indican que, la prevalencia de la DM diagnosticada en la población general es de 10,0% y la prevalencia de diabetes no diagnosticada de 2,8%. Cifras que muestran el porcentaje más alto 11.6% corresponde a la prevalencia en el sexo femenino, en el sexo masculino de 8,4%, ambos sexos con incrementos. La DM no diagnosticada presentó una prevalencia de 2,1% en el sexo masculino y de 3,3% en el sexo femenino (Caja Costarricense de Seguro Social de Costa Rica, 2014).

Datos posteriores indican que en promedio entre los años 2014 y 2018 en Costa Rica, se reportan 8.851 casos por año. Por cada 100.000 habitantes la tasa es de 181.0 casos. Se identifican tres provincias con mayor tasa de incidencia a nivel nacional las cuales son Puntarenas, San José y Cartago con tasas de 261.2, 205.4 y 198.2 casos respectivamente, cifras por cada 100.00 habitantes (Ministerio de Salud, 2019).

En las décadas pasadas, a nivel mundial la DM2 hacia debut principalmente y con mayor frecuencia en personas mayores de 45 años. Sin embargo, en la actualidad la presencia de esta

se observa cada vez más en niños, adolescentes y adultos más jóvenes debido al aumento de los niveles de obesidad, inactividad física y dietas densas en energía (Goyal, 2020).

La encuesta colegial de vigilancia nutricional y actividad física permite corroborar que los indicadores de la calidad de actividad física y alimentación altamente calórica están cada vez más presentes en la cotidianidad de los adolescentes costarricenses. La calidad de la alimentación se ve afectada según los resultados arrojados ya que, en general, el patrón alimentario se caracteriza por una baja frecuencia del consumo de frutas, vegetales, leguminosas, lácteos y carnes blancas; así como una elevada frecuencia del consumo de carnes rojas, bebidas con azúcar agregado, y alimentos procesados (Ministerio de Salud y Ministerio de Educación Pública, 2020).

1.1.2 Delimitación del problema

El desarrollo de la investigación se lleva a cabo gracias a la revisión y selección de literatura de bases de datos como Cenit de la Universidad Hispanoamericana, EBSCO, PubMed, PubMed Central y el buscador académico de google, en la búsqueda se incluyen términos que proporcionen resultados que evidencien los efectos de la calidad de la alimentación sobre la composición de la microbiota intestinal y la Diabetes Mellitus tipo 2. Se encuentran (n= 11) artículos elegibles, se aceptan aquellos de cualquier ubicación geográfica, de cualquier género, nivel socioeconómico, escolaridad y etnia, siempre y cuando respeten las variables en estudio. Se excluyen de la investigación aquellos que son casos de estudio, estudio con animales, o aquellos que no incluyan información sobre ninguna variable o la covariable de Diabetes Mellitus tipo 2. La investigación se lleva a cabo durante los meses de enero y noviembre del 2021.

1.1.3 Justificación

Con el paso del tiempo se ha experimentado un sobresaliente interés, sobre la importancia tan potente del intestino en la modulación metabólica y como una modificación en las bacterias del mismo influye en el estado de salud desde diferentes puntos. Por dicha razón, nace la necesidad de conocer el papel de la nutrición en este proceso, para ello se quiere estudiar a fondo, los efectos de la calidad de la alimentación sobre la microbiota intestinal, además de cómo repercute en la salud de las personas con diabetes tipo 2.

Actualmente, la diabetes mellitus tipo 2 ha pasado a formar parte de las causas de muerte más frecuentes en el mundo, y cada vez su incidencia y aparición de factores de riesgo es mayor y Costa Rica, no es la excepción por ende el abordarse y explorar la relación de las variables supone una herramienta para dar un abordaje más completo en la población que lo presenta, desde el punto de vista nutricional.

Se ha visto que existen diversos factores capaces de modular positivamente o de forma negativa los marcadores que esta engloba. La alimentación por su parte es un ejemplo claro. Dicha variable mantiene una estrecha relación con la composición de la microbiota intestinal, el aporte de la alimentación (macronutrientes, micronutrientes, prebióticos y probióticos) e incluso aquellos considerados contaminantes, pueden modificar a su vez la composición de la misma (Wang et al., 2015; Daneskiold-Samsøe et al., 2019). Lo anterior se relaciona con afectación de la funcionalidad y en casos negativos puede ocurrir disbiosis intestinal.

Lo ideal es que las personas comprendan que la calidad de la alimentación favorece un balance de nutrientes y esto va a definir el tipo de polímeros disponibles a nivel intestinal lo que guía el metabolismo microbiano a vías sacarolíticas o proteolíticas, las primeras son aquellas

que conducen a la inmunomodulación produciendo sustancias antiinflamatorias y las segundas promueven el estado proinflamatorio, si los nutrientes que provocan que haya más metabolismo de tipo proteolítico sobresalen, la integridad y composición de la misma pierde su equilibrio favoreciendo la aparición de aquellas bacterias patógenas que promueven el estado de inflamación y predisponen a la persona a la padecer DM2 entre otras cosas (De Angelis et al., 2019; Severance et al., 2015).

Dicha revisión sistemática pretende fundamentar los efectos entre las variables elegidas y mostrar de una forma más clara su repercusión directa en el estado nutricional y de salud en general de las personas, con el fin de beneficiar a aquellos que deseen conocer más del tema y mejorar su salud o la salud de las demás al conocer los resultados e incluso al incentivarlos a más lectura relacionada al tema.

1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los efectos de la calidad de la alimentación sobre la composición de la microbiota intestinal y la diabetes mellitus tipo 2?

1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1 Objetivo general

Analizar los efectos de la calidad de la alimentación sobre la composición de la microbiota intestinal y la diabetes mellitus tipo 2.

1.3.2 Objetivos Específicos

1. Describir las principales características sociodemográficas de la población de estudio, a través de la búsqueda de literatura científica actualizada.
2. Identificar la influencia de la calidad de la alimentación sobre la composición de la microbiota intestinal en la diabetes mellitus tipo 2, mediante artículos científicos de calidad.
3. Determinar los principales cambios en la composición de la microbiota intestinal, según la calidad de la alimentación en la diabetes mellitus tipo 2, mediante una revisión de literatura científica.
4. Analizar el efecto de la calidad de la alimentación y la influencia de la composición de la microbiota intestinal en la diabetes mellitus tipo 2 y sus principales marcadores inflamatorios, según literatura científica de calidad.

1.4. ALCANCES Y LIMITACIONES

1.4.1 Alcances de la investigación

Dicha revisión sistemática supone una guía para investigaciones futuras en el área de nutrición en las que se pretenda abordar alguna de las variables presentes en este documento. Las investigaciones existentes proporcionan información relevante, por lo que con esta revisión sistemática se pretende reforzar los efectos de la calidad de la alimentación sobre la composición de la microbiota intestinal y la DMT2 específicamente. De igual forma, proporciona las bases para más investigaciones de este tipo en el país y así promover avances para la prevención y tratamiento de la DM2 desde el punto de vista nutricional.

1.4.2 Limitaciones de la investigación

Una de las principales limitaciones es la duración de las intervenciones realizadas en los estudios, que aunque arrojan resultados importantes, los mismos estudios concuerdan que con que periodos más extensos de prueba se expondrían más resultados relevantes a la luz que no se están logrando detectar.

Otra limitación importante es, que debido a la variedad de criterios que engloba tanto la variable “calidad de la alimentación” como también la variable “composición de la microbiota intestinal, reduce la disponibilidad de muchos estudios que incluyan ambas para aplicar como muestra. Por otro lado, resalta también que algunos de los estudios no son doble ciego, por lo que cabe la posibilidad de que ocurriera sesgo en los grupos de intervención y eso alterara los resultados finales de la investigación.

Por último, al ser la microbiota intestinal considerado un tema tan nuevo y amplio, no se han realizado tantos estudios que involucren variedad de intervenciones nutricionales, sino que se centran principalmente en ciertos nutrientes específicos.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 ALIMENTACIÓN Y SALUD

La alimentación constituye un proceso voluntario y consciente, desde el momento en que se piensa en realizar la acción hasta que el alimento llegue a la boca, al ser un asunto consciente se debe procurar que lo que se va a ingerir propicie una calidad de nutrientes para que una vez que llegue al tracto gastrointestinal se empiezan a extraer dichos nutrientes (Vargas, 2019).

Se considera como necesaria para obtener la energía suficiente para realizar las funciones metabólicas vitales del organismo; un exceso o un déficit perjudica en gran manera la salud y compromete la realización de las actividades básicas normales. Asegurar la disponibilidad de todos los grupos de alimentos todos los días juega un papel crucial a corto, mediano y largo plazo en la salud de las personas y en el desarrollo de enfermedades. Por la anterior razón es que se hace tanto énfasis en promover patrones de alimentación que se cataloguen de calidad (Carbajal, 2013).

2.2 CALIDAD DE LA ALIMENTACIÓN

Según la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (2012) la calidad es una construcción colectiva que depende de los puntos de vista de los productores y de las percepciones de los consumidores, aunque a nivel nutricional va más allá de lo anterior, por lo tanto, se puede decir que es evolutiva y está compuesta por elementos objetivos y subjetivos.

Una alimentación se considera de calidad si encaja dentro de ciertas características ya establecidas, existe la calidad composicional que es la que hace referencia a las características fisicoquímicas del alimento, la calidad organoléptica, que consiste en la alimentación que

satisfaga los sentidos del consumidor: olor, sabor, textura y color de los alimentos. La calidad higiénica a la hora de manipular el alimento, la sanitaria en el caso de algunos productos (como vacunación en animales), la tecnológica en el caso de alimentos procesados y la que toma especial énfasis en esta revisión que es la calidad nutricional, la cual hace referencia a la capacidad de la alimentación de aportar los nutrientes necesarios para realizar los procesos metabólicos (Zavala, 2011).

La importancia de cubrir las necesidades nutricionales para mantener un estado de salud óptimo o para satisfacer las demandas extras presentes por alguna enfermedad, dependen en gran medida de una alimentación planificada y fundamentada en los beneficios que se han evidenciado que pueden tener al seguir un patrón con características de calidad, ya sea orientadas al perfeccionamiento de estilos de vida y de alimentación, a la pérdida de peso o a la mejora de alguna comorbilidad como la DMT2. Por ende, a continuación, se presentan patrones de alimentación que han sido clasificados según la teoría como los recomendados por la calidad de los alimentos que recomiendan.

2.2.1 Dietas cualitativas y cuantitativas

Las dietas cualitativas tienen como prioridad la mejora de la calidad de los alimentos que se consumen, es decir sigue el principio de dejar de ser una alimentación restrictiva y pasar a ser variada, agradable a la vista, suficiente en cantidad y calidad entre otras cosas. Tiene como propósito disminuir la densidad calórica al evitar el consumo de alimentos ultraprocesados y precocinados, por otro lado, promueve el consumo de alimentos naturales (Espinosa, 2019).

Por otro lado, las dietas cuantitativas, ponen especial énfasis en un control de los nutrientes de cada alimento. Al contrario que la dieta cualitativa, este tipo si requiere el control

de las calorías, glúcidos, grasas, minerales y proteínas de cada uno de los ingredientes. A continuación, se describen las principales características y datos relevantes de las dietas consideradas como cualitativas.

2.2.2. Dieta Mediterránea

La dieta mediterránea (MedDiet) es definida por Ancel Keys por primera vez en 1960, tras el estudio de los siete países entre los años 1958 y 1964 (Keys, 1995). El nombre de esta dieta se basa en un término genérico utilizado con el fin de describir el patrón dietético de las personas que viven en los países a lo largo de la costa del mar Mediterráneo, tales como Grecia, Italia, el sur de Francia, Creta, España y partes del Medio Oriente. El estudiar las características de la alimentación en esos países, permite definir cuáles son los componentes de la dieta que se asociaban con una mayor expectativa de vida y una menor incidencia de enfermedades crónicas como lo es la DMT2 (Urquiaga et al., 2017).

Dicho patrón dietario se caracteriza por una baja ingesta de carnes rojas y un alto consumo de frutas, vegetales de hoja verde, legumbres, aceite de oliva, frutos secos (nueces, almendras, pistachos) pescado y granos integrales también incluidos (Rishor y Hinson, 2020). Adicionalmente la MedDiet, tiene como meta enfocarse en la preparación de comidas apetecibles; con equilibrio, variedad y con moderación de cada grupo de alimentos, y no da especial sentido a la restricción estricta de alimentos específicos (Urquiaga et al., 2017).

Tabla N°1*Recomendación de consumo de alimentos propuestos en la dieta Mediterránea.*

Alimentos	Recomendación de consumo
Verduras	Diaria en abundante cantidad, 3 o más porciones al día, crudas y cocinadas
Frutas	Diaria en abundante cantidad, 2 o más porciones al día
Aceite de oliva	Diaria, 3 a 6 cucharadas al día, como principal fuente de grasa
Cereales, principalmente pan y pastas	Diaria, 3 a 4 veces al día en moderada cantidad
Legumbres	Al menos 3 veces por semana
Frutos secos	Al menos 3 veces por semana
Productos lácteos, principalmente fermentados, yogurt y quesos	Diaria, 2 a 4 porciones al día
Huevos	1 a 4 unidades por semana
Pescado y mariscos	2 a 4 veces por semana
Aves	2 a 4 veces por semana
Carnes rojas y procesadas	1 vez por semana o menos
Vino	Diaria, consumo moderado (1copa al día para mujeres, 2 copas al día para hombres y en forma regular, principalmente con las comidas.
Especies y condimentos	Diaria, uso habitual y variado en la preparación de las comidas.

Fuente: Urquiaga et al., (2017).

2.2.3 Dieta macrobióticas (Ma Pi)

Este tipo de dieta hace hincapié en que se debe de comer únicamente alimentos que el cuerpo puede digerir, asimilar y eliminar de manera perfecta. De igual forma procura que los alimentos sean adecuados a cada persona tanto al estado, clima y la actividad que se realiza. Persigue el objetivo de lograr un equilibrio continuo y necesario. Lo anterior suele compararse con el Yin y Yang (Porrata, 2008).

Con el fin de aportar un alto poder antioxidante y seguir en el camino de las dietas funcionales, las dietas Ma Pi, tienen como punto más fuerte el efecto terapéutico alcalinizante, contrarrestando así la acidosis metabólica crónica típicos de los estilos de vida contemporáneos típicos de las dietas occidentales; así como alimentación acidogénica, respiración superficial, estrés, sedentarismo y ambiente cada vez más contaminado (Rolon, 2016).

Tabla N° 2

Tipo de dietas macrobióticas y sus características principales.

Tipo de	Características
Ma Pi	
Dieta Ma Pi 1	Es restrictiva, orientada en casos de desequilibrios metabólicos Detoxifica y depura el organismo. Esta dieta se limita a cortos periodos y el paciente debe ser seguido muy estrechamente. Tiene un alto valor terapéutico
Dieta Ma Pi 2	Es menos restrictiva que la primera. Tiene un gran poder terapéutico y es recomendable en la diabetes mellitus, osteoporosis, tumores, enfermedades

autoinmunes y en principio en cualquier enfermedad o trastorno metabólico que requiera de una mayor alcalinidad.

- Dieta Ma Pi 3 No es restrictiva, incluye aceites, por lo que es más completa y puede consumirse por periodos largos, también tiene propiedades terapéuticas y una acción preventiva en personas con riesgo a determinadas enfermedades.
- Dieta Ma Pi 4 Es más amplia, incluye grasas de origen vegetal, alimentos de origen animal (aunque en pequeña cantidad), frutas y dulces preparados con miel de arroz o cebada (aunque también en pequeña cantidad), lo que le confiere una amplia variedad y palatabilidad. En su valor nutricional es completa y puede consumirse toda la vida. No tiene tanto valor terapéutico y pudiera ser preventiva en personas con riesgo, pero más bien tiene un carácter promotor de salud.
- Dieta Ma Pi 5 Esta dieta es la más amplia de todas, incluye una gama amplia de grasas de origen vegetal, así como de alimentos de origen animal (aunque en pequeña cantidad y ocasionalmente), frutas y dulces, lo que le confiere una amplia variedad y palatabilidad, mayor que la dieta IV. En su valor nutricional es completa y puede consumirse toda la vida. No tiene valor terapéutico, puede ser preventiva y tiene básicamente un carácter promotor de salud. Esta dieta se considera de transición entre la dieta occidental y la Macrobiótica.

2.2.4 Dieta DASH

La dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), se basa principalmente en un alto consumo de frutas, verduras, legumbres y lácteos descremados, y un bajo consumo de sodio, carnes rojas y productos procesados ricos en azúcares, sal y harinas refinadas. Dichas características y componentes de este tipo de dieta se destacan tras los resultados publicados en 1997 de un ensayo clínico que estudia los efectos de los patrones dietéticos sobre la presión arterial, el cual demuestra que si es efectiva y desde entonces aplicable (Valentino et al., 2014).

Además, sigue las pautas y recomendaciones indicadas por la Asociación Americana del Corazón (AHA) y su principal objetivo consiste en prevenir la aparición de las enfermedades cardiovasculares a través de la disminución de la presión arterial (PA), esto se consigue al disminuir el consumo de sodio a 1200 mg al día e incluso 1500 mg (Biblioteca Nacional de Medicina de los EEUU, 2018).

El mecanismo que persigue la dieta DASH consiste en aumentar el aporte de fibra, magnesio y potasio que son nutrientes que se relacionan con la disminución de la PA, proveniente de frutas, verduras y granos integrales. Además, disminuye el aporte de hidratos de carbono refinados, grasas totales y saturadas. Por lo tanto, la dieta DASH tendría un efecto favorable en el perfil lipídico y tolerancia a la glucosa, lo cual reduciría la prevalencia de síndrome metabólico e incluso diabetes (Ministerio de Salud de Chile, 2010).

Tabla N°3

Recomendación de consumo de alimentos propuestos en la dieta DASH.

Alimentos	Recomendación de consumo
Verduras	Diaria, de 4 a 5 porciones
Frutas	Diaria de 4 a 5 porciones
Productos lácteos sin grasa o bajos en grasa, tales como leche y yogur	Diaria, de 2 a 3 porciones al día
Granos	Diario, de 6 a 8 porciones y 3 deben ser de granos integrales
Pescados, carnes magras y aves de corral	Diario, 2 porciones o menos al día
Legumbres, semillas y nueces	Semanal, de 4 a 5 porciones
Grasas y aceites	Diario, de 2 a 3 porciones
Dulces o azúcares agregados, tales como gelatina, caramelos duros, jarabe de arce, sorbete y azúcar	Semanal, menos de 5 porciones

Fuente: Biblioteca Nacional de Medicina de los EEUU (2018).

2.2.5 Dieta vegetariana

Las dietas vegetarianas adecuadamente planificadas se consideran saludables y nutricionalmente apropiadas según lo indica la Asociación Dietética Americana, la cual las asocia con la disminución de la incidencia de ciertos padecimientos crónicos como la obesidad, enfermedad coronaria, hipertensión y diabetes tipo 2 (Melina et al., 2016).

Los beneficios a nivel cardiovascular se relacionan principalmente por la calidad del contenido nutricional y su vínculo con la disminución en las cifras de colesterol LDL, triglicéridos e índice de masa corporal. Además, se ha visto que la dieta y estilo de vida de las personas vegetarianas se catalogan como mejores comparados con la dieta y estilo de vida de los no vegetarianos (Santana y Carbajo, 2016).

La base de esta dieta consiste en incluir principalmente alimentos de origen vegetal como cereales, legumbres, frutas, verduras de hoja, nueces, semillas y algas marinas. Esta elección de alimentación difiere de la omnívora ya que asegura un aporte elevado de fibra, magnesio, Fe³⁺, ácido fólico, vitaminas C y E, ácidos grasos poliinsaturados omega 6, fitoquímicos y antioxidantes, pero aporta un menor contenido de colesterol, grasas totales, saturados, sodio, Fe²⁺, zinc, vitaminas A, B₁₂, D y ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (Li, 2011).

Para satisfacer las necesidades nutricionales que suelen estar disminuidas en la dieta vegetariana al excluir ciertos alimentos, la fortificación y la suplementación juegan un papel crucial contra alguna deficiencia. De los nutrientes anteriores, el aporte de vitamina B₁₂ es el que más se ve afectado, esto debido a que prácticamente no se encuentra en los alimentos de origen vegetal, por ende, los veganos deben asegurarse de incluir suficiente cantidad de

alimentos fortificados, o ingerir suplementos que contengan esta vitamina (Sociedad Argentina de Nutrición, 2014).

Ha y Souza (2015) mencionan que la elección de un patrón de alimentación vegetariana implica evitar el consumo de carnes rojas, sin embargo, el vegetarianismo se divide en subgrupos por lo que conocer las variaciones de alimentos que incluye cada subtipo ayuda a adoptar aquel que aplique mejor con los objetivos de salud que se desean cumplir y alcanzar.

Tabla N°4

Clasificación del vegetarianismo en según la fuente de proteína que conforma cada subtipo.

Subtipo de vegetarianismo	Alimentos que lo conforman
Pesco-vegetarianos	Se omiten todos los producto de origen animal a excepción del pescado
Lacto-ovo-vegetarianos	Se omiten todos los productos animales pero incluyen huevos y productos lácteos
Lacto-vegetbarianos	Se omiten todos los productos animales excepto los lácteos
Ovo-vegetariano	Se omite todos los productos animales excepto los huevos
Veganos	Se omiten todos los productos animales, incluida la miel. Aunque existe una variación en la práctica de las dietas vegetarianas

Fuente: Ha & De Souza (2015).

2.2.6. Alimentación prebiótica, probiótica y simbiótica.

La alimentación prebiótica consiste en encontrar, seleccionar e incluir en la alimentación, nutrientes que se consideren beneficiosos para mantener un equilibrio entre los microorganismos que conforman la microbiota intestinal y que gracias a ellos se pueda gozar de una buena salud y bienestar en general, a esta alimentación se le conoce como prebiótica.

2.2.6.1. Prebióticos

Los prebióticos son ingredientes con acción estimulante sobre la microbiota intestinal, especialmente actúan en el colon, estos inducen un estado de fermentación sobre la población bacteriana de *Lactobacillus* y *Bifidum*, las cuales fomentan la producción de ácidos grasos de cadena corta, además se destaca la disminución del pH del intestino y control sobre poblaciones bacterianas con efectos patógenos para la salud. También se relacionan con la disminución del tiempo de tránsito intestinal, por lo que propicia el aumento de volumen de las deposiciones y la frecuencia de las mismas (Suárez, 2015; Morales, 2013).

La teoría menciona que los carbohidratos no digeribles se pueden clasificar como colónicos y prebióticos. Ambos comparten las características de que arriban al intestino grueso y aportan energía, sustratos metabólicos, nutrientes y son sustratos para la microbiota del hospedero, sin embargo, los prebióticos además de las características anteriores también poseen un efecto bifidogénico, que se lleva a cabo mediante la estimulación selectiva del crecimiento de especies bacterianas de *Lactobacillus* y *Bifidum* de la microbiota del colon (Panisello, 2014; Corzo et al, 2015).

Tabla N°5*Clasificación de los carbohidratos no digeribles.*

Carbohidratos no digeribles	Ejemplos	
Ingredientes clónicos (polisacáridos estructurales de plantas)	Pectinas	
	Hemicelulosas o celulosa	
	Gomas	
	Algunos oligosacáridos derivados	
	Glucooligosacáridos	
	Arabinoooligosacáridos	
	Prebióticos	Fructanos tipo inulina
		Fructooligosacáridos (FOS)
		Galactooligosacáridos (GOS)
		Lactulosa
	Oligosacáridos de la leche humana	

Fuente: Corzo et al, (2015).

Los alimentos considerados como fuentes de prebióticos siempre han existido, desde décadas, se han venido explorando los beneficios de los mismos y conforme avanza el tiempo más efectos positivos se descubre de los mismos como resultados de estudios e investigaciones, por eso es que actualmente se recomienda seguir un patrón de alimentación en la que se incluyen alimentos prebióticos como los que se mencionan en la tabla siguiente.

Tabla N°6*Fuentes naturales de prebióticos*

Fuentes de alimentos	Variedad
Leche y precursores	Materna, calostro y de vaca
Vegetales	Cebolla, ajo, alcachofa, puerro, espárragos, tomate, remolacha y achicoria
Frutas	Banano
Cereales	Cebada, trigo y centeno
Leguminosas	Frijoles, lentejas y soya
Caña de azúcar y derivados	Jugo de caña de azúcar, melazas y bagazo.
Miel de abeja	-
Maíz	-

Fuente: Castañeda & Del Monte (2014).

2.2.6.2. Probióticos

Al igual que los prebióticos, los probióticos poseen efectos incontables en la salud intestinal y general de las personas. Estos son considerados como ingredientes no digeribles presentes en los alimentos que son capaces de proveer la salud del hospedero, aportando beneficios tanto en el crecimiento como también en la actividad de un grupo de bacterias en el intestino (Del Monte & Gillot, 2016).

La World Gastroenterology Organisation (2017) menciona que:

Los probióticos modifican el ecosistema intestinal al interactuar con los mecanismos inmunológicos de la mucosa. Con el objetivo de mejorar el ambiente intestinal, reforzar la barrera intestinal, regular aspectos no beneficiosos de la inflamación y a la regulación positiva de la respuesta inmunitaria a provocaciones antigénicas. Se cree que estos fenómenos median la mayoría de los efectos beneficiosos, como reducir la incidencia y gravedad de la diarrea, lo que constituye la base de uno de los usos más ampliamente reconocidos de los probióticos (p.8).

La inclusión de alimentos fuente de probióticos, realmente aporta a la salud de las personas, ya que se ha asociado a la disminución de la incidencia o gravedad de las infecciones gastrointestinales, además se le atribuye el beneficio de mejorar las defensas del organismo y también las funciones intestinales. Actualmente, se ha puesto en evidencia el papel que juegan los probióticos en la mejora de complicaciones y enfermedades asociadas a desórdenes metabólicos incluyendo la obesidad, la resistencia a la insulina y el padecimiento de diabetes como tal. En la siguiente tabla se muestran las fuentes de probióticos más estudiadas y conocidas por sus beneficios (Sheng et al, 2014).

Tabla N°7*Fuentes naturales de probióticos.*

Fuentes de alimentos	Variedades
Productos lácteos fermentados	Yogur, kéfir, bebidas lácteas y quesos, a los que se ha agregado cultivos vivos y conocidos.
Verduras	kim chi y el chucrut
Productos fermentados de soja	Miso, natto y tempeh
Complementos alimenticios	Comprimidos y suplementos

Fuente: Mahan y Swift (2013); Marí (2013).

2.2.6.3 Simbióticos

La alimentación con simbióticos consiste en consumir alimentos que en su composición incluyan probióticos y prebióticos con capacidad de potenciar los efectos beneficiosos para la salud del intestino, así como también potenciar reducción de glucosa y colesterol, inactivación de carcinógenos y antiinflamatorios. El consumo de estos se ha relacionado con cambios en la composición de la microbiota intestinal, así como potenciales protectores de la mucosa intestinal (Rosas, 2011).

Los simbióticos se definen también como preparaciones farmacéuticas o alimentarias que contienen en su composición una o más especies probióticas y a su vez aquellos ingredientes prebióticos que favorezcan el crecimiento y la actividad de los probióticos, generando un efecto sinérgico. Estos inducen un efecto superior al que se obtiene con la adición de los dos componentes por separado. Dentro de los efectos positivos, sobresale la fuerte integración del

probiótico al ecosistema, se dice que las cepas administradas de probióticos presentan mayores oportunidades para la colonización y supervivencia en el colon del hospedero, al aumentar o prolongar sus efectos beneficiosos como la reducción del pH, crecimiento de bifidobacterias que a su vez potencian la inhibición de microorganismos potencialmente patógenos, por lo que el entorno intestinal se mantiene saludable y promueve el aumento de liberación de ácidos grasos de cadena corta (Mariño et al., 2016).

2.2.7 Alimentos funcionales y nutraceuticos

En el siguiente apartado, se muestra la diferencia entre los alimentos considerados como funcionales y aquellos correspondientes a los nutraceuticos.

2.2.7.1 Alimento funcional

Se le ha atribuido la característica de ser un alimento funcional a cualquier alimento o ingrediente alimentario que sea capaz de proveer algún beneficio adicional a la salud de las personas, siempre y cuando ese beneficio sea extra, es decir, más allá de los nutrientes tradicionales que tiene en su composición (Kaur y Das, 2011).

2.2.7.2 Nutraceuticos

Se consideran nutraceuticos a aquellos componentes naturales de los alimentos que poseen propiedades biológicas activas, beneficiosas para la salud y pueden ser parte de un alimento fresco completo, parte de un alimento procesado o una sustancia fortificada o enriquecida en un alimento e incluso proveerse como suplemento (Restrepo et al., 2017).

Sin embargo, los nutraceuticos deben de cumplir con una serie de criterios para que puedan ser considerados para el consumo los principales son: 1) Ser de origen natural. 2) Ser aislados y purificados por métodos no desnaturalizantes. 3) Aportar efectos beneficiosos para la

salud. 3) Mejorar una o más funciones fisiológicas. 4) Actuar de forma preventiva y/o curativa. 5) Mejorar la calidad de vida y 6) Cumplir todas las normas de desarrollo y validación, siguiendo criterios científicos equiparables a cualquier otro medicamento en cuanto a reproducibilidad, calidad, seguridad y eficacia demostrada en estudios en animales de experimentación y en humanos (Hernández et al, 2015).

Los nutraceuticos tienen diversas formas de clasificarse y puede variar dependiendo del interés o necesidad específica, para explorar su potencial en la nutrición, hay que conocer cuáles son aptos y cuáles no, por ejemplo, hay alguno nutraceuticos como el anticarcinogenico limonina triterpeno que es liposoluble e intensamente amargo, por ende, su uso como ingrediente de un alimento funcional queda limitado. De igual forma, el glucosido derivado de la limonina comparte algo de su actividad anticarcinogenica además es soluble en agua y prácticamente sin sabor, potencializando su uso como ingrediente (Bagchi et al., 2016; Keservani et al., 2010 y Wildman, 2001).

Tabla N°8

Ejemplo de sustancias nutraceuticas agrupadas por fuentes alimentarias

Plantas	Animal	Microbiota
B- glucano	Ácido Linoleico conjugado (CLA)	Saccharomyces boulardii (levadura)
Ácido ascórbico	Ácido Eicosapentaenoico (EPA)	Bifidobacterium bifidum
g-tocotrienol	Ácido Docosahexaenoico (DHA)	B. longum; B infantis
Quercetina	Esfingolípidos	Lactobacillus acidophilus (LC1).
Luteolina	Colina	L. acidophilus (NCFB 1748).
Celulosa	Lecitina	Streptococcus salvarius (subs. Thermophilus).
Luteína	Calcio	
Ácido gálico	Coenzima Q10	

Alcohol perillílico	Selenio
Indol-3-carbonol	Zinc
Pectina	Creatina
Daidzeína	Minerales
Glutación	
Potasio	
Alicina	
d-limoneno	
Genisteína	
Licopeno	
Hemicelulosa	
Lignina	
Capsaicina	
Geraniol	
B-ionona	
B-tocoferol	
B-caroteno	
Selenio	
Zeaxantina	
Minerales	

Fuente: Fuente: Wildman (2007).

2.4 EJE INTESTINO- CEREBRO

El eje constituye la comunicación entre el cerebro y el intestino, en los que se ven involucrados los sistemas autónomo, neuroendocrino e inmunológico, así como metabolitos bacterianos y moléculas neuromoduladoras. Gran cantidad de nervios se encuentran en la mucosa del tracto gastrointestinal, y constituyen el sistema nervioso entérico que regula las funciones intestinales mediante el nervio vago, el cual es el responsable de la transmisión de señales desde el cerebro al tracto gastrointestinal y viceversa (Quigley, 2017).

Se ha descubierto que los alimentos tienen la capacidad de modificar la composición de la microbiota intestinal, si se induce a una disbiosis y se promueve la inflamación esta podría ser participe en el debut de enfermedades metabólicas como la DMT2, al ingresar moléculas

inflamatorias a la circulación sistémica y al llegar al cerebro (Kelly et al, 2015). Por eso es importante conocer que es la microbiota intestinal y sus funciones.

2.5 MICROBIOTA INTESTINAL

El concepto de microbiota intestinal ha ido tomando cada vez más relevancia con el pasar del tiempo y es debido a la importancia que esta tiene en la regulación y homeostasis del organismo. Se le reconoce como el grupo de microorganismos habitantes en la parte distal del tubo digestivo, específicamente en el colón, dicha población se encarga de digerir y asimilar los nutrientes obtenidos a través de la alimentación incluyendo vitaminas, fibras y azúcares (Jandhyala et al, 2015).

Desde los años 60, se expone la relevancia de la microbiota y se le atribuye la interpretación de “órgano metabólico” esto debido a las interacciones a las que se ven sometidos los microorganismos que la constituyen con los sustratos digestivos y el sistema inmune; lo que permite conocer la importancia de esta para entender mejor la fisiología propia del intestino (Castañeda, 2014).

Tabla N°9*Funciones de la microbiota intestinal.*

Fases de la microbiota	Funciones
Metabolismo y nutrición	Se encarga de la fermentación de residuos no digestivos de la dieta y moco intestinal. Aporte energía, producción ácidos grasos cadena corta al igual que la producción de vitaminas (K y ácido fólico) y absorción de iones.
Trófica	Control de la proliferación celular epitelial y su diferenciación.
Protección	Efecto de barrera: funciona como protección contra los antígenos y microorganismos patógenos

Fuentes: Castañeda (2014).

2.5.1 Composición de la microbiota intestinal

La comunidad bacteriana presente en el tracto gastrointestinal humano se caracteriza por ser abundante y diversa, reúne más de 100 billones de microorganismos y se dice que sobrepasa la cantidad de células presentes en el humano (Rinninella et al., 2019). Con forme se avanza a través del tracto gastrointestinal, la densidad bacteriana va aumentando en su recorrido y al igual que aumenta en cantidad también varía su composición.

Las bacterias aeróbicas típicas del intestino delgado se encuentran en el íleon distal que se considera además zona de transición entre las mencionadas y las anaeróbicas, típicas del colon (Daza et al., 2016).

Es importante destacar la presencia de cuatro phylum (divisiones) como componentes esenciales de la microbiota intestinal: Firmicutes (gram positivos), Bacteroidetes (gram negativo), *Actinobacterias* (gram positivo) y *Protobacterias* (gram negativo). Los hongos y

Archaea pueden ser también residentes, su población es de 1% del total (Stecher y Hardt, 2008). La microbiota presenta un predominio mucho mayor de Firmicutes y Bacteroidetes, y menor proporción de hongos como el candidas (*Saccharomyces*, *Aspergillus* y *Penicillium*), y también las archae bacterias, proporciones que pueden diferir en presencia de ciertas enfermedades (Rijilic & De Vos, 2013; Icaza, 2013).

Las archae bacterias son responsables del metabolismo fermentativo y la producción de metano. Dichas proteobacterias, son considerados como patógenos y precursores de ciertos padecimientos, la colitis ulcerosa; la *E. coli* se asocia con muchos casos de sepsis; los *acteroides*, como causa de abscesos; los enterococos, de endocarditis bacteriana; y los *clostridium histolyticum*, causantes de la gangrena gaseosa (Khanna & Tosh, 2014).

2.5.2. Microbiota intestinal en la alimentación

En el proceso alimentación y digestión, la microbiota se encarga de obtener energía especialmente de aquellos componentes de la alimentación que no se digieren en las secciones previas de tracto gastrointestinal; es decir, polisacáridos obtenidos de la dieta como el almidón resistente, fibras dietéticas entre otros componentes. La importancia de dicho proceso metabólico, conduce a la producción de grasos de cadena corta (AGCC), vitaminas (p. ej., vitamina K, vitamina B12, ácido fólico) y aminoácidos esenciales (Gerritsen et al., 2011).

La calidad de los macronutrientes presentes en el patrón de alimentación de las personas es sumamente importante, ya que los microorganismos presentes en la microbiota intestinal pueden modificarse en cantidad y calidad gracias a ello, por lo tanto, la composición de la misma puede sufrir cambios positivos o negativos si no se gestiona bien lo que se consume.

Se ha encontrado que los productos finales del metabolismo de ciertos macronutrientes tienen un efecto fisiológico importante en la salud del huésped, especialmente se han estudiado los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) destacándose especialmente el acetato, propionato y butirato, obtenidos de la degradación de carbohidratos y proteínas (Macfarlane y Macfarlane, 2012). Por ende, es muy importante conocer cuales microorganismos intestinales son los responsables de su producción.

Tabla N°10

Ácidos grasos de cadena corta y población microbiana encargada de producirlos.

Acetato	Propionato	Butirato
Bacteroides	Bacteroides	Roseburia
Bifidobacterias	Propionibacterias	Faecalibacteria
Eubacteria	Veillonella	Clostridia
Lactobacilli	Clostridia	Eubacteria
Clostridia	Prevotella	Fusobacteria
Ruminococci	Porphyromonas	Peptostreptococci
Peptostreptococci	Megasphaera	Butyrivibrio
Propionibacteria		Peptococci
Veillonella		
Fusobacteria		
Butyrivibrio		
Peptococci		
Streptococci		
Enterobacteria		
Atopobium		
Enterococci		

Fuente: Macfarlane y Macfarlane, (2012).

Estos tres principales AGCC desempeñan funciones muy diferentes pero importantes en el cuerpo humano. Se considera al butirato como el más importante para la salud, esto debido a que corresponde a la fuente de energía indispensable para los colonocitos humanos, además se le ha asociado con la capacidad de inducir la apoptosis de las células de cancerosas del colon y con la regulación de la expresión génica inhibiendo las histonas desacetilasas (Steliou et al., 2012).

De igual forma se le relaciona con efectos beneficiosos sobre la regulación de la glucosa y la energía gracias a la activación de la gluconeogénesis intestinal, mediada por un mecanismo dependiente de cAMP. El propionato, también es fuente de energía y promueve la homeostasis de la misma al disminuir la producción de glucosa hepática, al transformarse en glucosa por medio del gluconeogénesis intestinal (De Vander et al., 2014).

Por otra parte, el acetato corresponde al AGCC más abundante y gracias a su propiedad de cofactor metabólico crea el ambiente necesario para el crecimiento de otras bacterias tales como *Faecalibacterium prausnitzii* que no crecerá en cultivo puro en ausencia de acetato. Además, este AGCC, se transporta a los tejidos periféricos y se utiliza en el metabolismo del colesterol y la lipogénesis, esto, además, se asocia con la regulación central del apetito, según indican estudios recientes en ratones específicamente (Frost et al., 2014).

Es importante destacar que el consumo de suero lácteo y extracto proteínico de guisantes verdes (*Pisum sativum*) incrementa a las bacterias comensales *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, y adicionalmente el suero lácteo disminuye a las bacterias patógenas *Bacteroides fragilis* y *Clostridium perfringens* (Świątecka et al., 2011; Singh et al., 2017). Por el contrario, anaerobios como *Alistipes*, *Bilophila wadsworthia* y *Bacteroides* se incrementan con el consumo de dietas

basadas en animales; *Alistipes putredinis* y *Bacteroides spp.* son microorganismos putrefactivos (David et al., 2014).

Según lo anteriormente mencionado el cuidar la alimentación no solo propicia un equilibrio en el peso, va más allá de ese equilibrio, se trata de poder contribuir a la salud con el aporte de nutrientes de calidad que propicien un buen estado metabólico y por ende de salud en general (Etxeberria et al., 2016).

2.5.3. Microbiota intestinal y DMT2

La diabetes mellitus tipo 2, es un padecimiento muy frecuente en la actualidad. La incidencia aumenta constantemente y se prevé que a nivel mundial esta supere los 500 millones en el 2030 (Tancredi et al., 2015).

Se ha visto que existen diversos factores capaces de modular positivamente o de forma negativa los marcadores que esta engloba. La alimentación por su parte es un ejemplo claro. Dicha variable mantiene una estrecha relación con la composición de la microbiota intestinal, el aporte de la dieta (macronutrientes, micronutrientes, prebióticos y probióticos) e incluso aquellos considerados contaminantes, pueden modificar a su vez la composición de la misma (Wang et al., 2015; Danneskiold-Samsøe et al., 2019). Lo anterior se relaciona con afectación de la funcionalidad y en casos negativos ocurrir disbiosis intestinal (Rolig et al., 2017).

La disbiosis puede manifestarse a raíz del aumento de las bacterias causantes de enfermedades (bacterias patógenas), la disminución de especies bacterianas consideradas como beneficiosas para la salud y en general la reducción de la diversidad de especies bacterianas. Los problemas de salud son innumerables y principalmente se conoce que este estado propicia

la aparición de diabetes mellitus, obesidad, cáncer, trastornos del espectro autista, enfermedad inflamatoria intestinal entre otras (Nishijima et al, 2016).

Según datos obtenidos en estudios con población diabética y población no diabética, muestran que en comparación el primer grupo presenta un descenso de las bacterias productoras de butirato como *Roseburia intestinalis* y *F. prausnitzii*; un aumento de *Lactobacillus gasseri* (*L. gasseri*), *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) y ciertos *Clostridium*, y una mayor proporción de *Proteobacterias* y un incremento de la expresión de genes de la microbiota envueltos en el estrés oxidativo y la inflamación (Palau et al, 2015; Tilg & Moschen, 2014).

Tabla N°11

Especies bacterianas relacionadas con la aparición de la resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

	Aumentado en DM2	Descendido en DM
<i>Filo bacteriano</i>		
<i>Firmicutes</i>	X	
<i>Bacteroidetes</i>		X
<i>Especie bacteriana</i>		
<i>Roseburia</i>		X
<i>Eubacterium halii</i>		X
<i>Faecalibacterium prauznitzii</i>		X
<i>Lactobacillus gasseri</i>	X	
<i>Streptococcus mutans</i>	X	

Fuente: Palau et al, (2015) y Tilg & Moschen, (2014).

La diabetes tipo 2 se asocia a un estado proinflamatorio, puede ser una causa o una consecuencia de la misma en la que se incrementa la producción de citocinas como IL-6, IL-1 o factor de necrosis tumoral- α , esto da como resultado incapacidad de interacción de la insulina con su receptor contribuyendo a la aparición de diabetes (Serino et al., 2013).

Experimentos animales han demostrado que cambios en la microbiota son capaces de cambiar el grado de inflamación del tejido adiposo. Y hace énfasis en un componente de la pared celular de las bacterias gramnegativas, el lipopolisacáridos (LPS). Se ha observado que se produce un incremento en los niveles de LPS circulantes en sujetos que tienen una ingesta de grasa aumentada (Creely et al., 2007).

Es decir que, si ocurre disbiosis intestinal y se ve interrumpido el equilibrio de la composición de la microbiota intestinal, se puede generar un aumento de las bacterias gramnegativas o un cambio en la permeabilidad intestinal y esto propicia que los LPS se incrementen en suero este aumento, se relaciona de forma directa con el grado de resistencia a la insulina (Pussinen et al., 2011).

2.6 DIABETES DMT2

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2), es una enfermedad crónica multifactorial, caracterizada por provocar discapacidad en las personas y además por la incidencia de muerte de un gran porcentaje de la población a nivel mundial (Asociación Americana de Diabetes, 2012).

La DMT2 tiene una asociación muy fuerte con las complicaciones microvasculares y macrovasculares a largo plazo. La obesidad, inactividad física, presión arterial elevada, niveles alterados de lípidos en sangre y una tendencia elevada a desarrollar trombosis indican un mayor riesgo cardiovascular lo que supone una reducción de la calidad y la esperanza de vida (Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención, 2020).

2.6.1. Fisiopatología de la Diabetes Mellitus Tipo 2

En la DM2 es posible observar tres fases bien definidas en primer lugar, la aparición de un estado de resistencia periférica a la insulina, que puede estar asociada a valores de normoglicemia, en segundo lugar una fase asociada a una IR más marcada a nivel de tejidos periféricos es decir de músculo y tejido adiposo, donde existe una sobreproducción de insulina que no alcanza a controlar el equilibrio de la glucosa produciéndose una hiper-glicemia postprandial y por último una fase asociada a una declinación en el funcionamiento de las células beta pancreáticas, donde disminuye la síntesis de la hormona (los eventos asociados están en plena discusión, uno de ellos es apoptosis por gluco y/o lipotoxicidad) apareciendo la hiperglicemia en ayuno, fenómeno que se traduce como la totalidad del fenotipo DM2 (Pérez, 2009).

2.6.2. Etiología

La resistencia a la insulina es una condición presente en la DMT2, también se le conoce como una respuesta disminuida a la insulina. Generalmente lo que ocurre es que el organismo desarrolla una incapacidad para utilizar la insulina de forma eficaz, sumado a esto que también suele darse una producción disminuida por parte del páncreas, provocando que la glucosa no

pueda ser distribuida a las células y tejidos de forma correcta, provocando un aumento realmente significativo de glucosa en la sangre y ocasionando la DMT2 (Brutsaert, 2020).

Cuando el incremento de glucosa en sangre se produce de manera sostenida, se promueven episodios de descompensación y complicaciones, aunque originalmente la diabetes es una enfermedad endocrina, las manifestaciones que desencadena son de tipo metabólicas. Como todo padecimiento posee síntomas característicos los cuales son polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida de peso sin causa aparente, generalmente pueden tardar varios años en aparecer o en reconocerse (Moreno y Limón, 2009).

El exceso de glucosa a largo plazo, puede significar el deterioro del organismo y a raíz de ello se pueden presentar una o varias de sus numerosas complicaciones. La Asociación Latinoamericana de Diabetes (2019) menciona que se puede utilizar cualquiera de los siguientes criterios para diagnosticar la DMT2.

En primer lugar, se toma en cuenta la presencia de síntomas de diabetes más una prueba bioquímica en la que la medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 200 mg/dL (11.1 mmol/l), a cualquier hora del día. En segundo lugar, se diagnostica si la prueba de sangre realizada en ayunas expone una medida de glicemia igual o mayor a 126 mg/dL (7 mmol/l). En tercer lugar, se toma en cuenta valores de glucemia iguales o mayores a 200 mg/dL (11.1mmol/l) tras haber transcurrido dos horas después de la ingestión de una carga de 75g de glucosa durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). Por último, una A1c mayor o igual a 6.5%, se considera como indicador infalible para el diagnóstico final (p.11).

2.6.3. Alimentación con determinante social en la diabetes tipo 2

Conforme avanza el tiempo, se han experimentado grandes cambios tanto a nivel social como también a nivel económico, y estos se relacionan con la modificación de la morbilidad y mortalidad de los países de todos los ingresos e indican que ahora afrontan el aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas como la diabetes mellitus tipo 2 (Federación Internacional de Diabetes, 2020).

La alimentación constituye un determinante importante de la salud, conforme avanza el tiempo más se relaciona con la carga de morbimortalidad que afectan a los diversos países, la alimentación de igual forma guarda relación con demás condiciones como estilos de vida no saludables, dentro de los cuales se destaca la presencia de sedentarismo, alcoholismo, tabaquismo entre otros (Organización Mundial de la Salud, 2019).

Si bien es cierto, los patrones alimentarios de la población están relacionados con los ingresos, no necesariamente son indicadores de una alimentación adecuada. Actualmente, la industria alimentaria se ha convertido en una condicionante importante en la producción, comercialización y publicidad de los alimentos y bebidas, lo que ha hecho que las personas se inclinen por la adquisición de productos cada vez menos naturales, esto ha dado como consecuencia modificaciones en los hábitos de alimentación, caracterizados por sobre ingestión de alimentos y bebidas industrializados de alta densidad energética (Hill et al., 2013).

Es importante destacar que actualmente los estilos de vida de las personas siguen un patrón colectivo, es decir, más allá del propio juicio, sus decisiones se ven influenciadas por el medio en el que se desenvuelven y el comportamiento social, el cual muchas veces no es beneficioso para quien lo adopta (Alarcon et al, 2019).

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

3.1 ENFOQUE DE LA INVESTIGACIÓN

El enfoque de esta investigación es de tipo cualitativa, ya que se lleva a cabo mediante los lineamientos de la metodología PRISMA, para ser una revisión sistemática; en la cual se contemplan artículos científicos, estudios aleatorizados y controladas, metanálisis y demás bibliografía complementaria al tema.

Hernández Sampieri et al., (2014) menciona que el enfoque cualitativo utiliza la recolección y análisis de los datos para afinar las preguntas de investigación o revelar nuevas interrogantes en el proceso de interpretación (p.7). En esta investigación, se pretende a partir de dichos resultados, recolectar, interpretar y establecer un análisis sobre el nivel de asociación entre los efectos de la calidad de la alimentación, los cambios en la microbiota intestinal y la Diabetes Mellitus tipo 2, sin necesidad de cuantificar datos sobre la información obtenida.

3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN

Dicha investigación es de tipo correlacional, estas tienen como propósito, conocer y evaluar con la mayor exactitud que sea posible, el grado de vinculación entre dos o más variables, conceptos, o categorías en cualquier contexto (Hernández Sampieri et al., 2014). En este caso, se evalúan los efectos de la calidad de la alimentación sobre la composición de la microbiota intestinal y la Diabetes Mellitus tipo 2.

3.3 UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE INVESTIGACIÓN

Esta sección se compone de varios puntos que permite elegir los artículos seleccionados que involucran las variables de interés y permite la recolección, análisis y discusión de los mismos, para llevar a cabo la revisión sistemática.

Área de estudio

No se limita a un área geográfica específica. Los estudios pueden provenir de diferentes países y zonas geográficas siempre y cuando se cumpla con la presencia de las variables elegidas; Calidad de la alimentación, composición de la microbiota intestinal y la covariable diabetes mellitus tipo 2.

3.3.1 Fuentes de información primaria y secundaria

La extracción de la información se lleva a cabo de fuentes de primera mano como artículos y publicaciones originales, libros, tesis relacionadas al tema en estudio entre otras. De igual forma, se contemplan fuentes de segunda mano de paginas oficiales como la FAO, OMS, INEC, INCIENSA entre otros con información valiosa para la investigación; lo anterior con el fin de obtener la información de los principales resultados de la revisión sistemática y a la vez para sustentar marco teórico, metodología y discusión en conjunto con fuentes secundarias tales como sitios webs, libros, informes de instituciones entre otros necesarios para sustentar lo anterior más los antecedentes de la investigación.

3.3.2 Población

La población está conformada en este caso, por todos aquellos estudios que permitan fundamentar la relación entre los efectos de la calidad de la alimentación, composición de la microbiota intestinal y diabetes mellitus tipo 2. En este caso, se seleccionan 173 estudios para la investigación y aproximadamente 333.164 sujetos.

3.3.3 Muestra

En dicha revisión sistemática la muestra está conformada por todos aquellos estudios que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, así como con los filtros de tamizaje para ser

recolectados, analizados y discutidos. En este caso, se obtienen 11 artículos y 947 sujetos para llevar a cabo la investigación.

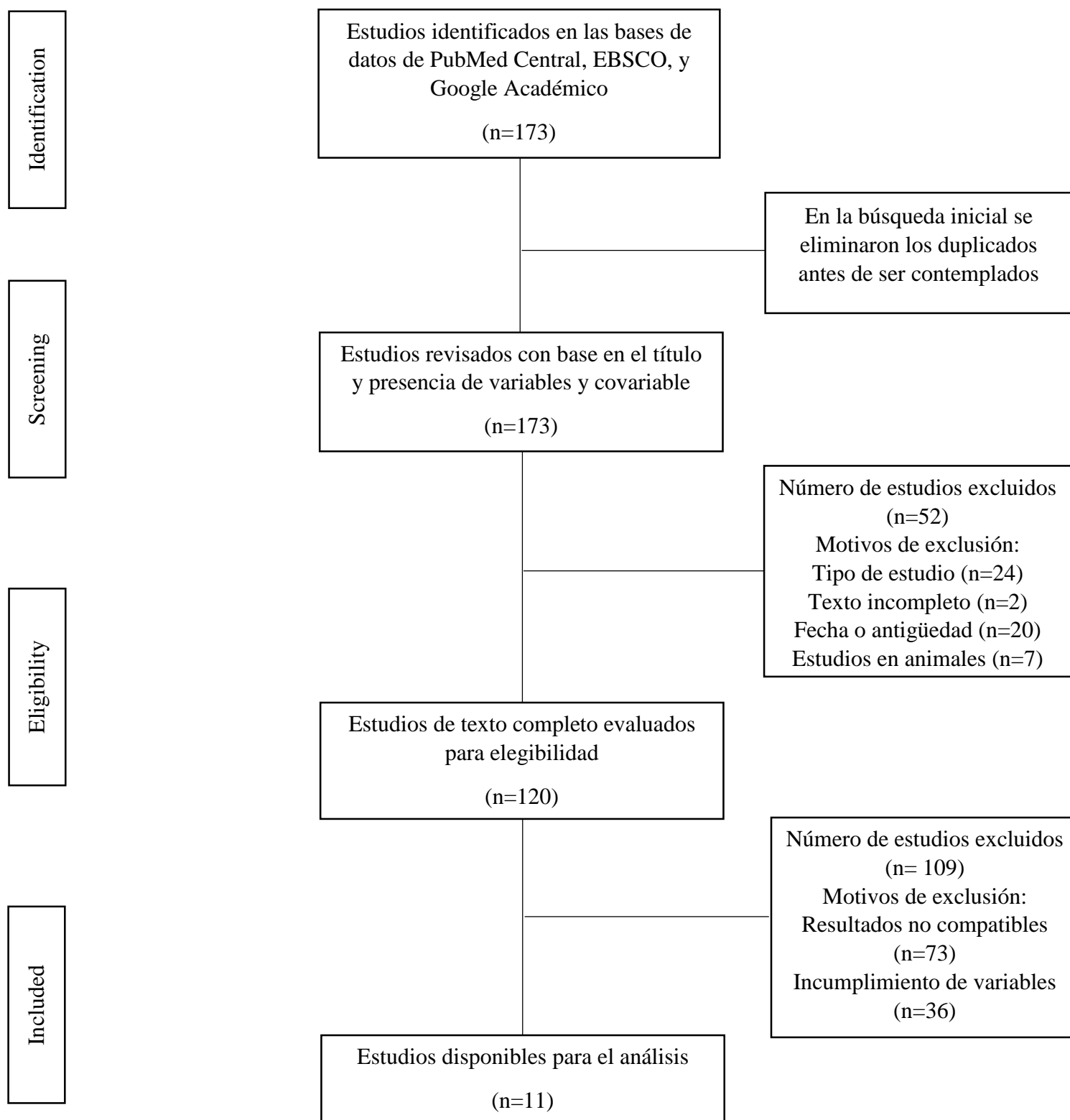


Figura 1. Diagrama de flujo de la revisión sistemática, metodología prisma.

Fuente: Elaboración propia (2021).

3.3.4 Criterios de inclusión y exclusión

En la siguiente tabla se muestran los criterios de inclusión y exclusión bajo los cuales se eligen los artículos que forman parte de la muestra.

Tabla N° 12

Criterios de inclusión y exclusión para la selección de la muestra.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Estudios realizados con seres humanos de cualquier edad que cumpla con alguna de las variables.	Estudios en animales
Estudios controlados aleatorizados, revisiones sistemáticas y metanálisis sobre las variables de: calidad de alimentación, composición de la microbiota intestinal y la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2).	Estudios de casos
Artículos sobre la influencia de la calidad de la alimentación que cumplan con las características del instrumento diseñado	Reportes de casos
Artículos que relacionen tipos de alimentación con microbiota o con DMT2.	Estudios con antigüedad menor a 5 años
Artículos sobre la relación entre la composición de la microbiota intestinal y la DMT2	Texto incompleto

No se aplicaron restricciones en términos

de idioma de los artículos.

Fuente: Elaboración propia (2021).

3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

En este apartado, se muestra el proceso para la elaboración de los instrumentos con los cuales se clasifican los artículos para ser seleccionados como muestra para la investigación.

3.4.1 Guía base para la elaboración de los instrumentos

Para que los artículos puedan ser seleccionados como muestra para dicha revisión sistemática, deben de cumplir con la variable de calidad de la alimentación y composición de la microbiota intestinal. Para la primera variable, se decide elaborar una guía para la elección de estudios basada en indicadores de calidad de la alimentación (Apéndice N°2) con las siguientes características:

1. Dicha variable se hace presente si el artículo cumple con al menos 1 de los indicadores de calidad basados en las guías alimentarias americanas 2015- 2020.
2. Dicho instrumento de elaboración propia se fundamenta en la metodología del Índice de calidad de la alimentación (HEI), con modificaciones para aplicarlo a la investigación realizada.
3. El puntaje para cada artículo se asigna según el apego de cada estudio a los mismos y se puntúa con base en una escala donde 20 hace referencia a la puntuación más baja y 100 a la puntuación más alta, dependiendo del criterio.

Para la segunda variable, se elabora también una guía para la elección de estudios basada en la composición de la microbiota intestinal (Apéndice N°3) con las siguientes características:

1. Dicha variable se hace presente si el artículo cumple con al menos 1 de los criterios basados en la literatura y que hacen referencia a composición de la microbiota intestinal.
2. Dicho instrumento de elaboración propia se fundamenta principalmente en la literatura científica considerada de calidad y que fue previamente revisada.
3. El puntaje para cada artículo se asigna según el apego de cada estudio a los mismos y se puntúa con base en una escala donde 20 hace referencia a la puntuación más baja y 100 a la puntuación más alta, dependiendo del criterio.

3.4.2 Instrumentos para la recolección de datos

Posteriormente a la elaboración de las guías se procede a elaborar los instrumentos de extracción de datos para cada variable (Apéndice N° 4 y 5), tomando en cuenta los indicadores de calidad propuestos en la primera guía y los criterios de composición de la microbiota intestinal de la segunda guía.

Para el tamizaje final se elabora otro instrumento (Apéndice N°6) que se utiliza como último recurso para considerar adecuado un artículo como muestra, una vez que se haya comprobado con los instrumentos anteriores la presencia de alguna de las dos variables o la covariable de DM2. Los criterios que implica el instrumento son los siguientes; Título, Autor y año, población, presencia de la covariable DM2, aplica calidad de alimentación (según instrumento), aplica con composición de la MI (según instrumento), cumple con al menos 2 variables o con 1 variable y la covariable de DM2 y los resultados principales.

3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El diseño de la investigación es no experimental y de tipo transversal, el reclutamiento de los datos utilizados para el análisis se lleva a cabo durante los meses de enero y noviembre del 2021. Aplicando los criterios de inclusión y exclusión en la búsqueda de literatura principalmente en bases de datos como PubMed, Cochrane, Lilacs, Oxford, EBSCO de la Universidad Hispanoamericana, y como complemento, webs especializadas en la búsqueda de artículos científicos como google académico. Utilizando los términos MESH para facilitar la búsqueda y que sea realmente minuciosa con la información que se desea que aporte.

3.5.1 Términos MESH, descriptores y palabras claves

Tabla N° 13

Términos, descriptores y palabras claves utilizados en la revisión sistemática de literatura

Terminología en español	Terminología en inglés
Calidad de la alimentación y diabetes mellitus tipo 2	Diet quality and type 2 diabetes mellitus
Composición de la microbiota intestinal y diabetes mellitus tipo	Composition of the intestinal microbiota and type diabetes mellitus
Calidad de la alimentación y composición de la microbiota intestinal	Food quality and composition of the intestinal microbiota
Microbiota y diabetes mellitus tipo 2	Microbiota and type 2 diabetes mellitus
Microbiota intestinal, prebióticos y diabetes mellitus 2	Gut microbiota, prebiotics and diabetes mellitus 2
Microbiota intestinal, probióticos y diabetes mellitus 2	Gut microbiota, probiotics and diabetes mellitus 2
Microbiota intestinal, simbióticos y diabetes mellitus 2	Gut microbiota, symbiotics and diabetes mellitus 2

Calidad de la alimentación y translocación bacteriana	Food quality and bacterial translocation
Mutualismo y salud de la microbiota intestinal	Mutualism and the health of the gut microbiota
Bacterias intestinales y diabetes mellitus 2	Intestinal bacteria and diabetes mellitus 2
Ácidos grasos de cadena corta y microbiota intestinal	Short chain fatty acids and gut microbiota
Bacterias aerobias y anaerobias	Aerobic and anaerobic bacteria
Disbiosis intestinal y microbiota	Gut dysbiosis and microbiota
Diabetes tipo 2 y consumo de simbióticos	Type 2 diabetes and use of symbiotics
Alimentos nutracéuticos y microbiota intestinal	Nutraceutical foods and gut microbiota
Alimentos funcionales y su rol en la diabetes mellitus tipo 2	Functional foods and their role in type 2 diabetes mellitus
Dieta DASH y microbiota intestinal	DASH diet and gut microbiota
Dieta Mediterránea y diabetes mellitus tipo 2	Mediterranean diet and type 2 diabetes mellitus
Dieta baja en carbohidratos, control glicémico y microbiota intestinal	Low carbohydrate diet, glycemic control and intestinal microbiota
Grupos de alimentos y microbiota intestinal	Food groups and gut microbiota
Dietas vegetarianas y microbiota intestinal	Vegetarian diets and the gut microbiota
Dietas veganas y microbiota intestinal	Vegan diets and gut microbiota
Restricción calórica, control glicémico y microbiota intestinal	Caloric restriction, glycemic control and intestinal microbiota

Fuente: Elaboración propia, 2021.

3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Tabla N° 14.

Operacionalización de las variables

Objetivo específico	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicadores	Instrumento
Describir las principales características sociodemográficas de la población de estudio, a través de la búsqueda de literatura científica actualizada.	Características sociodemográficas	Son el conjunto de características biológicas, socioeconómicas y culturales que están presentes en la población en estudio.	Características que se extraen de los sujetos en los estudios seleccionados como muestra para la investigación.	Edad	Años	Base de datos de Excel
				Género	Femenino	
					Masculino	
				Estado civil	Soltero	
					Casado	
					Divorciado	
					Viudos	
				Escolaridad	Ninguna	
					Primaria incompleta	
					Primaria completa	
Secundaria incompleta						
Secundaria completa						
Técnico						
Universidad incompleta						
Universidad completa.						

Identificar la influencia de la calidad de la alimentación sobre la composición de la microbiota intestinal en la diabetes mellitus tipo 2, mediante artículos científicos de calidad.	Calidad de la alimentación	Conjunto de cualidades que hacen aceptables los alimentos. Estas cualidades incluye las características sensoriales, así como las higiénicas-microbiológicas y las químicas/nutricionales	Parámetros bajo los cuales se clasifica a los alimentos para establecer si es capaz de aportar beneficios tras su consumo o el efecto contrario, evidenciados según la literatura.	Indicadores de calidad de la alimentación	Dietas cualitativas. Dietas cuantitativas. Variedad de grupos de alimentos. Alimentos prebióticos, probióticos, simbióticos. Suplementos. Dietas ricas en carbohidratos no digeribles Nutracéuticos y alimentos funcionales. Alimentación basada en proteína vegetal o animal.	Instrumento validado para calidad de alimentación
Determinar los principales cambios en la composición de la microbiota intestinal, según la calidad de la alimentación en la diabetes mellitus tipo 2, mediante una	Composición de la microbiota intestinal	Conjunto de microorganismos presentes en el TGI caracterizado por ser abundante, diverso y reunir más de 100 billones bacterias cuya densidad y composición va	Conjunto de microorganismos capaces de influir en la salud general de las personas de forma positiva o negativa evidenciados	Indicadores de composición de la microbiota	Modificaciones a nivel de Filo bacteriano y género bacteriano Prevalencia de diversos grupos de bacterias en las partes del TGI	Instrumento validado para artículos de composición de microbiota.

revisión de literatura científica.		aumentando y modificándose en su recorrido	según la literatura.		Influencia de algún alimento, tipo de alimentación o indicador de la calidad de la alimentación sobre la composición de la MI. Formación de butirato o la presencia de bacterias aerobias o anaerobias.	
Analizar el efecto de la calidad de la alimentación y la influencia de la composición de la microbiota intestinal en la diabetes mellitus tipo 2 y sus principales marcadores inflamatorios, según literatura científica de calidad.	Efecto de la calidad de la alimentación	Constituye el resultado que causa la calidad de la alimentación sobre la variable y covariable en estudio y las manifestaciones puntuales de las mismas.	Resultado que se consigue como consecuencia del estudio de implementar la calidad de la alimentación (causa) pueden ser establecidas de forma cualitativa y cuantitativa, se obtiene gracias a los aportes de la literatura en la materia específica.	Indicadores de alteración	Aumento o disminución de marcadores inflamatorios asociados a la DMT2 (IL-6, LPS, iAUC, TAG, PCR, Hb1Ac, PCR entre otros) Modificaciones en los componentes inflamatorios de la MI Aumento o disminución de la producción de AGCC	Base de datos de Excel

Fuente: Elaboración propia (2021).

3.7 PLAN PILOTO (VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS)

Se lleva a cabo la elaboración de un plan piloto, en el cual se utiliza una muestra de 10 artículos científicos extraídos principalmente de la base de datos de PubMed y EBSCO (Anexo N°1). Se obtiene que cuatro de ellos corresponden a estudios clínicos controlados, tres estudios clínicos controlados aleatorizados (ECA) y tres revisiones sistemáticas. De los anteriores, nueve estudios resultan ser elegibles de acuerdo a los criterios y solo uno no, debido a que no cumplen con la presencia de las 2 variables o con 1 variable y la covariable de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).

El principal problema encontrado es que, en algunos de los estudios se menciona que aún se necesitan más investigaciones para poder establecer relaciones más certeras entre las variables estudiadas, sin embargo, eso no es problema de ninguno de los tres instrumentos elaborados para la recolección de datos. Con respecto a estos últimos se considera que cada uno de los lineamientos que se incluyen en cada uno de los instrumentos refleja realmente lo que se desea conocer de los artículos para su posterior análisis.

Por otra parte, en el instrumento de tamizaje final se decide agregar una nueva columna en la que se especifique el tipo de estudio al que corresponde cada uno de los artículos seleccionados para verificar que realmente se incluya información que aporte valor a la investigación y además que cumpla con los criterios de selección establecidos previamente. Además, en la columna 2 se agrega el idioma de origen del estudio.

3.8 REVISIÓN SISTEMÁTICA

Se lleva a cabo una revisión sistemática de literatura científica bajo los lineamientos de la metodología PRISMA. Dicha metodología PRISMA (*Elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis*), se diseñó en el año 2009 y se actualizó en el año 2020 y tiene como propósito, ser una herramienta que permita la estandarización de la información presentada en las revisiones sistemáticas y meta-análisis, siempre bajo el respaldo de la evidencia científica, promoviendo a su vez, la transparencia en las investigaciones (Yepes, Urrútia, Romero & Fernández, 2021).

Para efectos de dicha revisión, se realiza como primer paso la debida justificación del porqué de la elección del tema, seguido de la redacción de la pregunta de investigación con las debidas variables a utilizar, como base para el establecimiento de los objetivos y el desarrollo de los mismos a lo largo de la investigación.

La búsqueda de los artículos se realiza en distintas bases de datos, siguiendo el proceso que se muestra en la Figura N°1. La escogencia de los estudios se ejecuta tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión mencionados en la Tabla N° 12, así como el cumplimiento de los criterios impuestos en los instrumentos de tamizaje para cada variable (apéndice N° 2 y 3), la viabilidad y compatibilidad de los resultados.

En el proceso de búsqueda y recolección de datos, los artículos tienen que presentar estrictamente, al menos 2 de las variables (calidad de la alimentación, microbiota intestinal) o una variable y la covariable de diabetes mellitus tipo 2, para ser valorado como muestra. Sin embargo, no se aplican restricciones en artículos pertenecientes a diversos campos de las

ciencias de la salud, siempre y cuando cumplan con la condición anterior respecto a las variables.

Además, para una búsqueda más detallada se emplean palabras clave y diversos términos MESH (tabla n°13). En la revisión se aplica la restricción por tipo de estudio y se excluyen principalmente los estudios de casos y aquellos realizados en animales, además, se les da prioridad a los estudios publicados entre los años 2016 y 2021 y algunos con mayor antigüedad si la información es sumamente esencial, con el fin de encontrar literatura actualizada y de calidad en cada área de estudio.

Para la selección de los estudios, cada uno debe de pasar por el primer tamizaje, y posterior a ello enlistarse en una matriz para ser leído, tomando en cuenta el título del artículo y el resumen del mismo. Posterior a esto, pasar por el filtro de variable y si aplica se utiliza como artículo para análisis.

Al final se obtienen 173 estudios que cumplen con los primeros tamizajes, de los cuales se obtiene como muestra final 11 estudios disponibles para el análisis. Estos últimos artículos, cumplen realmente con la presencia de las dos variables (Calidad de la alimentación y composición de la microbiota intestinal) y la covariable de Diabetes Mellitus tipo 2.

Los resultados elegidos por palabra clave en cada base de datos se muestran en la Tabla N°15 y los resultados incluidos por palabra clave y base de datos se presentan en la Tabla N° 16. De igual forma, se presenta la Figura N° 2, que expone el detalle de la búsqueda según las palabras claves y los resultados para cada base de datos.

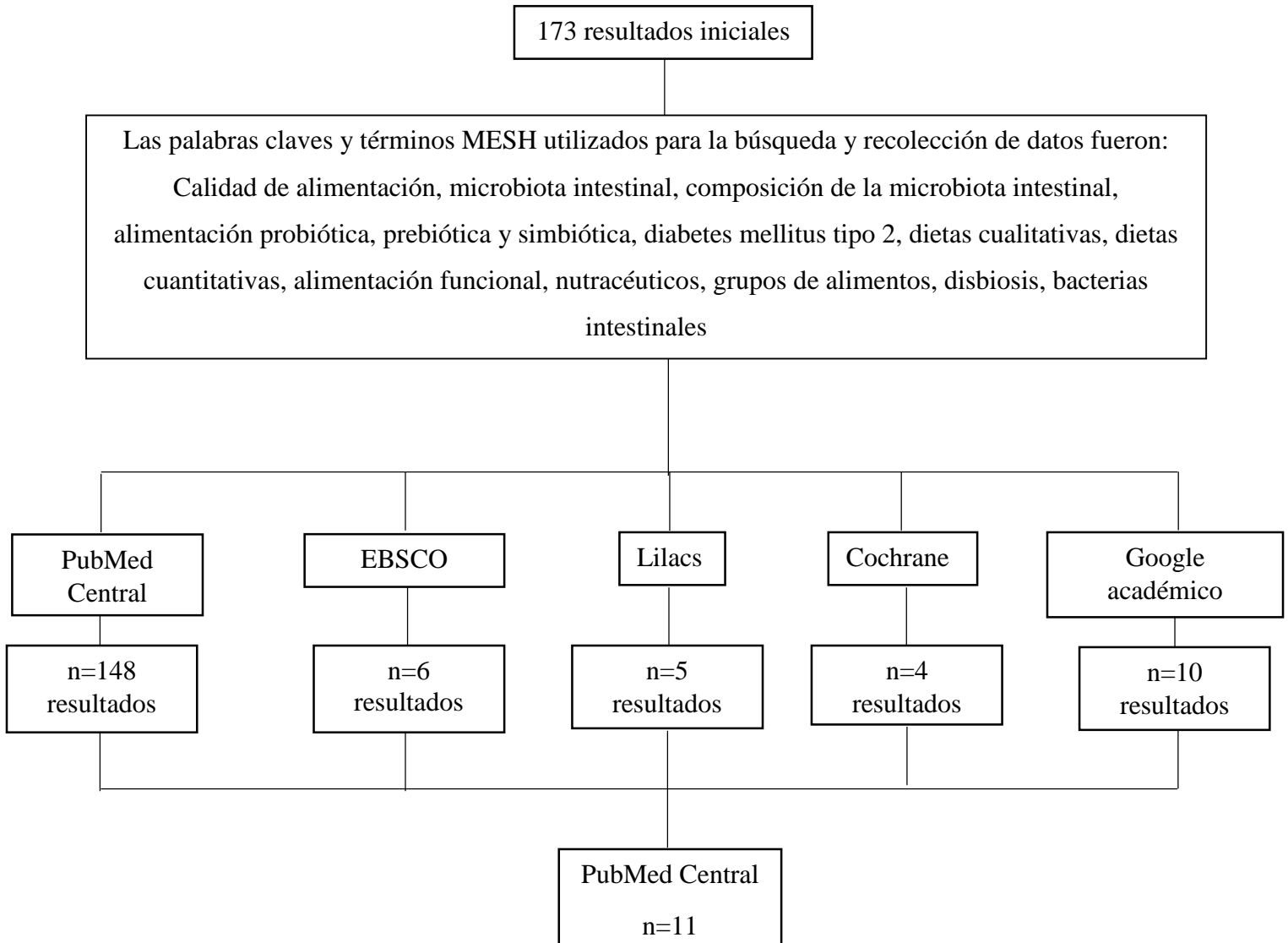


Figura N° 2. Resultados de la búsqueda bibliográfica por base de datos

Fuente: Elaboración propia, 2021

Tabla 15.

Resultados de la búsqueda bibliográfica por palabra clave en cada base de datos.

Palabras clave o terminología	Bases de datos y cantidad de resultados obtenidos				
	PubMED Central	EBSCO	Lilacs	Cochrane	Google académico
Calidad de la alimentación, composición de la MI y DMT2	11				
Dieta cuantitativa y microbiota intestinal	9	3	1		
Dietas cuantitativas y DMT2	13	1			
Dieta cualitativa y DMT2	9				1
Dieta cualitativa y microbiota intestinal	4				
Prebióticos, probióticos, simbióticos y microbiota intestinal	10		3	1	1
Prebióticos, probióticos, simbióticos y DMT2	8				
Alimentación funcional y microbiota intestinal	7				

Grupos de alimentos y DMT2	29			1	2
Composición de la microbiota intestinal y calidad de la alimentación	13	2			2
Composición de la microbiota intestinal y DMT2	12				4
Suplementación y DMT2	1			1	
Suplementación y microbiota intestinal	3		1	1	
Microbiota intestinal y composición	19				
Total de artículos por base de datos	148	6	5	4	10

Fuente: Elaboración propia, 2021

Tabla 16.

Resultados finales de estudios incluidos en la revisión sistemática por base de datos y palabra clave.

Resultados de artículos finales incluidos por palabra clave y base de datos	
Base de datos	PubMed Central
Palabras claves	<p>Calidad de la alimentación: Dieta cuantitativa (restrictiva), probióticos, simbióticos, prebióticos, aminoácidos de cadena ramificada, ácidos grasos de cadena corta, dieta cualitativa; vegana, dieta funcional.</p> <p>Microbiota intestinal: disbiosis de la microbiota intestinal, translocación bacteriana, composición bacteriana intestinal microbiota fecal, permeabilidad intestinal.</p> <p>Diabetes mellitus tipo 2: control de glucosa, resistencia a la insulina, control glicémico.</p>
Total de estudios elegibles	11

Fuente: Elaboración propia, 2021.

3.9 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

3.9.1 Revisión bibliográfica

La revisión y búsqueda de literatura, comprende la primera parte de dicha investigación y consiste principalmente en extraer información veraz y confiable de diversas fuentes (libros,

artículos científicos, publicaciones oficiales entre otras) sobre las variables en cuestión. Se considera como la base para el desarrollo de las investigaciones y en la revisión sistemática, el obtener información de calidad es esencial para la claridad de los resultados ya que permite extraer la información, compararla con diversas fuentes y elegir aquella que más sustento científico aporte sobre las variables para el desarrollo de los antecedentes, marco teórico y discusión de la investigación.

3.9.2 Revisión sistemática

Posterior a la revisión bibliográfica, se lleva a cabo la segunda parte de la investigación y consiste en recolectar los artículos que van a formar parte de la muestra. Esto se lleva a cabo eligiendo aquellos artículos que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, publicados principalmente en las bases de datos PubMed Central, EBSCO de la Universidad Hispanoamericana y el buscador académico de google con el fin de extraer principalmente aquellos estudios controlados aleatorizados, estudios controlados, revisiones sistemáticas y metanálisis con información veraz y certera sobre la relación entre la calidad de la alimentación, composición de la microbiota intestinal y la covariable DM2. Posteriormente, se enlistan los artículos en una matriz de recolección de datos (Apéndice N° 1) y se realiza el proceso de tamizaje y filtrado con los instrumentos individualizados para cada variable, esto garantiza la viabilidad y la calidad de los estudios para analizar.

3.10 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS

Al ser una revisión sistemática de literatura, la muestra se obtiene a partir de todos los artículos científicos elegidos que cumplan con las variables necesarias para la investigación. Para que cada uno pueda ser seleccionado es valorado con los instrumentos de tamizaje (apéndices 4,5 y 6), elaborados previamente. Posterior al proceso de recolección de datos, se obtiene como resultado un total de 11 estudios elegibles para su análisis final.

Una vez hecho esto, se procede a incluir todos aquellos artículos que sí cumplen con los criterios necesarios para la investigación, en un documento de Excel a manera de lista en donde cada uno recibe un número para conservar el orden, así mismo, se extraen los datos más importantes como el autor, el idioma, la fecha, la muestra valorada en el estudio, el objetivo, así como también la síntesis de los resultados más relevantes. La base de datos con todos los artículos consultados y la clasificación como aplicable para el análisis o no se encuentra en el Anexo x, a partir de dicha clasificación se crearon las tablas síntesis de resultados, las cuales se presentan y detallan en el capítulo 4.

3.11 ANÁLISIS DE DATOS

Los datos obtenidos de los diversos artículos se analizan de acuerdo al nivel de respuesta obtenida acerca de las hipótesis planteadas sobre las variables en estudio, de igual forma se toma en cuenta el nivel de recomendación de cada artículo, así como también el nivel de evidencia de los mismos. Para establecer la clasificación, se utiliza la categorización establecida por el Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford, el cual se muestra en la figura 3.

Estudios sobre tratamiento, prevención, etiología y complicaciones		
Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1 a	Revisión sistemática de ECA, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	1 b	ECA individual (con intervalos de confianza estrechos)
	1 c	Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación
B	2 a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	2 b	Estudio de cohortes individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad (< 80% de seguimiento)
	2 c	Investigación de resultados en salud
	3 a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	3 b	Estudios de casos y controles individuales
C	4	Serie de casos y estudios de cohortes y casos y controles de baja calidad.

*Si tenemos un único estudio con IC amplios o una revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa, se indica añadiendo el signo (-) al nivel de evidencia que corresponda y la recomendación que se deriva es una D

Figura 3. Grado de recomendación y nivel de evidencia; Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford

Fuente: Marzo y Viana, 2007.

El centro de medicina basado en la evidencia de Oxford crea un sistema de clasificación, que actualmente es un instrumento muy utilizado cuando se desea dar a conocer temas de nutrición basada en la evidencia.

Lo que esa tabla muestra es el nivel que tiene una recomendación dependiendo del nivel de evidencia de donde provengan los datos. Se divide en cuatro niveles de recomendación que a su vez se subdividen en niveles de evidencia. Una recomendación es de grado A cuando la evidencia que sustenta ese tipo de artículos proviene de este tipo de 1a, 1b y 1c; una recomendación es de grado B cuando los datos que sustentan esta investigación provienen de 2a, 2b, 2c, 3a, 3b. Las recomendaciones C que están basadas en 4. En la categoría A entran

estudios que están respaldadas por mucha evidencia científicas que provienen de ese tipo de estudio, por el contrario, las categorías B y C no cuentan con suficiente evidencia como lo hace la A, sin embargo, es importante que se pueden utilizar en las investigaciones, aunque siempre procurando que la mayor parte de la información provenga de este tipo de investigaciones. Esto con el fin de que las recomendaciones nutricionales que se quieran dar a conocer con la investigación realmente, están basadas y respaldadas en evidencia.

CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

4.1 RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS ELEGIDOS EN LA REVISIÓN SISTEMÁTICA

En total, se incluyen 11 estudios que cumplen con los criterios de inclusión establecidos y con los instrumentos de tamizaje elaborados para la revisión sistemática (figura N°1). Los estudios corresponden a 11 estudios clínicos controlados aleatorizados (ECA). Las características de los estudios incluidos se muestran en la tabla N°19.

Tabla N° 17

Tipo de estudios y presencia de indicadores

Tipo de estudio	Muestra (n)	Características de los estudios							
		Presencia de variable 1 Calidad de la alimentación		Presencia de variable 2 Composición de la microbiota intestinal		Presencia de covariable Diabetes Mellitus tipo 2		Cumple con los criterios de inclusión	
		Sí	No	Sí	No	Sí	No	Si	No
ECA	11	11	-	11	-	11	-	11	-
Total	11	11	-	11	-	11	-	11	-

Fuente: Elaboración propia (2021).

De los 11 estudios clínicos aleatorizados (ECA), uno corresponde a un ECA de etiqueta abierta y controlado, uno a un ECA multicéntrico doble ciego y controlado con placebo, otro a

un ECA de un solo centro doble ciego y controlado con placebo, dos son ECA controlados y paralelos, dos son ECA cruzados controlados con placebo y cuatro corresponden a ECA doble ciego y controlados.

De igual forma, la tabla 18 muestra que los once estudios controlados aleatorizados cumplen con la presencia de ambas variables (calidad de la alimentación y composición de la microbiota intestinal), y la covariable DMT2, por lo que proporcionan más estabilidad para el análisis de los resultados.

Tabla 18

Aplicabilidad de estudios según variables y covariable.

Aplica como muestra según variables y lectura	Presencia de variables y covariable			
	Covariable + 1 variable	Covariable + 2 variables	Solo la covariable	Solo 1 variable
Sí	-	11	-	-
No				
Total	-	11	-	-

Fuente: Elaboración propia (2021).

A continuación, la tabla N° 19, muestra las principales características en cuanto a características sociodemográficas, las variables calidad de la alimentación y composición de la microbiota intestinal de cada uno de los 11 artículos elegidos como muestra, tomando en cuenta que todos los artículos cuentan con la presencia de la covariable de diabetes mellitus tipo 2.

Tabla N° 19

Características principales de los estudios elegidos como muestra.

N°	Cita e idioma	Tipo de estudio	Detalles de la muestra	Objetivo	Intervenciones	Resultados
1	(Candela et al., 2016). Inglés	Estudio clínico controlado o aleatorio de etiqueta abierta	n= 40 participante s: Dieta Ma-Pi 2, n=21 y Dieta control n=19	Explorar el potencial de dos enfoques dietéticos de restricción energética diferentes ;la dieta macrobiótica Ma-Pi 2 rica en fibra o una dieta de control recomendada por las sociedades profesionales italianas para el tratamiento de la diabetes tipo 2, para corregir la disbiosis de la microbiota intestinal en pacientes con diabetes tipo 2.	Grupo 1: Dieta macrobiótica rica en fibra Ma-Pi 2. Grupo 2: Dieta de control	<p>Características Sociodemográficas</p> <p>Estudio realizado en hombres y mujeres, adultos y adultos mayores, con edades principalmente entre los 40 y 77 años con DMT2.</p> <p>Calidad de la alimentación y composición de la MI</p> <p>Los pacientes con DM2 se caracterizaron por una reducción significativa del índice de Shannon¹ y mostraron una mayor carga de varios componentes potencialmente proinflamatorios, como <i>Enterobacteriaceae</i>, <i>Collinsella</i>, y <i>Streptococcus</i> en comparación a sujetos sanos. Tras las intervenciones dietéticas (dieta Ma Pi 2 y control), se observó que se corrigió las disbiosis asociada a la diabetes tipo 2 y se favoreció la recuperación de un diseño de ecosistema mutualista.</p> <p>Efectos sobre la DMT2 y marcadores inflamatorios</p> <p>Los resultados primarios fueron el cambio en los niveles de FBG ² y PPBG³ desde el inicio hasta el día 21 de tratamiento. También cambios desde el inicio en la concentración plasmática de HbA1c, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y la relación LDL: HDL, proteína C reactiva (PCR), TNF-α IL-6, así como resistencia a la insulina, peso corporal, IMC, circunferencia de cintura y cadera y composición de GM.</p>

¹ Índice de diversidad de Microbiota intestinal

² Glucosa en sangre en ayunas

³ Glucosa postprandial en sangre

2	(Sato et al., 2017). Inglés	Estudio controlado aleatorizado paralelo	n= 70 participantes: 35 con prebióticos y 35 con placebo	Investigar los efectos de la ingesta diaria de leche fermentada con probióticos LcS sobre la microbiota intestinal, los ácidos grasos orgánicos fecales y la traslocación bacteriana en pacientes japoneses con diabetes mellitus tipo 2.	Grupo 1: Probióticos; leche fermentada de la cepa Shirota de <i>Lactobacillus casei</i> , Grupo 2: Control no ingirió probióticos.	<p data-bbox="1084 191 1511 218">Características Sociodemográficas</p> <p data-bbox="1036 254 1570 317">Estudio realizado en hombres y mujeres, adultos y adultos mayores con DMT2.</p> <p data-bbox="1036 338 1570 369">Edad promedio en el grupo control: 65, 0 ± 8,3</p> <p data-bbox="1036 390 1570 453">Edad promedio en el grupo probiótico: 64,0 ± 9,2</p> <p data-bbox="1036 474 1570 548">Calidad de la alimentación y composición de la MI</p> <p data-bbox="1036 579 1570 1115">Los recuentos fecales del grupo de <i>Clostridium coccoides</i> y el subgrupo de <i>Clostridium leptum</i> en el grupo de probióticos fue mayor que en el grupo de control, así como los <i>Lactobacillus</i> total, el subgrupo <i>L. gasseri</i>, <i>L. reuteri</i> lo anterior a las 8 y 16 semanas. Por otra parte, los recuentos de <i>Bifidobacterium</i>, <i>Atopobium cluster</i>, <i>Lactobacillus total</i> y <i>L. fermentum</i> a las 16 semanas aumentaron y los de <i>Prevotella</i> disminuyeron. El recuento total de bacterias en la sangre fue menor en el grupo de probióticos. Los AG⁴ fecales fueron comparables entre los dos grupos.</p> <p data-bbox="1068 1146 1528 1209">Efectos sobre la DMT2 y marcadores inflamatorios</p> <p data-bbox="1036 1241 1570 1848">Los cambios en otros marcadores inflamatorios como interleucina (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y LBP fueron comparables entre los dos grupos. Los niveles de HbA1c a las 16 semanas en ambos grupos de control aumentaron ligeramente en comparación con el valor inicial; sin embargo, los cambios de HbA1c, glucosa en sangre en ayunas y glicobalbúmina fueron comparables entre los dos grupos. Los niveles de T-CHO en el grupo de probióticos y HDL-C en el grupo de control aumentaron significativamente en comparación con el valor inicial. Además, el análisis de una disminución significativa de HDL-C a las 8 semanas en el grupo de probióticos.</p>
---	-----------------------------	--	--	---	--	--

⁴ Ácidos grasos

3	(Zhang et al., 2020). Inglés	Estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	n=409 participantes; 106 en el grupo Prob + BBR, 102 en el grupo Prob, 98 en el grupo BBR y 103 en el Plac	Determinar y comparar la eficacia de los probióticos + BBR (Prob + BBR), BBR + placebo (BBR) o probióticos + placebo (Prob), con la del placebo (Plac) para reducir la hemoglobina glucémica (HbA1c.)	Grupo 1: Probiotico + berberina. Grupo 2: Probiótico. Grupo 3: Berberina y Grupo 4: Placebo	<p>Características Sociodemográficas</p> <p>Estudio realizado en hombres y mujeres adultos y adultos mayores, con edades principalmente entre los 20 y 70 años, con DMT2.</p> <p>Calidad de la alimentación y composición de la MI</p> <p>Los tratamientos con BBR alteraron la composición del MI después de 13 sem de intervención en comparación con el tratamiento con Placebo. BBR⁵ agotó las especies que producen azúcares individuales o AGCC⁶ a partir de polisacáridos u oligosacáridos fermentados, incluidas <i>Roseburia spp.</i>, <i>Ruminococcus bromii</i>, <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> y <i>Bifidobacterium spp.</i> Las especies enriquecidas por BBR incluyeron dos <i>Bacteroides spp.</i> y múltiples taxones de <i>Proteobacteria</i>, que también fueron inducidos por el tratamiento con metformina.</p> <p>Efectos sobre la DMT2 y marcadores inflamatorios</p> <p>Se dio una reducción de HbA1c en la semana 13 en el grupo Prob + BBR y en el grupo de BBR en comparación al grupo Plac y el grupo Prob. De igual forma, se redujo la FPG, PPG, Trigliceridos, colesterol total, niveles de glucosa, nivel de LDL, excepto en el HOMA-IR⁷, que se redujo significativamente con Prob + BBR pero no con BBR.</p>
4	(Kanazawa et al., 2021). Inglés	Estudio clínico controlado o aleatorizado	n=88 pacientes obesos con diabetes tipo 2	Investigar los efectos de la suplementación simbiótica durante 24 semanas sobre la inflamación crónica y la microbiota intestinal en	Grupo 1: control y grupo 2: simbiótico	<p>Características Sociodemográficas</p> <p>Estudio realizado en hombres y mujeres adultos y adultos mayores, con edades principalmente mayores a 30 pero menores a 80 años, con DMT2.</p> <p>Edad media en el grupo control: 55,9 ± 10,7</p> <p>Edad media en el grupo probióticos: 61,1 ± 11,0</p>

pacientes
obesos con
diabetes tipo 2

Calidad de la alimentación y composición de la MI

A las 24 tubo cambios + en los recuentos de *Bifidobacterium* y *lactobacilos* totales, la AR⁸ de especies de *Bifidobacterium* como *Bifidobacterium adolescentis* y *Bifidobacterium pseudocatenulatum* y la concentración de ác acético y butírico en heces.

Efectos sobre la DMT2 y marcadores inflamatorios

La administración de simbióticos no afectó los cambios en la IL-6 hasta las 24 sema, fue igual para ambos grupos. El grupo simbiótico mostró niveles significativamente más altos de glucosa en sangre en ayunas y HbA1c a las 12 semanas en comparación con el grupo de control, pero a las 12 sem hubo un cambio positivo en la HbA1c. Sin embargo, el control glucémico a las 24 semanas no difirió

5	(Karushe va et al.,2019). Inglés	Estudio clínico cruzado, aleatoriza do, controlad o con placebo, doble ciego	n=12 participante s	Demostrar que una ingesta más baja de BCAA mejora la sensibilidad a la insulina específica de los tejidos.	Intervención dietética. Grupo 1: conjunto completo de AA (BCAA +). Grupo 2: dieta reducida en BCAA (BCAA -)	<p>Características Sociodemográficas</p> <p>Estudio realizado en hombres y mujeres adultos y adultos mayores, con edades principalmente entre los 40 y 60 años</p> <p>Calidad de la alimentación y composición de la MI</p> <p>La secuenciación de próxima generación reveló una abundancia 11% menor de Firmicutes después de BCAA – como intervención dietética en comparación con BCAA +, mientras que la abundancia de Bacteroidetes fue 40% mayor</p> <p>Efectos sobre la DMT2 y marcadores inflamatorios</p> <p>Con la dieta BCAA -, los BCAA se redujeron en un 17% en el ayuno, en un 13% durante HEC (la prueba de pinza hiperinsulinémica-euglucémica), y en un 62% durante el MMT (prueba de tolerancia a la comida mixta). La sensibilidad a la insulina hepática y de cuerpo entero no difirió entre las dietas.</p>
---	---	---	---------------------------	---	--	--

⁵ Berberina

⁶ Ácidos grasos de cadena corta

⁷ Índice de resistencia a la insulina

⁸ Abundancia relativa

6	(Horvath et al., 2019). Inglés	Estudio piloto aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	n=26 pacientes con diabetes	Probar los efectos de un simbiótico multiespecie) sobre el metabolismo de la glucosa, la microbiota intestinal, la permeabilidad intestinal, en pacientes diabéticos que habían recibido tratamiento.	Grupo 1: Simbióticos y grupo 2: placebo	<p>Características Sociodemográficas</p> <p>Estudio realizado en hombres y mujeres, adultos. La edad establecida dentro de los criterios de inclusión, comprende los 18 años y más, con DMT2.</p> <p>Calidad de la alimentación y composición de la MI</p> <p>No hubo diferencias significativas en la diversidad alfa o beta del microbioma en ninguno</p> <p>Efectos sobre la DMT2 y marcadores inflamatorios</p> <p>No hubo cambios en el metabolismo de la glucosa ni en las respuestas a las pruebas de tolerancia a las comidas mixtas durante todo el estudio. Los resultados secundarios revelaron efectos beneficiosos sobre la circunf. de la cadera frente a +3 (- 1; 8) cm, simbióticos frente a placebo.</p>
7	(Birkeland et al., 2020). Inglés	Estudio clínico cruzado controlado con placebo	n=25 participantes 15 con prebiótico y 10 con placebo.	Evaluar el efecto prebiótico de los fructanos de tipo inulina sobre la microbiota fecal y los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) en pacientes con diabetes tipo 2.	Grupo 1: Los participantes consumieron 16 g por día de los fructanos tipo inulina y grupo 2: y placebo (maltodextrina 16 g por día) además de su dieta habitual y en orden aleatorio.	<p>Características Sociodemográficas</p> <p>Estudio realizado principalmente en hombres adultos y adultos mayores con edades entre los 41 y 71 años.</p> <p>Calidad de la alimentación y composición de la MI</p> <p>El tratamiento con fructanos de tipo inulina indujo un aumento moderado, pero significativo, de los niveles fecales de bifidobacterias (<i>Bifidobacterium adolescentis</i>), <i>Bacteroides</i> y AGCC totales, ácido acético y ácido propiónico en pacientes con DM2.</p> <p>Efectos sobre la DMT2 y marcadores inflamatorios</p> <p>Los cambios a nivel de glucosa plasmática, Hb1Ac y los demás indicadores de la DMT2, se mantuvieron en cifras similares a los datos al inicio del estudio.</p>

8	(Kahleov a et al., 2020). Inglés	Estudio clínico aleatoriza do, controlad o, doble ciego	n=115 participante s; 65 en el grupo vegano y 50 en el grupo control	Probar el efecto de una dieta vegana baja en grasas sobre la microbiota intestinal y su asociación con el peso, la composición corporal y la resistencia a la insulina en hombres y mujeres con sobrepeso.	Grupo: los participantes se sometieron a una dieta vegana baja en grasa y el grupo 2: control.	<p>Características Sociodemográficas</p> <p>Estudio realizado en hombres y mujeres, adultos y adultos mayores con edades principalmente entre los 25 y 75 años, con DMT2.</p> <p>Calidad de la alimentación y composición de la MI</p> <p>El recuento de bacterias productoras de butirato no cambió en el grupo vegano y se redujo en el grupo de control, sin diferencias significativas entre los grupos, la RA de <i>Bacteroidetes</i> aumentó en el grupo vegano de forma insignificante. La proporción de <i>Firmicutes</i> a <i>Bacteroidetes</i> no cambió significativamente en ninguno de los grupos. La RA de <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> aumentó en el grupo vegano. La RA de <i>Bacteroides fragilis</i>, disminuyó en ambos grupos, pero menos en el grupo vegano, lo que hace que el efecto del tratamiento sea positivo</p> <p>Efectos sobre la DMT2 y marcadores inflamatorios</p> <p>Una reducción menor en la RA de <i>Bacteroides fragilis</i> asoció con una mayor pérdida de peso corporal, masa grasa y grasa visceral y un mayor aumento de la sensibilidad a la insulina. Además, los cambios en la abundancia relativa de <i>Bacteroides fragilis</i> se correlacionó positivamente con cambios en la sensibilidad a la insulina.</p>
9	(Gonai et al., 2017). Inglés	Estudio aleatoriza do controlad o, doble ciego	n=52 pacientes divididos en dos grupos. GOS: n=27 y placebo: n=27	Evaluar los efectos de la GOS sobre el control glucémico y la microbiota intestinal y los metabolitos en	Grupo 1: Galactooligosac árido (GOS) y en el grupo 2: placebo (maltodextrina).	<p>Características Sociodemográficas</p> <p>Estudio realizado en hombres y mujeres, adultos con edades principalmente mayores a los 18 años, con DMT2.</p> <p>Calidad de la alimentación y composición de la MI</p> <p>La abundancia de <i>Bifidobacteriaceae</i> aumentó considerablemente con la ingesta de</p>

pacientes con DM2.

GOS. Los niveles de *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Peptostreptococcaceae*, *Erysipelotrichaceae* y *Porphyromonadaceae* fueron significativamente más bajos después de la ingesta de GOS

Efectos sobre la DMT2 y marcadores inflamatorios

La abundancia de *Bifidobacteriaceae* y la diversidad de la microbiota intestinal fue significativamente menor en pacientes con diabetes que en sujetos sanos. Curiosamente, *Bifidobacteriaceae* se restauró notablemente en pacientes con diabetes después del consumo de GOS, mientras que la tolerancia a la glucosa no mejoró durante este período de prueba a corto plazo.

Veillonellaceae se correlacionó positivamente con IMC, LBP, HbA1c y FPG y las concentraciones de la misma se mantienen durante la intervención.

10	(Medina et al., 2019). Inglés	Estudio clínico doble ciego aleatorizado, controlado con placebo, de un solo centro	n = 81 y número final del grupo analizado: DF: n = 28 y Placebo: n = 25	Estudiar los efectos de una intervención dietética funcional basada en alimentos sobre la microbiota fecal y los parámetros bioquímicos en pacientes con DM2.	Grupo 1: Una cartera dietética (DP) y grupo 2: placebo	<p>Características Sociodemográficas</p> <p>Estudio realizado en hombres y mujeres, adultos con edades principalmente entre los 30 y 60 años, con DM2 durante 1 a 7 años.</p> <p>Calidad de la alimentación y composición de la MI</p> <p>La abundancia relativa de los tres filos principales (<i>Bacteroidetes</i>, <i>Firmicutes</i> y <i>Proteobacteria</i>) representó aproximadamente el 99,32% de todas las secuencias a nivel de phylum. La DP aumentó la diversidad alfa y modificó la AR de bacterias y disminuyó <i>P. copri</i> y aumentó <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> y <i>Akkermansia muciniphil</i>.</p> <p>Efectos sobre la DMT2 y marcadores inflamatorios</p> <p>El DP estimuló la abundancia de <i>Bifidobacterium longum</i> que se ha demostrado que mejora la sensibilidad a la</p>
----	-------------------------------	---	---	---	--	---

					insulina. No hubo diferencias significativas en los niveles de glucosa entre los grupos. Los DM2 después de la DP mostraron reducciones significativas en parámetros bioquímicos específicos en comparación con el grupo de placebo: área bajo la curva de glucosa.
11	(Pedersen et al., 2016). Inglés	Estudio clínico aleatorizado, paralelo doble ciego y controlado con placebo	n= 29 pacientes; 14 con fibra y 15 placebo	Comparar los efectos de la suplementación prebiótica con el tratamiento con placebo durante 12 semanas sobre el control de la glucosa, la permeabilidad intestinal, la composición bacteriana intestinal y la endotoxemia en pacientes con DM2.	Grupo 1: Galactooligosacárido (GOS) y grupo 2: placebo (maltodextrina)
					<p>Características Sociodemográficas</p> <p>Estudio realizado principalmente en hombres adultos con edades principalmente mayores a los 18 años, con DM2.</p> <p>Calidad de la alimentación y composición de la MI</p> <p>El tratamiento con fibra prebiótica no indujo cambios significativos en los índices de diversidad, uniformidad (la abundancia relativa de especies) y riqueza (el número de especies por muestra) en comparación con el placebo. Sin embargo, la diversidad bacteriana, según la evaluación de los índices de Shannon y Simpson inversos, y la riqueza aumentaron significativamente dentro del grupo prebiótico</p> <p>Efectos sobre la DMT2 y marcadores inflamatorios</p> <p>No hubo efectos significativos sobre los resultados clínicos o la abundancia de bacterias con la suplementación con GOS en comparación con el placebo, sin embargo, los cambios en la familia bacteriana <i>Veillonellaceae</i> se correlacionaron inversamente con los cambios en la respuesta a la glucosa y los niveles de IL-6 después de la ingesta de prebióticos. No hubo efectos significativos del tratamiento prebiótico sobre los marcadores inflamatorios, LPS o lípidos, aunque el prebiótico tendió a reducir el colesterol total y el colesterol LDL</p>

En los estudios elegidos, la calidad de la alimentación se ve reflejada al incluir ciertos indicadores que se establecieron en el instrumento elaborado para dicha variable (apéndice N°6). De los once estudios, tres de ellos se basan en efectos de prebióticos, tres en efectos probióticos, dos incluyen el uso de simbióticos, dos el uso de alimentos funcionales y un estudio se basa en la suplementación con un nutriente específico, también uno de ellos se basa en una dieta cuantitativa (restringida en un nutriente específico), por último, uno se basa en dietas cualitativas.

Con respecto a la covariable, 11 de los estudios involucran población o estudios con presencia de diabetes mellitus tipo 2. De igual forma, la variable composición de la microbiota intestinal está presente en la totalidad de los estudios; siguiendo los criterios establecidos para dicha variable (Apéndice N°2), nueve indican en su título el término microbiota intestinal o composición de la microbiota intestinal y, por último, dos incluyen el término microbiota fecal.

4.2 EFECTOS DE LAS INTERVENCIONES EN LOS ESTUDIOS

ELEGIDOS

Los estudios elegidos evidencian que hay ciertos puntos en los que la calidad de la alimentación está más asociada y se resaltan principalmente la composición de la microbiota intestinal a nivel de filo y género, así como también la influencia en el control glicémico, en la siguiente tabla se muestra principalmente los cambios en la microbiota según cada uno de los estudios elegidos como muestra.

Tabla N° 20

Efecto de la calidad de la alimentación sobre la composición de la microbiota intestinal

Cita	Filo bacteriano				Especies bacterianas						
	Firmicutes	Bacteroidetes	<i>Roseburia</i>	<i>Faecalibacterium prauznitzii</i>	<i>Lactobacillus</i>	<i>Streptococcus</i>	<i>Bifidobacterium</i>	<i>Bacteroides</i>	<i>Akkermansia</i>	<i>Ruminococcus</i>	<i>Prevotella</i>
(Candela et al., 2016). Inglés	No aplica	No aplica	Ligeramente reducido en ambos grupos	Ligeramente reducidos	No aplica	Enriquecido en DMT2, con la intervención llegó a valores normales	No aplica	Ligeramente reducidos	Aumentó los niveles por encima de los valores de abundancia característicos de los controles sanos	No aplica	Ligeramente aumentado
Sato et al., 2017). Inglés	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	<i>L. gasseri</i> , <i>Lactobacillus</i> total y <i>L. casei</i> aumentaron en el grupo de intervención	No aplica	Aumentaron significativamente	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica
(Zhang et al., 2020). Inglés	No aplica	No aplica	La intervención agotó esta especie	La intervención agotó esta especie	lactobacilli total y <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactiplantibacillus</i> y <i>Limosilactobacillus</i> , aumentaron en el grupo de intervención	No aplica	La intervención agotó esta especie	Se enriquecieron dos <i>Bacteroides spp</i>	No aplica	La intervención agotó esta especie	No aplica
(Kanazawa et al., 2021). Inglés	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Aumentaron en el grupo de la intervención	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica

(Karusheva et al., 2019). Inglés	Disminuyó un 11% después de la intervención	Aumentó un 40% después de la intervención	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica
(Horvath et al., 2019). Inglés	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica
(Birkeland et al., 2020). Inglés	Disminuyó después de la intervención. Segundo lugar.	Se enriquecieron en más del 50% tras la intervención	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Efecto significativo a nivel de <i>Bifidobacterium adolescentis</i>	Efecto significativo en algunas OTU	No aplica	No aplica	No aplica
(Kahleova et al., 2020). Inglés	No aplica	No aplica	No aplica	Aumentado en el grupo vegano	No aplica	No aplica	No aplica	Disminuyó <i>Bacteroides fragilis</i> pero menos en el vegano	No aplica	No aplica	Presencia leve
(Gonai et al., 2017). Inglés	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	La AR de <i>bifidobacteriaceae</i> aumentó considerablemente con la intervención	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica
(Medina et al., 2019). Inglés	No aplica	No aplica	No aplica	Aumentados en el grupo de intervención	No aplica	No aplica	Aumentado el <i>Bifidobacterium longum</i>	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica
(Pedersen et al., 2016). Inglés	No aplica	No aplica	Sin efectos significativos en el grupo de intervención	No aplica	Sin efectos significativos en el grupo de intervención	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica

Fuente: Elaboración propia (2021).

4.3 GRADO DE RECOMENDACIÓN Y NIVEL DE EVIDENCIA DE LOS ARTÍCULOS ELEGIDOS.

Tabla N° 21

Grado de recomendación y nivel de evidencia de los artículos analizados según Oxford.

N° de estudio	Título	Autor, año e idioma	Grado de recomendación	Nivel de evidencia
1	Modulación de la disbiosis de la microbiota intestinal en pacientes diabéticos tipo 2 mediante dieta macrobiótica Ma-Pi 2.	(Candela et al., 2016). Inglés	B	2b
2	El probiótico reduce la translocación bacteriana en la diabetes mellitus tipo 2: un estudio controlado aleatorio.	(Sato et al., 2017). Inglés	A	1b
3	Efectos de la berberina y los probióticos relacionados con el microbioma intestinal en la diabetes tipo 2 (el estudio PREMOTÉ)	(Zhang et al., 2020). Inglés	B	2b
4	Efectos de la suplementación con simbióticos sobre la inflamación crónica y la microbiota intestinal en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2: un estudio controlado aleatorio	(Kanazawa et al., 2021). Inglés	A	1b
5	La reducción dietética a corto plazo de los aminoácidos de cadena ramificada reduce la secreción de insulina inducida por las comidas y	(Karusheva et al., 2019). Inglés	B	2b

	modifica la composición del microbioma en la diabetes tipo 2.			
6	Efectos de un simbiótico multiespecie sobre el metabolismo de la glucosa, el marcador lipídico, la composición del microbioma intestinal, la permeabilidad intestinal y la calidad de vida en la diabetes	(Horvath et al., 2019). Inglés	A	1b
7	Efecto prebiótico de los fructanos de tipo inulina sobre la microbiota fecal y los ácidos grasos de cadena corta en la diabetes tipo 2: un ensayo controlado aleatorizado	(Birkeland et al., 2020). Inglés	A	1a
8	Efectos de una dieta vegana baja en grasas sobre la microbiota intestinal en personas con sobrepeso y relaciones con el peso corporal, la composición corporal y la sensibilidad a la insulina. Un ensayo clínico aleatorizado.	(Kahleova et al., 2020). Inglés	B	2b
9	Los galacto-oligosacáridos mejoran el declive disbiótico de Bifidobacteriaceae en pacientes japoneses con DMT2	(Gonai et al., 2017). Inglés	A	1b
10	Una intervención dietética con alimentos funcionales reduce la endotoxemia metabólica y atenúa las anomalías bioquímicas al modificar la microbiota fecal en personas con	(Medina et al., 2019). Inglés	A	1b

	diabetes tipo 2		
11	Interacciones huésped-microbioma en la diabetes tipo 2 humana después de la ingesta de fibra prebiótica (galactooligosacárido)	A	1b
	(Pedersen et al., 2016). Inglés		

Fuente: Elaboración propia (2021).

De los once estudios que representan la muestra final, la mayoría de ellos, es decir, siete (64%) corresponden a estudios con un grado de recomendación clasificado como A y un nivel de evidencia 1b, de igual forma, los cuatro estudios restantes (36%), corresponden a un grado de recomendación B y un nivel de evidencia 2b, cada uno de los estudios se considera como buena (A y 1b) y moderada (B y 2b), para ser recomendada como intervención clínica de prevención.

CAPITULO V: DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

5.1 DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Esta revisión sistemática se basa principalmente en mostrar que efectivamente la calidad de la alimentación tiene efectos sobre la composición de la microbiota intestinal y sobre la diabetes mellitus tipo 2 y sus marcadores, para ello es importante destacar que la calidad de la alimentación va más allá de cómo se ve un alimento y en esta revisión, se diseñan diversos instrumentos para extraer aquellos artículos que cumplen realmente con esa variable desde el punto de vista nutricional y se obtiene que un total de 11 estudios que involucran aproximadamente a 947 sujetos que evalúan la misma en pacientes con DMT2 con diversas intervenciones dietéticas, con resultados similares entre ellos.

5.1.1 Características sociodemográficas

Las características demográficas que presentan los artículos son principalmente las de sexo y edad como se puede observar con mayor detalle en la tabla N°19. Con respecto al sexo, en la mayoría de los estudios, se incluye tanto a hombres como a mujeres como sujetos de muestra, sin embargo, hay dos de los once artículos en los que únicamente se incluye a la población masculina como parte de la muestra.

En cuanto a la edad, al ser estudios clínicos en los que se evalúa también la presencia de Diabetes Mellitus tipo 2 y sus marcadores inflamatorios, en todos se incluyen a personas mayores de 18 años y en la mayoría se establecen rangos de edad como parte de los criterios de inclusión. En general el rango de edad aplicable para los sujetos de estudio, oscilaba entre mayores de 18 y

menores de 80 años de edad. Esto puede deberse a que, todos los participantes presentan diabetes mellitus tipo 2 y según la teoría, esta suele presentar su debut en la edad madura, es decir, pasados los 45 años de edad, a diferencia de la diabetes tipo 1, conocida también por diabetes juvenil, sin embargo, hoy en día la aparición de DMT2 cada vez es más frecuente en personas menores de 40 años, incluso en un estudio realizado en personas diagnosticadas a edad temprana (18 a 44 años de edad) mostraron probabilidades 80% mayores de tener que iniciar un tratamiento con insulina que las que tenían 45 años o más en el momento del diagnóstico (Revista Panamericana de Salud Pública, 2003). Por ende, el incluir una población con rangos de edades tan amplios en este estudio supone una ventaja para que pueda estudiarse mejor.

Aunque la mayoría de los estudios solamente indican como características sociodemográficas el sexo y la edad, estas se consideran como indicadores de gran valor ya que permiten detallar con el mayor grado posible los efectos de la causa y las consecuencias de la misma tras el efecto ocasionado.

Como lo indica la teoría, el examinar a la población en estudio y manejar rangos similares de edad y sexo puede ayudar a comprender mejor los riesgos asociados a la causa que se está estudiando en esa población que, en este caso, sería el efecto que tiene la calidad de la alimentación sobre la composición de la microbiota intestinal y la DMT2. Por lo tanto, estas dos características sociodemográficas en estudios clínicos, permite monitorear la magnitud del efecto en la muestra. Sin embargo, entre más completo estén los datos del perfil sociodemográfico más relaciones se pueden establecer (Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud, 2018).

5.1.2 Influencia de la calidad de la alimentación sobre la composición de la microbiota intestinal.

La alimentación se considera esencial para mantener las funciones vitales del organismo, de igual forma, la calidad de la misma es crucial para proteger la homeostasis en términos de microbiota intestinal, aún más si existe alguna comorbilidad de por medio como lo es la diabetes mellitus tipo 2, ya que se considera que su composición en estas situaciones resulta alterada, los siguientes estudios muestran resultados importantes que involucran la relación entre ciertas intervenciones dietéticas con nutrientes e intervenciones de calidad en la microbiota intestinal.

Dentro de los artículos recopilados, tres de ellos evaluaron la composición de la microbiota específicamente a nivel de filo; Firmicutes/Bacteroidetes. En el estudio de Karusheva et al (2019), en el que se comparaba el efecto de la dieta de conjunto completo de aminoácidos y la dieta reducida en aminoácidos de cadena ramificada circulantes, se obtuvo que después de la intervención con esta última hubo una disminución del 11% de Firmicutes y un aumento del 40% de *Bacteroidetes* en los pacientes con DMT2, resultados importantes ya que según indica el estudio de Mediana et al., 2019, los pacientes con DMT2 antes de la intervención con una dieta funcional presentaban un número más elevado de Firmicutes en AR en comparación con los sujetos sanos.

Resultados importantes y que concuerdan con el estudio de seis meses de Birkeland et al (2020), en el que tras la administración de un prebiótico tipo inulina, se mostraron enriquecidos en más del 50% los Bacteroidetes y en segundo lugar como filo dominante, los Firmicutes. Este último estudio, muestra que también hubo un efecto significativo a nivel de unidades taxonómicas

operativas (OTU), principalmente en 32 de ellas y las tres OTU con mayores tamaños de efecto positivo fueron Actinobacteria y se asignaron a *Bifidobacterium adolescentis*. La OTU559527 de *Bifidobacterium adolescentis* fue la más abundante de estas OTU, el resto eran de origen *Bacteroides*, *Bacteroides ovatus* y tres dentro de los Clostridiales, incluidas *Lachnospiraceae* y *Faecalibacterium prausnitzii*. Y las OTU que disminuyeron fueron Firmicutes, incluidas Ruminococcaceae (*Ruminococcus*) y Lachnospiraceae (*Ruminococcus*).

En otro estudio en el que se evaluaban los efectos de una dieta vegana baja en grasa en comparación con una dieta control durante 16 semanas, se obtuvo que la proporción de Firmicutes / Bacteroidetes no cambió de manera significativamente en ninguno de los grupos, aunque la abundancia relativa de *Faecalibacterium prausnitzii* aumentó en el grupo vegano pero la abundancia relativa de *Bacteroides fragilis* disminuyó en ambos grupos, pero menos en el grupo vegano (Kahleova et al., 2020). Este estudio también menciona que una menor reducción en la abundancia relativa de *Bacteroides fragilis* se asoció con una mayor pérdida de peso corporal, masa grasa, grasa visceral y un mayor aumento de la sensibilidad a la insulina.

La relación anterior, es la forma más sencilla de predecir la presencia de patologías como la DMT2 y el estado de inflamación, así como demás comorbilidades. Se ha descubierto gracias a diversos estudios que esa relación pone en evidencia el estilo de vida y la calidad de la alimentación de la población que lo presenta. Un estudio que evaluaba la alimentación en niños de zonas rurales africanas en las que consumían una dieta rica en fibra, mostraban proporciones más altas de Bacteroidetes y más bajas de Firmicutes, en comparación con los niños de países occidentales cuya dieta incluía grandes cantidades de alimentos procesados (De Filippo et al, 2010).

El estudio de Candela et al (2016), en el que se compara la efectividad de una dieta macrobiótica (dieta Ma-Pi 2) y una dieta control para la diabetes (CTR) en pacientes con DMT2 frente a pacientes sanos, se obtuvo que ambas dietas fueron efectivas para contrarrestar la disminución de *Bacteroides*, *Dorea*, *Faecalibacterium* y *Lachnospiraceae: Ruminococcus* y aumentar los niveles *Akkermansia* por encima de los valores de abundancia característicos de los controles sanos. Los géneros *Collinsella* y *Streptococcus*, y *Lachnospiraceae* no clasificadas, están enriquecidos en pacientes con DMT2 en comparación con controles sanos, y disminuyeron a abundancias similares a las de la salud solo en pacientes que se sometieron a la intervención de la dieta Ma-Pi 2. Esa disminución evita la pérdida de riqueza microbiana involucrada en la síntesis de aminoácidos, por ende, se contrarrestan resultados como debilidad de las funciones de la barrera epitelial preservando la salud (Rinninella et al., 2019). Además, el aumento de la *Akkermansia muciniphila* hasta los niveles de las personas sanas, explica los efectos positivos sobre el metabolismo, ya que esta actúa degradando la mucina intestinal para nutrirse y libera en el ambiente monosacáridos, aminoácidos y ácidos grasos de cadena corta (Xu et al., 2020).

Cambio importante que también se observa en el estudio de Medina et al (2019), en el que se sometió a una intervención con dieta funcional a pacientes con DMT2, y se obtuvo aumentos en los niveles de *F. prausnitzii* y *A. muciniphila* en aproximadamente un 34% y 125%, respectivamente, la primera es una de las bacterias anaeróbicas más importantes de la microbiota intestinal y se encarga de la producción de butirato, mientras que redujo los niveles de *P. copri* en un 13%. También estimuló la abundancia de *Bifidobacterium longum* que se ha demostrado que mejora la señalización de la insulina. Además, hubo un aumento de *B. fragilis*, que tiene una gran capacidad para utilizar una amplia gama de polisacáridos dietéticos.

Sin embargo, el estudio de Candela et al., (2016), muestra que los pacientes con DMT2 tienen una mayor carga de varios componentes potencialmente proinflamatorios, como *Enterobacteriaceae*, *Collinsella* y *Streptococcus*, *Lactobacillus* y *Lachnospiraceae*: *Ruminococcus*. También, se mostró que estaban ligeramente reducidos en varios productores de AGCC que promueven la salud, como *Bacteroides* (0.7 veces menos), *Prevotella* (0.8 veces menos), *Lachnospira* (0.7 veces menos), *Roseburia* (0.2 veces menos) y *Faecalibacterium* (0.4 veces menos).

Contrario a eso, el estudio de Kanazawa et al (2021), mostró que las concentraciones de ácido láctico a las 12 semanas en los pacientes con DMT2 fueron significativas en el grupo simbiótico, así como también las de ácidos orgánicos totales, ácidos acéticos y ácidos butíricos aumentaron significativamente en comparación con el grupo de control a las 24 semanas.

Lo anterior puede deberse a que el estudio de Candela et al (2016), evaluaba una intervención dietética más completa, y en un periodo más corto de tiempo, mientras que Kanazawa (2021), evaluaba principalmente el efecto de un simbiótico. Sin embargo, hay estudios que indican que cuando la alimentación se basa en una dieta rica en fibra (frutas, raíces y tubérculos) y muy baja en grasas, (que son características de la dieta Ma Pi2), la diversidad y la riqueza bacteriana de la microbiota intestinal es mayor, además, promueve el predominio de géneros de bacterias productoras de sustancias (AGCC), encaminadas a recuperar la energía y nutrientes de alimentos ricos en fibra vegetal (Schnorr, Candela & Rampelli, 2014).

Por otra parte, en el estudio de Zhang et al (2020), se mostró que el uso de berberina sola o con el probiótico, logró modificar la composición de la microbiota intestinal, un total de 78 especies cambiaron sus abundancias relativas (RA), cosa que no ocurrió en los grupos de solo probiótico y placebo. Esto puede deberse a que la berberina agotó las especies que producen principalmente azúcares individuales o AGCC a partir de polisacáridos u oligosacáridos fermentados, incluidas *Roseburia spp.*, *Ruminococcus bromii*, *Faecalibacterium prausnitzii* y *Bifidobacterium spp.* Los anteriores también se encuentran disminuidos en pacientes con DMT2 según algunos estudios, sin embargo, en este último se enriquecieron dos *Bacteroides spp.* y múltiples taxones de γ -*Proteobacteria*. La suplementación con probióticos no afectó las alteraciones globales en la composición del microbioma intestinal inducidas por BBR, excepto para elevar el RA de especies probióticas, pero no el de *Bifidobacterium longum*.

Kanazawa et al (2021), mostró que los efectos de la administración de probióticos sobre la composición de la microbiota intestinal a las 12 semanas en los pacientes con DMT2, fueron significativamente más altos que el grupo control, en los recuentos de *Bifidobacterium*, *lactobacilli* total y *Lactobacillus*, *Lactobacillus casei*, *Lactiplantibacillus* y *Limosilactobacillus* (excepto *L. fermentum*) (anteriormente subgrupo de *Lactobacillus reuteri*). A las 24 semanas se mantenían significativamente más altas las bacterias totales, *Bifidobacterium*, *Atopobium cluster*, total *lactobacilli* y *Lactobacillus*, *Lacticaseibacillus* y *Limosilactobacillus* (excepto *L. fermentum*).

Los resultados anteriores concuerdan con Sato et al (2017), en su estudio de 16 semanas con un probiótico, el cual mostró que los recuentos del subgrupo *L. gasseri*, *Lactobacillus* total y el subgrupo de *L. casei* fueron significativamente más altos en el grupo de probióticos en

comparación con el grupo de control. En este último, el subgrupo de *L. casei* en las heces aumentó al igual que el subgrupo de *L. reuteri*. Ambos estudios mencionan que los recuentos de *Bifidobacterium*, *Atopobium cluster*, *Lactobacillus* total aumentaron significativamente tras el probiótico a las 12, 24 y 16 semanas. En el último, los recuentos del grupo *C. coccoides* y *C. leptum* también fueron mayores. Sato et al (2017), también tenía como objetivo reducir la translocación bacteriana tras el empleo del probiótico y así fue, los niveles de los mismos en sangre se redujeron significativamente en comparación con el grupo control al final del estudio.

5.1.3 Principales cambios en la composición de la microbiota intestinal, según la calidad de la alimentación en la diabetes mellitus tipo 2.

Como se muestra en la tabla N°19, a nivel de filo bacteriano se vio un aumento de *Bacteroidetes* en más de un 40% y una disminución del 11% de *Firmicutes*, en la intervención de Karusheva et al., (2019). Al igual paso en el estudio de Birkeland et al., (2020), pero en este los *Bacteroidetes* aumentaron en más del 50%, seguido de los *Firmicutes* que disminuyeron sus cifras y fue el segundo cambio más importante. El resto de los estudios no presentó modificaciones significativas en los filos.

El mantener un balance o equilibrio en los mismos supone beneficios importantes para la salud del hospedador ya por sí mismo, se dice que el microbioma está definido, principalmente, bacterias, *Firmicutes* y *Bacteroidetes* y la teoría hace mención a que estos últimos suponen el 90% de la microbiota intestinal, condición que permite que se lleven a cabo todas las funciones y se mantenga la homeostasis, de lo contrario, es cuando se empiezan a experimentar descontroles y

alteraciones en la permeabilidad intestinal. Por ende, la relación debe ser como la que se presenta en los dos estudios anteriores (Grenham et al., 2011).

Sin embargo, los demás estudios se centran en otros géneros y especies bacterianas que al igual forman parte de los filos bacterianos mencionados anteriormente, por eso es que, se ven resultados positivos en los sujetos tras las intervenciones. Por ejemplo, en los *Firmicutes* hay un gran número de géneros, pero los que se consideran más importantes en cuanto a funcionalidad y que, por ende, hay que vigilar su concentración para mantener un adecuado equilibrio son los *Lactobacillus* y *Clostridium* (Grenham, Clarke & Cryan, 2011). Los primeros, se consideran como Bacterias productoras de ácido láctico al igual que las *Bifidobacterium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* entre otras. El ácido láctico o también conocido como el lactato, en condiciones de salud adecuada, es utilizado por otras bacterias del colon, dando lugar a compuestos que tienen efectos beneficiosos, como AGCC entre ellos el butirato y propionato (Gómez y Acero, 2018).

Relacionado a lo anterior, en lo que respecta a los *Lactobacillus*, la intervención de Sato et al., (2017), aumentó las concentraciones de *L. gasseri*, *L. casei* y *Lactobacillus* total tras la intervención. La intervención de Zhang et al., (2020), *lactobacilli total*, *Lactobacillus casei*, *Lactiplantibacillus* y *Limosilactobacillus*. El resto de estudios, no presentó modificaciones importantes en esta especie.

Para complementar el párrafo anterior y en relación a la producción de butirato y especies bacterianas beneficiosas es importante destacar la *Akkermansia*, la cual es una especie que está presente con mayor frecuencia en individuos sanos y es perteneciente al filo *Verrucomicrobia*, cuya fuente de energía es la mucina del epitelio intestinal la degrada para nutrirse y libera en el ambiente monosacáridos, aminoácidos y ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Estos nutrientes liberados son usados por otras bacterias de la microbiota, estimulando sus funciones metabólicas (Montesino et al., 2021). En la revisión sistemática, se pudo notar que, en el estudio de Candela et al., 2016 tras su intervención logró aumentar los niveles de la misma por encima de los valores de abundancia característicos de los controles sanos.

Por otra parte, otra especie de importancia es la *Roseburia*, ya que también es conocida como productora por excelencia de butirato y en los artículos estudiados, pero se vio ligeramente reducida en el estudio de Candela et al., (2016) y completamente agotadas en el estudio de Zhang et al., (2020), tras las intervenciones. El resto de estudios, no presentó modificaciones importantes en esta especie si no que se mantuvo.

Otro productor de butirato es la especie *Faecalibacterium prauznitzii*, en el estudio de Kahleova et al., (2020) y Medina et al., (2019), aumentaron significativamente en el grupo de intervención de cada uno. Sin embargo, en el estudio de Candela et al., (2016), tras la intervención los mostró ligeramente reducidos y en el de Zhang et al., (2020), se agotaron.

En cuanto a la especie *Bifidobacterium*, se vio aumentado significativamente en el estudio de Sato et al., (2017) y en el de Kanazawa et al., (2021). También el estudio de Birkeland et al., (2020) a nivel de *Bifidobacterium adolescentis* y en el de Medina et al., (2019) específicamente *Bifidobacterium longum*. Las *bifidobacterium*, son un género del filo *actinobacterias* y de las sub especies de *Bifidobacterium*, el 5,5% de las secuencias codificantes genómicas de las bifidobacterias centrales (BifCOG) están asociadas con el metabolismo de los carbohidratos, por ende, su metabolismo da como resultado producción de AGCC y un ambiente benéfico a nivel microbiota (O'Callaghan & Van Sinderen, 2016).

En cuanto los *Bacteroides*, en el estudio de Zhang et al., (2020), se enriquecieron dos *Bacteroides spp* y en el de Kahleova et al., (2020), disminuyó menos en el grupo de intervención que en el control. Solo estos estudios mostraron cambios significativos.

Por otra parte, volviendo al filo *Firmicutes*, específicamente al género *Clostridium*, es importante destacar que estos se consideran como bacterias de putrefacción al igual que las *Clostridium prefringens*, *Clostridium spp*, *Bacteroides*, *Peptococcaceae*, *Veillonella*, *E. coli*, *Staphylococcus* y *Pseudomona aeruginosa* (Gómez y Acero, 2018). Dichas bacterias, tienen la capacidad de descomponer las proteínas que llegan al colon mal digeridas o sin digerir y a su vez transformarlas en aminoácidos y a su vez en aminas tóxicas y malolientes por decarboxilación.

Lo anterior combinado con una digestión ineficiente conduce a una adaptación de la flora con aumento del número de organismos que puedan utilizar estos sustratos para subsistir y por ende crear condiciones inflamatorias o que debilitan la salud de la persona. A su vez, el producto de descomposición proteica mencionada anteriormente (las aminos) crean las condiciones alcalinas que favorecen la sobrepoblación de las bacterias putrefactoras desequilibrando la flora bacteriana esto porque se quebranta el ambiente ácido necesario para la fermentación de azúcares (Gismondi, 2015).

En cuanto a esta especie, en la revisión sistemática, se encontró que el estudio de Candela et al., (2016) en cuanto a la especie *Streptococcus*, que estaba enriquecido en DMT2, logró llegar a valores normales tras la intervención, sin embargo, fue el único estudio que logro los cambios más significativos.

5.1.4 Efectos de la calidad de la alimentación y la influencia de la composición de la microbiota intestinal sobre la diabetes mellitus tipo 2 y sus diversos marcadores inflamatorios.

En esta revisión sistemática se puede notar que los estudios elegidos que evalúan la calidad de la alimentación, utilizando diversas intervenciones, logran establecer un efecto significativo en diversos marcadores y parámetros clínicos asociados con la DMT2. En la intervención de Karusheva et al (2019), las concentraciones de glucosa en sangre fueron similares tras ambas intervenciones dietéticas (dieta reducida BCAA- y dieta aumentada BCAA+) y las concentraciones

máximas de glucosa no variaron, sin embargo, la liberación incremental de insulina (iAUC) y el péptido C fueron menores después de 1 semana de -BCAA en un 28% y un 11%.

Por otra parte, en relación al estudio anterior, los resultados del estudio de Medina et al., (2019), indicaron que niveles séricos de BCAA, se han asociado previamente con la resistencia a la insulina, de igual forma, en ese estudio se habló de que los niveles más bajos de ciertos aminoácidos, específicamente glutamina ($<100 \mu\text{M}$), tenían niveles de lipopolisacáridos (LPS o endotoxinas) en suero significativamente más altos que aquellos con concentraciones de glutamina $> 100 \mu\text{M}$, lo que indica una permeabilidad intestinal alterada. Sin embargo, tras la intervención con alimentos funcionales mostró reducciones en las áreas bajo la curva de glucosa, colesterol total y LDL, FFA, HbA1c, triglicéridos y PCR, así como también aumento de la actividad antiinflamatoria frente al grupo placebo.

Las mejoras en los parámetros anteriores, se relacionan con la capacidad antioxidante y protectora contra las bacterias proteolíticas y putrefactas, al favorecer el crecimiento de *bifidobacterias*, *lactobacilos* y demás especies bacterianas, así como también, la producción de sustancias con efecto regulador que suponen logran migrar células inmunes hacia el sitio donde se presenta inflamación para modular la actividad y eliminar los patógenos (Tan et al., 2014).

Por otra parte, en un estudio de 24 semanas de Kanazawa (2021), se valoraron los efectos de un simbiótico (*Lacticaseibacillus paracasei* (cepa Shirota: LCS), *Bifidobacterium* (BbrY) y GOS/día), y se obtuvo cambios significativos en IL-6, LBP o hs-CRP desde el inicio, sin embargo,

a nivel de glucosa en sangre en ayunas y HbA1 los resultados en dicho grupo y en el control no difirieron. Lo anterior también sucedió en los niveles de lípidos y en el IMC de los participantes.

Lo que concuerda con los resultados obtenidos en el estudio de Horvath et al, 2020, realizado en un periodo de seis meses, en los que también se evaluaban los efectos de un simbiótico multiespecie sobre los marcadores anteriores en pacientes con DMT2, con la única diferencia de que, en el segundo, se redujo la lipoproteína a (LPA). Lo mismo sucedió en el estudio Pedersen et al (2016), en el que se evaluaba el efecto de una fibra prebiótica en un lapso de doce semanas, aunque este si redujo el colesterol total y el LDL.

Por otra parte, en una intervención dietética más completa en la que se comparaba la dieta macrobiótica con una placebo, si hubo efectos significativos sobre los niveles de glucosa en sangre en ayunas (FBG) y glucosa en sangre posprandial (PPBG), y estos fueron mayores en los pacientes que siguieron la dieta Ma-Pi 2, estos resultados también concuerdan con el estudio de Zhang et al (2020), en el que por 12 semanas se evaluó los efectos de la berberina (BBR), un probiótico + BBR, un probiótico y un placebo en pacientes con DMT2, obteniéndose mejoras en los niveles de FPG, PPBG, colesterol total y LDL, y el modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina (HOMA-IR) este último en el grupo de solo probiótico.

Lo anterior también concuerda con el estudio de Candela et al (2016), que mostró una reducción significativa de los niveles plasmáticos de PCR, IL-6, HOMA-IR, colesterol total, colesterol LDL y relación LDL: HDL en comparación con el grupo control. Además, de reducir

los niveles plasmáticos de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), considerados como cambios importantes tomando en cuenta que el periodo de estudio fue de 21 días.

Pedersen et al (2016), indicó que en su estudio las Actinobacterias y los Firmicutes se correlacionaron positivamente con IL-6 y TNF- α , respectivamente. Además, IL-6 se correlacionó positivamente con *Bifidobacterium* y negativamente con *Veillonellaceae* y *Dialister*. Resultados inversos a los arrojados por Candela et al., 2016, lo que demuestra que influencia de bacterias patógenas tiene un gran peso en los marcadores.

Estudios con población diabética y población no diabética, muestran que en la DMT2 se presenta un descenso de las bacterias productoras de butirato como *Roseburia intestinalis* y *F. prausnitzii*; *Veillonellaceae* y un aumento de *Lactobacillus gasseri* (*L. gasseri*), *Streptococcus mutans* (*S. mutans*), ciertos *Clostridium*, y una mayor proporción de *Proteobacterias* así como un incremento de la expresión de genes de la microbiota envueltos en el estrés oxidativo y la inflamación (Palau et al, 2015; Tilg & Moschen, 2014).

Las condiciones anteriores favorecen la resistencia a la insulina y la DMT2 al dificultar la interacción de la insulina con su receptor. De hecho, en esta revisión sistemática, el estudio de Gonai et al (2017), que evaluaba los efectos de un prebiótico (galactooligosaridos), contra la disbiosis en pacientes con DMT2 encontró que la HbA1c mostró una correlación positiva con *Veillonellaceae* y correlaciones negativas con *Bifidobacteriaceae* y *Peptostreptococcaceae*. FPG mostró una correlación positiva con *Veillonellaceae* y correlación negativa con

Peptostreptococcaceae, situación que concuerda con los resultados del estudio anterior de Pedersen et al (2016).

Todos los estudios incluidos en la revisión sistemática, eran en personas con DMT2 y no se conocen los patrones de alimentación previo a las intervenciones, entonces puede que el estado inflamatorio se deba en parte a la ingesta dietética que estaban llevando ya que según estudios, una alimentación con alto contenido de grasa y discriminada en alimentos antioxidantes y prebióticos en sujetos sanos, es capaz de aumentar las concentraciones plasmáticas de liposacáridos (LPS), al aumentar la proporción de bacterias gram negativas en el intestino, contribuyendo al desarrollo de un estado inflamatorio postprandial al alterar la permeabilidad intestinal, por ende, si causa esto en sujetos sanos, en personas diabéticas aumenta aún más el desorden metabólico (Bibiloni et al., 2009).

Las intervenciones realizadas mostraron beneficios sobre la reducción de la glucosa en sangre en ayunas, glucosa en sangre posprandial, modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina, Hb1Ac y la liberación incremental de insulina. Lo anterior gracias a que lograron en su mayoría restablecer aquellas especies encargadas de mantener la homeostasis del medio intestinal ya que los estudios incluían nutrientes como polifenoles, probióticos, prebióticos, simbiótico, disminución de alimentos inflamatorios entre otras características.

Se ha demostrado que dietas con altos contenidos de polifenoles y antioxidantes como las intervenciones de tres estudios incluidos en esta revisión (Candela et al., 2016, Kahleova et al., 2020 y Medina et al., 2019) aumentan el número de *Enterococcus*, *Prevotella*, *Bacteroides*,

Bifidobacterium, *Bacteroides uniformis*, *Eggerthella lenta* y *Blautia coccoides-Eubacterium rectale* que son capaces de reducir los niveles de LPS y, por ende, disminuir la inflamación (Queipo et al, 2012 & Clemente et al, 2013).

Además, según diversos estudios, intervenciones con prebióticos, probióticos y simbióticos como siete de los estudios incluidos (Sato et al, 2017, Zhang et al, 2020, Kanazawa et al., 2021, Horvath et al, 2019, Birkeland et al, 2020, Gonai et al., 2017 y Pedersen et al, 2016), actúan en la microbiota intestinal mejorando el metabolismo hidrocarbonado y con ello logrando reducir la endotoxina, es decir los niveles de LPS (Wu, Chen & Lewis, 2011).

Además, las *bifidobacterias* y las diversas especies de *Lactobacillus* son especies encargadas fermentar los carbohidratos (principalmente de la fibra insoluble) y con ello obtener productos como ácidos grasos de cadena corta que proporcionan parte de la energía diaria (Morales, Brignardello y Gotteland, 2010 y Gotteland, 2013).

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES

Las características sociodemográficas presentes en todos los estudios fueron el sexo y la edad, obteniéndose que la mayoría de los estudios tomaba en cuenta la participación de ambos sexos, sin embargo, a nivel general hubo una mayor participación del sexo masculino. En cuanto a la edad, los rangos de la población estudiada se promedian entre los 18 y los 80 años.

En cuanto a la influencia de la calidad de la alimentación sobre la composición de la microbiota intestinal, se notó que las diversas intervenciones dietéticas (que cumplían con la variable de calidad de la alimentación), si influyeron realmente en la composición de la microbiota intestinal al aumentar especies beneficiosas y disminuir otras con efecto contrario en la salud. Además, se evidenció que los patrones dietéticos que más se tomaban en cuenta en los artículos elegidos eran aquellos basados en alimentos fuente de probióticos, prebióticos, simbióticos, alimentos con alto contenido de antioxidantes (como la dieta MaPi 2) y aquellas que contaban con nutrientes esenciales o considerados funcionales.

Con respecto a los cambios en la composición de la microbiota intestinal, según la calidad de la alimentación en la diabetes mellitus tipo 2 se concluye que, si hubo tales cambios y que se dieron tanto a nivel de filo, como también a nivel de género y especie bacteriana. Además, muchas de las especies bacterianas que se encontraban disminuidas en personas con la patología de DMT2, después de las intervenciones de los diversos estudios, tuvieron mejoras principalmente aquellas pertenecientes a los filos, *actinobacterias*, *bacteroidetes*, *firmicutes* y especies como *Faecalibacterium prauznitzii*, *Lactobacillus*, *Akkermansia* entre otros con funciones protectoras y benéficas a nivel de MI.

Por otra parte, los diversos estudios logran evidenciar que realmente la calidad de la alimentación, tiene un efecto importante en la MI y en permeabilidad intestinal y esto a su vez favorece la mejora en los marcadores inflamatorios y de estrés, presentes en la DMT2, como áreas bajo la curva de glucosa, colesterol total y LDL, FFA, HbA1c, triglicéridos, PCR, entre otros marcadores como IL-6, HOMA-IR, TNF- α , que mostraron mejoras en las diferentes intervenciones nutricionales.

Finalmente se concluye que realmente, la calidad de la alimentación si tiene un efecto significativo sobre la composición de la microbiota intestinal y la diabetes mellitus tipo 2 y que efectivamente esta es capaz de promover la salud general, aún más si se toma en cuenta la relación de eje intestino cerebro que tiene un efecto bidireccional, mencionado lo anterior, es importante destacar que existen más factores que participan también como causa en el tema de la investigación.

CAPÍTULO VII: RECOMENDACIONES

Realizar investigaciones que involucren la variable calidad de la alimentación, ya que es una variable muy completa y que engloba muchos aspectos importantes a tomar en cuenta en el ámbito de la nutrición y que en conjunto están escasamente estudiados.

Instar a que se realicen más investigaciones con las variables en cuestión, pero de tipo cuantitativas para lograr analizar estadísticamente el efecto que causa la calidad de alimentación sobre la variable microbiota intestinal y la DMT2.

Promover el estudio de la microbiota nutricional, así como de su composición y enfocarlo desde el punto de vista nutricional ya que es un tema considerado relativamente nuevo y que gracias a los artículos hallados se puede afirmar que realmente tiene un impacto en la salud.

Realizar más investigaciones sobre las variables en cuestión utilizando además la covariable de DMT2, ya que es una de las patologías con mayor incidencia a nivel mundial y relacionada con morbilidad, que además está cambiando su debut a adultez temprana, cuando antes se caracterizaba por presentarse en edades de 40 o más y que está causando a su vez más comorbilidades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alarcon, M., Troncoso, C., Amaya, A., Soto, M., y Amaya, J. (2019). Alimentación saludable en estudiantes de educación superior en el sur de Chile. *Perspectivas en Nutrición Humana*; 21(1): 41-52. <https://doi10.17533/udea.penh.v21n1a04>
- Alemán, K., Carrillo, M., & Morales, A. (2015). Efectos terapéuticos de la dieta macrobiótica mapi4 sobre la mejora en la compensación de los niveles de glucosa, triglicéridos y colesterol en adultos con sobrepeso y obesidad, octubre-noviembre 2014. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. Managua, Nicaragua. <https://repositorio.unan.edu.ni/1017/1/54669.pdf>
- Asociación Latinoamericana de la Diabetes. (2020). *Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019*. https://revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf
- Asociación Americana de Diabetes. (2011). Diagnóstico de clasificación de diabetes mellitus. *Diabetes Care*; 34(1).
- Ávila, M. (2009). *Encuesta Nacional de Nutrición Costa Rica, 2008-2009*. https://www.paho.org/costa-rica/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=alimentacion-y-nutricion&alias=67-encuesta-nacional-de-nutricion-costa-rica-2008-2009&Itemid=222
- Bagchi, D., Preus, H. y Swaroop, A. (2016). *Nutraceuticals and Functional Foods in Human Health and Disease Prevention*. <http://doi.org/10.1201/b19308>
- Bibiloni R, Membrez M, Jason Chou C. (2009). Microbiota intestinal, obesidad y diabetes. *Ann Nestlé*; 67:39-48.

Brutsaer, E. (2020). *Diabetes Mellitus. New York Medical College. Manual MSD.*

https://www.msmanuals.com/es-cr/professional/trastornos-endocrinol%C3%B3gicos-y-metab%C3%B3licos/diabetes-mellitus-y-trastornos-del-metabolismo-de-los-hidratos-de-carbono/diabetes-mellitus-dm#v988046_es

Caja Costarricense de Seguro Social de Costa Rica. (2014). *Vigilancia de los factores de riesgo cardiovascular, segunda encuesta 2014.*

<https://www.binasss.sa.cr/informesdegestion/encuesta2014.pdf>

Castañeda C, Del Monte A. (2014). Oligosacáridos no digeribles. En: Universidad Regional Autónoma de Los Andes-UNIANDES, editor. *Prebióticos: su obtención y repercusión en la salud.* 2da ed. Quito: Editorial Mendieta.

Clemente, M., Queipo, M., Boto, M., Coin, L., Roca, M., & Delgado, J. (2013). Effect of acute and chronic red wine consumption on lipopolysaccharide concentration. *Am Journal Nutrition*; 10: 1-9. <https://eprints.ucm.es/id/eprint/22755/1/Manual-nutricion-dietetica-CARBAJAL.pdf>

Creely, S., McTernan, P., Kusminski, C., Fisher, F., Da Silva, M., & Khanolkar, M. (2007). Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 292. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00302.2006>

Challa, H. J., Bandlamudi, M., & Uppaluri, K. R. (2020). Paleolithic Diet. In StatPearls. *StatPearls Publishing.* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29494064/>

- Conlon, MA y Bird, AR (2014). El impacto de la dieta y el estilo de vida en la microbiota intestinal y la salud humana. *Nutrients*, 7 (1), 17–44. <https://doi.org/10.3390/nu7010017>
- Corzo, N., Alonso, J., Azpiroz, F., Calvo, M., Cirici, M., Leis, R., Lombó, F., Mateos, I., Plou, F., Ruas, P., Rúperez, P., Redondo, A., Sanz, M., y Clemente, A. (2015). Prebióticos; concepto, propiedades y efectos beneficiosos. *Nutrición Hospitalaria*, 31 (1), 99-118. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=309238517015>
- Daza, W., Dadán, S., y Higuera, M. (2016). Microbiota y sobrecrecimiento bacteriano. *CCAP*; 15(1): 49-60. <https://scp.com.co/wp-content/uploads/2016/04/5.-Microbiota.pdf>
- Danneskiold-Samsøe, N. B., Dias de Freitas Queiroz Barros, H., Santos, R., Bicas, J. L., Cazarin, C. B. B., Madsen, L., Kristiansen, K., Pastore, G. M., Brix, S., & Maróstica Júnior, M. R. (2019). Interplay between food and gut microbiota in health and disease. *Food Research International (Ottawa, Ont.)*, 115, 23-31. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.07.043>
- De Angelis, M., Garruti, G., Minervini, F., Bonfrate, L., Portincasa, P., & Gobbetti, M. (2019). The Food-gut Human Axis: The Effects of Diet on Gut Microbiota and Metabolome. *Current Medicinal Chemistry*, 26(19), 3567-3583. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170428103848>
- De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poullet, J. B., Massart, S., Collini, S., Pieraccini, G., & Lionetti, P. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(33), 14691–14696. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005963107>

- De Vadder, F., Kovatcheva, P., Goncalves, D., Vinera, J., Zitoun, C., Duchamp, A., Mithieux, G. (2014). Microbiota-Generated Metabolites Promote Metabolic Benefits via Gut-Brain Neural Circuits. *Cell*; 156(1-2), 84–96. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.016>
- Del Monte, A., & Guillot, C. (2016). Prebióticos y sus beneficios en la alimentación. *Revista Gastrohnup*; 17(3): 18-25. https://www.researchgate.net/publication/293653378_Prebioticos_y_sus_beneficios_en_la_alimentacion
- Eaton, S., y Konner, M. (1997). Paleolithic nutrition revisited: A twelve-year retrospective on its nature and implications. *European Journal of Clinical Nutrition*; 51, 207-216. <https://vidatips.com/wp/wp-content/uploads/2013/08/Eaton%20Paleo%20Nutri%20Review%20EJCN.pdf>
- Espinosa, C. (2019). “Las dietas cualitativas han demostrado una pérdida de peso mayor y sobretodo sostenible en el tiempo”. Universidad Oberta Catalunya. <https://cienciasdelasalud.blogs.uoc.edu/perder-peso-con-dietas-cualitativas/>
- Federación Internacional de Diabetes. (2020). *Diabetes tipo 2*. <https://idf.org/aboutdiabetes/type-2-diabetes.html>
- Federación Internacional de Diabetes. (2016). *Diabetes: un problema mundial de salud y desarrollo*. Bruselas: HD; 2012. http://www.idEorg/sites/default/files/attachments/PB_GlobalHeal-th_ES.pdf.1

- Frost, G., Sleeth, M. L., Sahuri-Arisoylu, M., Lizarbe, B., Cerdan, S., Brody, L., & Bell, J. (2014). The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nature Communications*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/ncomms4611>
- Grenham, S., Clarke, G., & Cryan, J. (2011). Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol*; 2(94). <https://doi.org/10.3389/fphys.2011.00094>
- Gismondi, I. (2015). *La flora intestinal*. Asociación Profesionales de Salud y Alimentos. <http://apsal.org/la-flora-intestinal/>
- Goyal, J. (2020). *Diabetes Mellitus tipo 2*. StatPearls <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/>
- Gotteland, M. (2013). The role of intestinal microbiota in the development of obesity and type-2 diabetes. *Revista chilena de endocrinología y diabetes*; 6(4): 155-162. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-780403?lang=en>
- Hernández, A., Coronel, C., Monge, M., y Quintana, C. (2015). Microbiota, Probióticos, Prebióticos y simbióticos. *Revista de pediatría integral*; 19(5). <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-06/microbiota-probioticos-prebioticos-y-simbioticos/>
- Hernández Sampieri, R., Fernández Collado, C., & Pilar Baptista Lucio, M. (2014). Metodología de la investigación. México: McGraw-Hill
- Hill, J., Nielsen, M., & Fox, M. H. (2013). Understanding the social factors that contribute to diabetes: a means to informing health care and social policies for the chronically ill. *The Permanente journal*, 17(2), 67–72. <https://doi.org/10.7812/TPP/12-099>

- Icaza., M. (2013). Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Rev Gastroenterol Mex*; 78(4):240-8. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2013.04.004>
- Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención. (2020). *Diabetes tipo 2 en adultos: manejo*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553486/>
- Jandhyala, S., Taludar, R., Subramanyam, C., Vuyuru, H., Sasikala, M., & Nageshwar, D. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*; 7(29):8787-803. <https://doi.org/10.378/wjg.v21.i29.8787>.
- Kaur, S., y Das, M. (2011). Functional foods: An overview. *Food Science and Biotechnolog*; 20(4), 861-875. <http://doi.org/10.1007/s10068-011-0121-7>
- Kelly, J., Kennedy, P., Cryan, J., Dinan, T., Clarke, G., & Hyland, N. (2015). Rompiendo las barreras: el microbioma intestinal, la permeabilidad intestinal y los trastornos psiquiátricos relacionados con el estrés. *Fronteras en neurociencia celular* ;9. [https://doi: 10.3389 / fncel.2015.00392](https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00392)
- Keservani, R. K., Kesharwani, R. K., Vyas, N., Jain, S., Raghuvanshi, R. y Sharma, A. K. (2010). Nutraceutical and Functional Food As Future Food: A Review. *Der Pharmacia Lettre*, 2(1), 106-116.
- Khanna, S., & Tosh, P. (2014). A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease. *Mayo Clin. Proc.* 2014; 89 (1): 107-14.
- Keys A. (1995) Mediterranean diet and public health: personal reflections. *Am J Clin Nutr*; 61 (6).
- Kuipers, R. S., Luxwolda, M. F., Dijck-Brouwer, D. A., Eaton, S. B., Crawford, M. A., Cordain, L., & Muskiet, F. A. (2010). Estimated macronutrient and fatty acid intakes from an East

African Paleolithic diet. *The British journal of nutrition*; 104(11), 1666–1687.

<https://doi.org/10.1017/S0007114510002679>

Lacle, A., & Valero, L. (2006). Incidencia de diabetes tipo 2 en un área urbano marginal de Costa Rica. *Actas Médicas Costarricenses*; 50 (1): 29-34.

<http://repositorio.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/15095/2%20Incidencia%20de%20diabetes%20tipo%202%20en%20un%20C3%A1rea%20urbano%20marginal%20de%20Costa%20Rica.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Leech, R. M., Worsley, A., Timperio, A., & McNaughton, S. A. (2015). Understanding meal patterns: definitions, methodology and impact on nutrient intake and diet quality. *Nutrition research reviews*; 28(1): 1–21. <https://doi.org/10.1017/S0954422414000262>

Li D. (2011). Chemistry behind Vegetarianism. *J Agric Food Chem*; 59 (3): 777–784. <https://doi.org/10.1021/jf103846u>.

Mahan., L. y Swift, K. (2013). Tratamiento nutricional médico en las reacciones adversas a los alimentos: alergias e intolerancias alimentarias. Capítulo 27. Krause Dietoterapia (13 Ed.). España: Elsevier; p562- 90. 34.

Marí, J. (2013). Componentes no nutritivos de interés nutricional, Módulo II.8. En: Libro Blanco de la Nutrición en España. Fundación Española de la Nutrición (FEN) y Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN). Madrid, 2013: 179-87.

Marzo, M. (2007). Calidad de la evidencia y grado de recomendación. <https://docplayer.es/4245543-Calidad-de-la-evidencia-y-grado-de-recomendacion.html>

Mariño, A., Núñez, M., y Barreto, J. (2016). *Microbiota, probióticos, prebióticos y simbiótico*.

<https://www.medigraphic.com/pdfs/actamedica/acm-2016/acm161g.pdf>

Melina V., Craig W., y Levin S. (2016). Position of the Academy of Nutrition and Dietetics:

vegetarian diets. *J Acad Nutr Diet*; 116(12):1970-80. DOI: 10.1016/j.jand.2016.09.025

Ministerio de Salud de Costa Rica. (2019). *Análisis de la Situación de Salud 2018*.

https://www.ministeriodesalud.go.cr/sobre_ministerio/memorias/memoria_2014_2018/memoria_institucional_2018.pdf

Ministerio de Salud y Ministerio de Educación Pública. (2020). *Encuesta Colegial de Vigilancia*

Nutricional y Actividad Física. Costa Rica, 2018.

<https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos/centro-de-informacion/material-publicado/investigaciones/encuestas-de-salud/censo-escolar-peso-talla/encuesta-colegial-de-vigilancia-nutricional-y-actividad-fisica-2018/4622-informe-de-resultados-encuesta-colegial-de-vigilancia-nutricional-y-actividad-fisica-2018/file>

Ministerio de Salud de Chile. Informe Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. Tomo V,

Resultados: Presión Arterial y Síndrome Metabólico. <http://epi.minsal.cl/estudios-y-encuestas-poblacionales/encuestas-poblacionales/encuesta-nacional-de-salud/resultados-ens/>

Montesino, A., Abrego, C., Díaz, A., Alejandra, M., González, R., Salinas, A., & Rojas, O. (2021).

Akkermansia muciniphila, una ventana de investigación para la regulación del metabolismo y enfermedades relacionadas. *Nutrición Hospitalaria*, 38(3), 675-676. Epub 05 de julio de 2021. <https://dx.doi.org/10.20960/nh.03598>

- Moreno AL, Limón CD. (2009). Panorama general y factores asociados a la diabetes. *Revista Facultad de Medicina UNAM*; 52(5):219-223. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=21841>
- Morales, D., & Vélez, J. (2013). Prebióticos: su importancia en la salud humana y propiedades funcionales en tecnología de alimentos. *Tecnol Alimentos*. 2013;7(1):12-24.
- Morales, P., Brignardello, Je., & Gotteland, M. (2010). La microbiota intestinal: Un nuevo actor en el desarrollo de la obesidad. *Revista médica de Chile*. 138. 10.4067/S0034-98872010000800013.
- Nishijima, S., Suda, W., Oshima, K., Kim, S. W., Hirose, Y., Morita, H., & Hattori, M. (2016). The gut microbiome of healthy Japanese and its microbial and functional uniqueness. *DNA research*; 23(2), 125–133. <https://doi.org/10.1093/dnares/dsw002>
- O'Callaghan, A., & van Sinderen, D. (2016). Bifidobacteria and Their Role as Members of the Human Gut Microbiota. *Frontiers in microbiology*, 7, 925. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00925>
- Organización Mundial de la Salud. (2019). *Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas. Serie de informes técnicos 916*. Informe de una Consulta Mixta de Expertos. https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_916_spa.pdf
- Organización Mundial de La Salud. (2016). *Informe mundial sobre la diabetes*. <https://www.who.int/diabetes/global-report/es/>
- Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud (2018). *Indicadores de salud*. Washington, DC. <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de->

la-salud/indicadores-de-salud-boletines/4072-indicadores-de-salud-aspectos-conceptuales-y-operativos-2018/file

Organización Mundial de La Salud. (2020). *La OMS anuncia el Pacto Mundial contra la Diabetes*. <https://www.who.int/news/item/17-11-2020-who-announces-the-global-diabetes-compact>

Organización Mundial de La Salud. (2020). *Las 10 principales causas de defunción en el mundo*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura [FAO]. (2012). *Identificar los productos de calidad vinculada al origen y sus posibilidades de favorecer el desarrollo sostenible*. <http://www.fao.org/3/au686s/au686s.pdf>

Panisello, P. (2014). Probióticos y prebióticos en la edad pediátrica: de la evidencia a la práctica clínica. *Form Act Pediat Atenc Prim*. 2014;7:(4):196-207. Acceso: 15/11/2017.
Disponible en: <https://fapap.es/articulo/320/probioticos-y-prebioticos-de-la-evidencia-a-la-practica-clinica>

Palau, M., S. Tulipani, M., Queipo, M., Urpi, F., Tinahones, C., & Lacueva, A. (2015). Metabolomic insight into the intricate gut microbial host interaction in the development of obesity and type 2 diabetes. *Front Microbiol.*, 6.
<http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2015.0115>

Perales, A., Castillo, O., Castañeda, M., Alemán, S., & Jiménez, J. (2016). La diabetes y la alimentación determinantes en la progresión de aterosclerosis. *Archivos de cardiología de México*, 86(4), 326-334. <https://doi.org/10.1016/j.acmx.2015.12.003>

- Pedersen, H., Gudmundsdottir, V., Nielsen, H., Hyotylainen, T., Nielsen, T., & Jensen, B. (2016). Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature*, 535 (7612): 376 – 381. <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-84978081339&origin=inward&txGid=9ddf6b6443e93e0af3cc2ca50b9f5a98>
- Porrata, C. (2008). *Introducción a la Macrobiótica*. Ciudad de La Habana: Editorial Universitaria. Disponible en:
https://www.researchgate.net/profile/Carmen_PorrataMaury/publication/262169873_Introduccion_a_la_Macrobitica/links/00b49536cc53dedf40000000.pdf
- Pussinen, P., Havulin, M., Lehto, J., Sundvall, V. (2011). Endotoxemia is associated with an increased risk of incident diabetes. *Diabetes Care*, 34. <http://dx.doi.org/10.2337/dc10-1676>
- Queipo, M., Boto, M., Mora M., Gomez, J., Clemente, M., Estruch, R., Cardona, F., Lacueva, C., & Tinahones, F. (2012). Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 95(6): 1323–1334, <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.027847>
- Quigley, E. (2017). Eje microbiota-cerebro-intestino y enfermedades neurodegenerativas. *Informes actuales de neurología y neurociencia*. 2017; 17 (12): 94. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0802-6>
- Rajilić-Stojanović, M., & de Vos, W. M. (2014). The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS microbiology reviews*, 38(5), 996–1047. <https://doi.org/10.1111/1574-6976.12075>

Restrepo, C., Estrada, H., y Saumett, G. (2017). Nutracéuticos y alimentos funcionales: una revisión de oportunidades. <https://10.17081/bonga.2204.c5>.

Revista Panamericana de Salud Pública. (2003). Asociación entre la edad del diagnóstico de diabetes tipo 2 y la gravedad del trastorno. *Am J Public Health*; 14(6):432-435. <https://scielosp.org/pdf/rpsp/2003.v14n6/434-435/es>

Rishor-Olney, C. R., & Hinson, M. R. (2020). Mediterranean Diet. In StatPearls. *StatPearls Publishing*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557733/>

Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G., Gasbarrini, A., & Mele, M. C. (2019). What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*, 7(1), 14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>

Rolon, O. (2016). *Efecto de la dieta macrobiótica como prevención en el desarrollo de cánceres del aparato digestivo*. Universidad de les Illes Balears. https://dspace.uib.es/xmlui/bitstream/handle/11201/145880/tfm_2015-16_MNHU_orr081_108.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Schnorr, S., Candela, M., Rampelli, S. (2014). Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. *Nat Commun*, 5: 3654. <https://doi.org/10.1038/ncomms4654>

Rosas, M. (2011). Inmunonutrición. Probióticos, prebióticos y simbióticos. *Ámbito Farmacéutico*; 30 (4): 54-59. <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-inmunonutricion-probioticos-prebioticos-simbioticos-X0212047X11247515>

- Santana, C., & Carbajo, A. (2016). Dieta vegetariana. Beneficios y riesgos nutricionales. *Form Act Pediatr Aten Prim*; 9(4):161-7. https://fapap.es/files/639-1439-RUTA/04_Dieta_vegetariana.pdf
- Severance, E. G., Prandovszky, E., Castiglione, J., & Yolken, R. H. (2015). Gastroenterology issues in schizophrenia: Why the gut matters. *Current psychiatry reports*, 17(5), 27. <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0574-0>
- Shen, W., Gaskins, H. R., & McIntosh, M. K. (2014). Influence of dietary fat on intestinal microbes, inflammation, barrier function and metabolic outcomes. *The Journal of nutritional biochemistry*, 25(3), 270–280. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.09.009>
- Sociedad Argentina de Nutrición. (2014). Alimentación vegetariana; Posicion de la Sociedad Argentina de Nutrición. http://www.sanutricion.org.ar/files/upload/files/Alimentacion_Vegetariana_Posicion_SAN.pdf
- Serino, M., Fernández, J., Fuentes, E., García, E., Queipo, M., Moreno, J., Sánchez, A., Burcelin, R., & Tinahoes, F. (2013). The gut microbiota profile is associated with insulin action in humans. *Acta Diabetol* **50**, 753–761 (2013). <https://doi.org/10.1007/s00592-012-0410-5>
- Stecher B., & Hardt, W. (2008). The role of microbiota in infectious disease. *Trend Microbiology*; 18(3):107-14. <https://doi.org/10.1016/.tim.2007.12.008.9>.
- Steliou, K., Boosalis, M. S., Perrine, S. P., Sangerman, J., & Faller, D. V. (2012). *Butyrate Histone Deacetylase Inhibitors. BioResearch Open Access*, 1(4), 192–198. doi:10.1089/biores.2012.0223. <https://doi.org/10.1089/biores.2012.0223>

- Suárez, J. (2015). Microbiota autóctona, probióticos y prebiótico. *Nutr Hosp* 2015;31(Supl 1):3-9. <https://doi.org/10.3305/nb.3015.31.sup1.8701>
- Tancredi, M., Rosengren, A., Svensson, A. M., Kosiborod, M., Pivodic, A., Gudbjörnsdóttir, S., Wedel, H., Clements, M., Dahlqvist, S., & Lind, M. (2015). Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 373(18), 1720–1732. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504347>
- Tilg, H., & Moschen, A. (2014). Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut.*, *Medline* 63. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2014-306928> |
- Urquiaga, I., Echeverría, G., Dussailant, C., & Rigotti, A. (2017). Origen, componentes y posibles mecanismos de acción de la dieta mediterránea. *Revista médica de Chile*, 145(1), 85-95. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872017000100012>
- Valentino, G., Tagle, R., y Acevedo, M. (2015). Dieta DASH y menopausia: Más allá de los beneficios en hipertensión arterial. *Revista Chilena de Cardiología*; 33: 215-222. <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchcardiol/v33n3/art08.pdf>
- Vargas, S. (2019). *Atención plena: el placer de alimentarnos disfrutando el momento presente. ¿Qué es la alimentación consciente y cómo puede beneficiar nuestra salud?* Universidad de Costa Rica. <https://www.ucr.ac.cr/noticias/2019/07/05/que-es-la-alimentacion-consciente-y-como-puede-beneficiar-nuestra-salud.html>
- Veríssima, C., Halder, F., De Sousa, A., & Siqueira, S. (2017). Action and function of *Faecalibacterium prausnitzii* in health and disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 31(6): 643-648. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.09.011>

- Wang, J., Tang, H., Zhang, C., Zhao, Y., Derrien, M., Rocher, E., Vlieg, J. E. van-Hylckama, Strissel, K., Zhao, L., Obin, M., & Shen, J. (2015). Modulation of gut microbiota during probiotic-mediated attenuation of metabolic syndrome in high fat diet-fed mice. *The ISME Journal*, 9(1), 1. <https://doi.org/10.1038/ismej.2014.99>
- Wildman, R. (2007). Handbook of nutraceuticals and functional foods. R. E. C. Wildman. 2d. Ed. Boca Raton, Fla.: CRC Press.
- World Gastroenterology Organisation. (2017). Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología; Probióticos y prebióticos. <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-spanish-2017.pdf>
- Wu, G., Chen, J., & Lewis, J. (2011). Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science*, 334(6052): 105-108. <https://doi.org/10.1126/science.1208344>
- Xu Y, Wang N, Tan HY, Li S, Zhang C, Feng Y. (2020). Función de *Akkermansia muciniphila* en la obesidad: interacciones con el metabolismo de los lípidos, la respuesta inmune y los sistemas intestinales. *Microbiología frontal*, 11: 219. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32153527>
- Zavala, M. (2011). *El concepto de calidad en los alimentos I*. Ministerio de Salud de Perú. https://www.midagri.gob.pe/portal/download/pdf/direccionesyoficinas/dgca/concepto_calidad_alimentosI.pdf

APENDICES Y ANEXOS

Apéndice N°1. Matriz de extracción de datos inicial.

# Artículo, título	Autor, año de publicación, idioma origina	VARIABLES de estudio	Población	Objetivo	Análisis/discusión	Resultados	Conclusión
1.							
2.							
3.							

Fuente: Elaboración propia (2021).

Apéndice N°2. Guía para la elección de estudios basado en la calidad de alimentación y asignación de puntaje.

	Indicadores de calidad				
	Variedad de los grupos de alimentos (vegetales, frutas, carbohidratos, proteínas, lácteos bajos en grasa)	Alimentación basada en la ingesta variada de proteína de origen vegetal (judías y guisantes), nueces y productos de soja y de proteína animal, incluyendo pescado, huevos, pollo y carnes no grasas.	Alimentación con énfasis en alimentos prebióticos y probióticos (fibra dietética soluble e insoluble, yogurt, leche fermentada etc.), dietas ricas en carbohidratos no digeribles, nutracéuticos y alimentos funcionales	Presencia de alguna dieta de tipo cualitativa (se toma en cuenta alguna de las siguientes: dieta mediterránea, DASH, dietas vegetarianas o veganas)	Presencia de alguna dieta cuantitativa (se toma en cuenta la restricción de alguno de los siguientes: control de las calorías, carbohidratos, grasas, minerales (sodio o potasio) y proteínas)
Puntuación	De 20 a 100 puntos, 20 puntos cada uno de los anteriores para considerarla como variada.	100 puntos si se presenta algún patrón de alimentación con énfasis en el consumo de proteínas ya sea vegetal animal o ambas, siempre que cumpla con las recomendaciones para la edad o acorde a la DM2	100 puntos si el estudio evalúa el efecto de cualquiera de los anteriores	100 puntos si el estudio cumple con alguno de los anteriores de acuerdo a los criterios o recomendaciones establecidos para cada uno.	100 puntos si se presenta alguno de los anteriores, si se demuestra que existe apego, modificación o reducción de los requerimientos para efectos de mejora de salud.

Fuente: Elaboración propia (2021).

Apéndice N°3. Guía para la elección de estudios basado en la composición de la microbiota intestinal y asignación de puntaje.

Composición de la microbiota intestinal					
	Estudios que en su título presenten la variable composición de la microbiota intestinal	Estudios que indiquen prevalencia de diversos grupos de bacterias en las diferentes partes del TGI o translocación bacteriana, disbiosis o mutualismo	Estudios que evalúan la influencia de algún alimento o indicador de la calidad de la alimentación sobre la composición de la microbiota intestinal	Estudios que evalúen la formación de butirato o la presencia de algún grupo de bacterias aerobias (Escherichia, Enterococcus, Streptococcus, Klebsiellas), anaerobias (Bifidobaeterium, Clostridium, Baeteroides, Eubaeterium), Laetobacillus, (Streptococcus, Peptostptococcus, Staphylococcus, Candida albicans) o streptococcus (Baeteroides, Aetinobacillus, Micrococcus)	
Puntuación	100 puntos si el estudio cumple con lo mencionado anteriormente.	100 puntos si el estudio cumple con lo mencionado anteriormente.	100 puntos si el estudio evalúa el efecto de cualquiera de los anteriores	100 puntos si el estudio evalúa o cumple con la presencia de algunos de los anteriores.	

Fuente: Elaboración propia (2021).

Apéndice N°4. Instrumento para la recolección de estudios que cumplan con la variable de calidad de la alimentación.

Título, autor y año de publicación	Objetivo	Población	Indicador de calidad de dieta	Puntuación según indicador	Validado (Si o no)
1.					
2.					
3.					

Fuente: Elaboración propia (2021).

Apéndice N°5. Instrumento para la recolección de estudios que cumplan con la variable de composición de la microbiota intestinal.

Título, autor y año de publicación	Objetivo	Población	Criterio de composición de la microbiota	Puntuación según criterio	Validado (Si o no)
1.					
2.					
3.					

Fuente: Elaboración propia, 2021.

Apéndice N° 6. Instrumento para tamizaje final de los estudios muestra.

N°	Título	Autor, año	Población (muestra)	Presencia DM2	Cumple con 2 variables o con 1 variable y la covariable DM2	Resultados principales	Tipo de estudio	Aplicabilidad después de lectura
1.								
2.								
3.								

Fuente: Elaboración propia (2021).

Apéndice N°7. Instrumento para clasificar los estudios según nivel de evidencia y recomendación.

N° de estudio	Título	Autor, año e idioma	Nivel de recomendación	Nivel de evidencia
1.				
2.				
3.				

Fuente: Elaboración propia (2021).

Apéndice N° 8. Matriz de selección y recolección de datos iniciales

Variable 1. Calidad de la alimentación

# Artículo, título	Autor, año de publicación, idioma original	Variables de estudio	Tamaño de muestra y población	Objetivo	Análisis/discusión	Resultados	Conclusión
1. Efectos de la dieta enriquecida con sardina sobre el control metabólico, la inflamación y la microbiota intestinal en pacientes con diabetes tipo 2 sin tratamiento previo	(Balfegó et al., 2016) Inglés	-Dieta enriquecida con sardina -Control metabólico -La inflamación -La microbiota intestinal -Diabetes Mellitus tipo 2	35 pacientes sin tratamiento previo con diabetes tipo 2 fueron aleatorizados para seguir una dieta estándar para diabetes tipo 2 o una dieta enriquecida con 100 g de sardinas 5 días a la semana.	controlar las porciones individuales de carbohidratos y modificar la calidad de las proteínas y grasas de la dieta sin restricción calórica específica, para evitar una posible interferencia de una alta pérdida de peso en los resultados del estudio.	La terapia nutricional es la piedra angular del tratamiento de la diabetes mellitus y las directrices dietéticas internacionales actuales recomiendan la inclusión de pescado (especialmente pescado azul) al menos dos veces por semana para los sujetos con DM2	No hubo diferencias significativas en el control glucémico entre los grupos al final del estudio. Ambos grupos disminuyeron la insulina plasmática y el modelo de evaluación de homeostasis - resistencia a la insulina. Sin embargo, solo SG aumentó la adiponectina en plasma en comparación con el nivel inicial. El índice de omega-3 aumentó un 2,6% en el SG en comparación con el 0,6% en el GC. Ambas intervenciones dietéticas disminuyeron el phylum Firmicutes y aumentaron las concentraciones de <i>E. coli</i> al final del estudio desde el inicio, mientras que el SG disminuyó la relación Firmicutes / Bacteroidetes	Aunque una dieta enriquecida con 100 g de sardinas 5 días a la semana durante 6 meses hasta una dieta estándar para la diabetes tipo 2 parece tener efectos neutrales sobre el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 sin tratamiento previo, esta intervención nutricional podría tener efectos beneficiosos sobre el riesgo cardiovascular. Además, ambas intervenciones dietéticas redujeron el HOMA-IR y alteraron la composición de la microbiota intestinal de los pacientes sin tratamiento previo con diabetes tipo 2.

Fuente: Elaboración propia, 2021.

Anexo N°1. Grado de recomendación y nivel de evidencia; Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford.

Estudios sobre tratamiento, prevención, etiología y complicaciones		
Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1 a	Revisión sistemática de ECA, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	1 b	ECA individual (con intervalos de confianza estrechos)
	1 c	Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación
B	2 a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	2 b	Estudio de cohortes individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad (< 80% de seguimiento)
	2 c	Investigación de resultados en salud
	3 a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	3 b	Estudios de casos y controles individuales
C	4	Serie de casos y estudios de cohortes y casos y controles de baja calidad.

*Si tenemos un único estudio con IC amplios o una revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa, se indica añadiendo el signo (-) al nivel de evidencia que corresponda y la recomendación que se deriva es una D

Fuente: Marzo y Viana, (2007).

Anexo N°2. Resultados del plan piloto.

N°	Título	Autor, año de publicación e idioma	Población muestra	Presencia de DM2	Cumple las 2 variables o con 1 variable y la covariable de DM2	Resultados principales	Tipo de estudio	Aplica según presencia de variables y covariable
1	Revisión sist	(Houghton et al., 2018). Inglés	7 ECA y 1 estudio	Si	Si, (covariable + 1 variable)	Las intervenciones dietét	Revisión sistemática	Si aplica.
2	La ingesta de	(Wijayabahu et al., 2019). Inglés	13 individuos sanc	No	No, solo una variable	La diversidad general de l	Estudio clínico controlado	Si aplica.
3	Fermentación	(Fehlbaum et al., 2018). Inglés	6 voluntarios sano	No	Si, (2 variables)	En cuanto a la Cuantifica	Estudio clínico controlado	Si aplica.
4	El efecto del i	(Chen et al., 2020). Inglés	10 donantes sanos	No	Si, (2 variables)	Los AGCC aumentaron	Estudio clínico controlado	Si aplica.
5	Impacto de la	(Flint & De Vos, 2014). Inglés	14 participantes d	No	Si, (2 variables)	Los filotipos de Ruminoc	Estudio controlado aleatorizado cruzado	Si aplica.
6	El efecto de u	(Myette et al., 2018). Inglés	16 participantes; 8	Si	Si, (covariable + 1 variable)	La glucosa media de cuatr	Estudio controlado aleatorizado	Si aplica.
7	Alteraciones	(Kristensen et al., 2016). Inglés	7 ECA	No	Si, (2 variables)	No se observaron efectos	Revisión sistemática	Si aplica.
8	Efecto de las	(Hernández, Jiménez & Bacardi, 2015). E	4 ECA	Si	Si, (covariable + 1 variable)	Los participantes con D	Revisión sistemática	Si aplica.
9	El probiótico	(Sato et al., 2017). Inglés	70 participantes	Si	Si, (covariable + 1 variable)	Al inicio del estudio, no l	Estudio controlado aleatorizado	Si aplica.
10	Las fraccione	(D'hoey et al., 2018). Inglés	6 varones (muestr	No	Si, (2 variables)	Usando un enfoque de in	Estudio clínico controlado	Si aplica.

Fuente: Elaboración propia (2021).

Anexo N°3. Tipo de estudios de muestra y características de los mismos obtenidos en el plan piloto.

Tipo de estudio	Muestra (n)	Características de los estudios							
		Presencia de variable 1 Calidad de la alimentación		Presencia de variable 2 Composición de la microbiota intestinal		Presencia de covariable Diabetes Mellitus tipo 2		Cumple con los criterios de inclusión	
		Sí	No	Sí	No	Sí	No	Si	No
ECA	3	3	-	1	2	2	1	3	-
Estudio clínico controlado	4	3	1	4	-	-	4	4	-
Revisión sistemática	3	2	1	2	1	2	1	3	-
Total	10	8	2	7	3	4	6		

Fuente: Elaboración propia (2021).

En la tabla anterior se muestra que, de los 10 estudios seleccionados (100% de la muestra) para llevar a cabo el plan piloto, la mayoría, es decir 4 de ellos (40%) corresponden a estudios clínicos controlados, seguido de tres estudios controlados aleatorizados (30%) y tres revisiones sistemáticas (30%). Dentro de las características principales de los estudios se obtiene que, de los cuatro estudios clínicos controlados, tres cuentan con la presencia de la variable 1 calidad de la alimentación, todos cuentan con la variable 2 composición de la microbiota intestinal y ninguno cuenta con la covariable de Diabetes Mellitus Tipo 2. Por otra parte, de los tres estudios controlados aleatorizados, todos incluyen la variable uno calidad de la alimentación, uno incluye la variable 2 composición de la microbiota intestinal y dos incluyen la covariable de Diabetes

Mellitus Tipo 2. Por último, de las tres revisiones sistemáticas incluidas en el plan piloto, dos incluyen la variable 1 calidad de la alimentación, dos la variable 2 composición de la microbiota intestinal y dos incluyen la covariable de Diabetes Mellitus Tipo 2.

Anexo N° 4. Selección de estudios según la presencia de las variables y la covariable del plan piloto.

Aplica como muestra	Presencia de variables y covariable			Total general
	Covariable + una variable	Dos variables	Solo una variable	
Sí	4	5		9
No			1	1
Total	4	5	1	10

Fuente: Elaboración propia (2021).

En la tabla 2 se muestra que, de los 10 estudios incluidos en el plan piloto, la mayoría es decir nueve de ellos (90%) si aplican como muestra ya que 5 de ellos (50%) cuentan con la presencia de las dos variables, de igual forma 4 de ellos (40%) incluyen la covariable DM2 y 1 una variable. Por último, solo un estudio (10%) no cumple como muestra para la investigación debido a que solo presenta una variable por lo que no cumple con los requisitos del filtro de tamizaje final.

Anexo 5. Base de datos de los artículos revisados.

N°	Título	Autor, año e idioma	Población muestra	Presencia de DM2	Cumple las 2 variables o con 1 variable y la covariable de DM2	Resultados principales	Tipo de estudio	Aplica según presencia de variables y covariable
1	Revisión sistemática que	(Houghton et al., 2018). Inglés	7 ECA y 1 estudio de grupo	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	Las intervenciones diet	Revisión sistemática	No aplica. Resultados no compatibles.
2	Alteraciones en la compo	(Kristensen et al., 2016). Inglés	7 ECA	No	Sí, (2 variables)	No se observaron efect	Revisión sistemática	No aplica. Resultados no compatibles.
3	Fermentación in vitro de f	(Fehlbaum et al., 2018). Inglés	6 voluntarios sanos	No	Sí, (2 variables)	En cuanto a la Cuantific	Estudio in vitro.	No aplica. Por tipo de estudio
4	El efecto del xilooligosac.	(Chen et al., 2020). Inglés	10 donantes sanos	No	Sí, (2 variables)	Los AGCC	Estudio clínico controlado	No aplica. Resultados no compatibles.
5	Impacto de la dieta y la va	(Flint & De Vos, 2014). Inglés	14 participantes donantes	No	Sí, (2 variables)	Los filotipos de Ruminc	Estudio controlado aleatorizado cruza	No aplica. Por fecha
6	El efecto de una dieta baj	(Myette et al., 2018). Inglés	16 participantes; 8 hombre	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	La glucosa media de cu	Estudio controlado aleatorizado	No aplica. Resultados no compatibles.
7	Ingesta dietética de frutas	(Jiang et al., 2020). Inglés	1879 participantes adultos	Sí	Sí, (covariable + 1 variables)	La ingesta de frutas en l	Estudio clínico controlado	No aplica. Resultados no compatibles.
8	Efecto de las dietas bajas	(Hernández, Jiménez & Bac	4 ECA	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	Los participantes con D	Revisión sistemática	No aplica. Resultados no compatibles.
9	Efecto de la suplementac	(Naderpoor et al., 2019). Inglés	26 participantes, 14 con st	No	Sí, (2 variables)	La diversidad alfa del pe	Estudio controlado aleatorizado	No aplica. Resultados no compatibles.
10	Las fracciones de salvad	(D'hoie et al., 2018). Inglés	6 varones (muestras fec	No	Sí, (2 variables)	Usando un enfoque de i	Estudio clínico controlado	No aplica. Resultados no compatibles.
11	Suplementación de vitam	(Pittas et al., 2019). Inglés	2382 participantes, 1211 co	No	No, (solo presenta 1 variable)	Se realiza un seguimiento	Estudio clínico controlado aleatorizad	No aplica. Por variables.
12	Influencia de una dieta me	(Pagliai et al., 2020). Inglés	23 participantes	No	Sí, (2 variables)	Las intervenciones dieté	Las intervenciones dietéticas no produjeron una diversidad sigr	No aplica. Texto incompleto
13	El probiótico reduce la tra	(Sato et al., 2017). Inglés	70 participantes: 35 con p	Sí	Sí, (covariable + 2 variables)	Al inicio del estudio, no	Estudio clínico controlado aleatorizad	Sí aplica.
14	La restricción de carbohid	(Francois et al., 2018). Inglés	11 participantes; 4 hombre	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	La dieta baja en carbohid	Estudio clínico controlado aleatorizad	No aplica. Resultados no compatibles.
15	Los efectos de la suplement	(Palacios et al., 2017). Inglés	60 participantes, 30 con p	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	Los hallazgos mejorarán	Estudio clínico controlado aleatorizad	No aplica. Resultados no compatibles.
16	Comparación de dietas b.	(Tay et al., 2015). Inglés	78 participantes, 41 en el p	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	Ambos grupos lograror	Estudio clínico controlado aleatorizad	No aplica. Resultados no compatibles.
17	El papel de la fibra dietétic	(Ojo et al., 2020). Inglés	9 ECA	Sí	Sí, (covariable + 2 variables)	Se identificaron cuatro	Revisión sistemática	No aplica. Texto incompleto
18	Fibra dietética y cereales i	(Reynolds et al., 2020). Inglés	44 estudios	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	Se realizaron metanálisi	Revisión sistemática	No aplica. Resultados no compatibles.
19	Ingesta de fibra dietética y	(McRae et al., 2018). Inglés	16 metanálisis	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	En los metanálisis que c	Revisión sistemática	No aplica. Resultados no compatibles.
20	Dieta cetogénica y microb	(Paoli et al., 2019). Inglés	9 estudios	No	Sí, (2 variables)	Efectos de la dieta ceto	Revisión sistemática	No aplica. Resultados no compatibles.
21	Efecto de un patrón dietét	(Guglielmetti et al., 2020). In	50 sujetos	No	Sí, (2 variables)	-	Estudio clínico controlado aleatorizad	No aplica. Resultados no compatibles.
22	La intervención de la dieta	(Ghosh et al., 2020). Inglés	612 participantes	No	Sí, (2 variables)	La adherencia a la dieta	Estudio clínico controlado aleatorizad	No aplica. Resultados no compatibles.
23	La ingesta habitual de fibr	(Healey et al., 2018). Inglés	67 participante; 34 con pre	No	Sí, (2 variables)	La comparación entre g	Estudio clínico controlado aleatorizad	No aplica. Resultados no compatibles.
24	Efectos de las dietas baja	(Vandeputte et al., 2020). In	15 estudios; 13 ECA y 2 es	No	Sí, (2 variables)	Se extrajo información	Revisión sistemática	No aplica. Resultados no compatibles.
25	Efectos de los probiótico	(Sun et al., 2020). Inglés	-	Sí	Sí, (covariable + 2 variables)	-	Revisión sistemática y metanálisis	No aplica. Resultados no compatibles.
26	Frutos secos y su efecto	(Creedon et al., 2020). Inglés	8 ECA	No	Sí, (2 variables)	El consumo de frutos s	Revisión sistemática	No aplica. Resultados no compatibles.
27	Una dieta enriquecida con	(Bamberger et al., 2018). In	135 sujetos	No	Sí, (2 variables)	La suplementación con	Estudio clínico controlado aleatorizad	No aplica. Resultados no compatibles.
28	La dieta rica en granos int	(Roager et al., 2019). Inglés	60 sujetos adultos	No	Sí, (2 variables)	En comparación con el	Estudio clínico controlado aleatorizad	No aplica. Resultados no compatibles.
29	Efectos del consumo reg	(Bellikci et al., 2019). Inglés	22 participantes; 12 con ke	No	Sí, (2 variables)	El microbioma intestinal	Estudio clínico controlado aleatorizad	No aplica. Resultados no compatibles.
30	Modulación dietética de l.	(Brahe et al., 2015). Inglés	58 mujeres	No	Sí, (2 variables)	No hubo diferencias en	Estudio clínico controlado aleatorizad	No aplica. Por fecha
31	La sustitución de cereales	(Vanegas et al., 2017). Inglés	81 participantes; 49 hombr	No	Sí, (2 variables)	No hubo diferencia en e	Estudio clínico controlado aleatorizad	No aplica. Resultados no compatibles.
32	Fibra dietética, microbiot	(Mjhrstad et al., 2020). Inglés	16 ECA	No	Sí, (2 variables)	En personas con diabet	Revisión sistemática	No aplica. Resultados no compatibles.
33	Perfil global de las enzima	(Bhattacharya et al., 2015). I	448 individuos	No	Sí, (2 variables)	El estudio identifica un g	Estudio clínico controlado aleatorizad	No aplica. Por fecha
34	Cantidades bajas de fibra	(Sasaki et al., 2018). Inglés	8 voluntarios	No	Sí, (2 variables)	Para comparar el efect	Estudio clínico controlado aleatorizad	No aplica. Resultados no compatibles.

N°	Título	Autor, año e idioma	Población muestra	Presencia de DM2	Cumple las 2 variables o con 1 variable y la covariable de DM2	Resultados principales	Tipo de estudio	Aplica según presencia de variables y covariable
35	Potencial prebiótico de u	(Costabile et al., 2016). Inglés	24 participantes; 12 mujeres	No	Sí, (2 variables)	El análisis FISH mostró	Estudio clínico controlado aleatorizado	No aplica. Resultados no compatibles.
36	Efectos de una dieta baja	(Hiel et al., 2019). Inglés	26 individuos sanos	No	Sí, (2 variables)	Las principales modifica	Estudio clínico de grupo único	No aplica. Resultados no compatibles.
37	Los prebióticos reducen l	(Nicolucci et al., 2017). Inglés	-	No	Sí, (2 variables)	Después de 16 semanas	Estudio clínico controlado aleatorizado	No aplica. Resultados no compatibles.
38	Efecto de un suplemento	(Moreno et al., 2018). Inglés	24 participantes	No	Sí, (2 variables)	En muestras fecales se	Estudio clínico controlado aleatorizado	No aplica. Por tipo de estudio
39	El consumo y procesamie	(Holscher et al., 2018). Inglés	18 participantes	No	Sí, (2 variables)	Los datos revelaron que	Estudio clínico controlado aleatorizado	No aplica. Resultados no compatibles.
40	Un viaje hacia la dieta mex	(Esposito et al., 2015). Inglés	8 metanálisis y 5 ECA	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	Un metanálisis 'de novo'	Revisión sistemática	No aplica. Por fecha
41	Grupos de alimentos y rie	(Schwingshackl et al., 2017)	439 artículos de texto cor	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	El consumo óptimo de	Metanálisis	No aplica. Resultados no compatibles.
42	Efecto de una dieta vegar	(Lee et al., 2016). Inglés	93 participantes; 47 dieta	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	Entre los 106 participant	Estudio clínico controlado aleatorizado	No aplica. Resultados no compatibles.
43	Efectos de la berberina y l	(Zhang et al., 2020). Inglés	409 participantes; 106 en e	Sí	Sí, (covariable + 2 variables)	Al final de la intervenció	Estudio clínico controlado aleatorizado	Sí aplica.
44	Impacto de un patrón diet	(Vitale et al., 2018). Inglés	2568 participantes; 1534 h	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	Consumir una dieta alta	Estudio clínico controlado aleatorizado	No aplica. Resultados no compatibles.
45	El efecto de la dieta baja e	(Wang et al., 2018). Inglés	49 participantes	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	Cuarenta y nueve pacier	Estudio clínico controlado aleatorizado	No aplica. Resultados no compatibles.
46	Efecto de la dieta intermit	(Carter et al., 2018). Inglés	137 participantes; 70 en el	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	Noventa y siete particip	Estudio clínico controlado aleatorizado	No aplica. Resultados no compatibles.
47	La dieta vegetariana mejo	(Kahleova et al., 2015). Inglés	74 participantes; 37 con d	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	El 43 por ciento de los p	Estudio clínico controlado aleatorizado	No aplica. Por fecha
48	Un ensayo piloto aleatoriz	(Saslow et al., 2014). Inglés	Pacientes de 18 años o m	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	34 participantes a los q	Estudio clínico controlado aleatorizado	No aplica. Por fecha
49	Efecto del uso combinad	(Liu et al., 2018). Inglés	122 participantes con DM	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	En comparación con el	Estudio clínico controlado aleatorizado	No aplica. Resultados no compatibles.
50	Dietas basadas en planta:	(Chen et al., 2018). Inglés	6798 participantes del Est	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	Los datos de la ingesta	Estudio clínico controlado aleatorizado	No aplica. Resultados no compatibles.
51	Variedad de alimentos, div	(Danquah et al., 2018). Inglés	3810 participantes	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	La FVS (construimos la	Estudio clínico controlado aleatorizado	No aplica. Resultados no compatibles.
52	Efectos de la dieta enriqu	(Balfegó et al., 2016). Inglés	35 pacientes sin tratamier	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	No hubo diferencias sig	Estudio clínico controlado aleatorizado	No aplica. Por tipo de estudio
53	Efecto de los probióticos	(Li et al., 2016). Inglés	12 ECA	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	Los perfiles de lípidos (n	Metanálisis de ECA	No aplica. Resultados no compatibles.
54	Influencia de la dieta en el	(Singh et al., 2017). Inglés	188 Estudios	No	Sí, (2 variables)	Un estudio basado en el	Revisión sistemática	No aplica. Resultados no compatibles.
55	Las dietas para adelgazar	(Russell et al., 2011). Inglés	17 participantes	No	No, (solo presenta 1 variable)	En comparación con la	Estudio clínico controlado aleatorizado	No aplica. Por variables.
56	Los ácidos grasos dietéti	(Agans et al., 2018). Inglés	-	No	Sí, (2 variables)	Se utiliza un sistema de	Estudio clínico controlado aleatorizado	No aplica. Resultados no compatibles.
57	Características de la micr	(Bailén et al., 2020). Inglés	71 participantes	No	Sí, (2 variables)	No se encontraron difer	No especifica tipo de estudio	No aplica. Por tipo de estudio
58	Impacto de los ácidos gra	(Patterson et al., 2014). Inglés	-	No	Sí, (2 variables)	Los datos presentados	Estudio observacional	No aplica. Estudio en animales
59	El papel de los ácidos gra	(Den Besten et al., 2013). In	-	No	Sí, (2 variables)	-	Estudio observacional	No aplica. Estudio en animales
60	La suplementación con pi	(Wang et al., 2020). Inglés	64 minicerdas	No	Sí, (2 variables)	Los resultados mostrar	Estudio observacional	No aplica. Estudio en animales
61	Efectos de las variedades	(Koutsos et al., 2017). Inglés	3 participantes, donantes	No	Sí, (2 variables)	Todas las variedades de	No especifica tipo de estudio	No aplica. Por tipo de estudio
62	Interacciones dieta-micro	(Jeffrey et al., 2013). Inglés	-	No	Sí, (2 variables)	Aunque se sabe desde h	Revisión sistemática	No aplica. Por variables
63	Sentimiento intestinal: en:	(Nikolova et al., 2019). Inglés	3 ECA	No	Sí, (2 variables)	-	Revisión sistemática	No aplica. Resultados no compatibles.
64	Los efectos de los probióc	(Wallace et al., 2017). Inglés	10 estudios	No	Sí, (2 variables)	Diez estudios cumpliero	Revisión sistemática	No aplica. Resultados no compatibles.
65	Una dieta baja en FODMA	(Sloan et al., 2018). Inglés	37 participantes adultos y	No	Sí, (2 variables)	La dieta baja en FODMA	Estudio clínico controlado aleatorizado	No aplica. Resultados no compatibles.
66	La dieta, la actividad físic	(Whisner et al., 2018). Inglés	82 participantes	No	Sí, (2 variables)	No se observaron difer	Estudio observacional transversal	No aplica. Por tipo de estudio.
67	La ingesta dietética de pa	(Wijayabahu et al., 2019). Ing	13 participantes sanos	No	Sí, (2 variables)	La diversidad general de	Estudio exploratorio	No aplica. Por tipo de estudio.
68	Los suplementos de fibra	(Gamae et al., 2018). Inglés	6 pacientes sanos	No	Sí, (2 variables)	Los resultados de la sec	Estudio clínico controlado	No aplica. Resultados no compatibles.

N°	Título	Autor, año e idioma	Población muestra	Presencia de DM2	Cumple las 2 variables o con 1 variable y la covariable de DM2	Resultados principales	Tipo de estudio	Aplica según presencia de variables y covariable
69	Los cambios en la microbiota	(Zhang et al., 2013). Inglés	121 participante; tolerancia	No	No, (solo presenta 1 variable)	Para explorar la relación	Estudio clínico controlado aleatorizado	No aplica. Por variables.
70	La plasticidad de la microbiota	(Grembi et al., 2011). Inglés	66 sujetos; 32 asignados	No	Sí, (2 variables)	La cohorte de descubrir	Estudio clínico controlado aleatorizado	No aplica. Por fecha
71	Vinculación de patrones de	(Wu et al., 2011). Inglés	98 individuos	No	Sí, (2 variables)	-	Revisión sistemática	No aplica. Por fecha
72	Metabolitos de la microbiota	(Heianza et al., 2019). Inglés	504 adultos con sobrepeso	No	Sí, (2 variables)	Las mayores disminuciones	Estudio clínico controlado aleatorizado	No aplica. Resultados no compatibles.
73	El metanálisis revela alteraciones	(Bisanz et al., 2019). Inglés	27 estudios; 25 en murino	No	Sí, (2 variables)	A través de un marco de	Metanálisis	No aplica. Estudios en animales.
74	Efectos de Bifidobacterium	(Vitellio et al., 2019). Inglés	23 participantes	No	Sí, (2 variables)	Los síntomas, el microbioma	Estudio clínico controlado aleatorizado	No aplica. Resultados no compatibles.
75	Revisión sistemática de la	(Shortt et al., 2018). Inglés	88 Estudios	No	Sí, (2 variables)	La MI juega un papel en	Revisión sistemática	No aplica. Resultados no compatibles.
76	Disbiosis de la microbiota	(Brown et al., 2012). Inglés	-	No	Sí, (2 variables)	Todavía no está claro si	No especifica tipo de estudio	No aplica. Por tipo de estudio.
77	Las proteínas y el bacteriocin	(Abulizi et al., 2019). Inglés	32 ratones	No	Sí, (2 variables)	Se llega a la conclusión de	Estudio observacional	No aplica. Estudio en animales.
78	Cambios de la microbiota	(Cheng et al., 2021). Inglés	30 participantes; 15 de 20	No	No, (solo presenta 1 variable)	Para caracterizar la microbiota	Estudio clínico invitro	No aplica. Por variables.
79	El microbioma intestinal, y	(Badal et al., 2012). Inglés	27 Estudios	No	No, (solo presenta 1 variable)	Se identificaron 27 estudios	Revisión sistemática	No aplica. Por variables.
80	La adaptación metabólica	(Serino et al., 2012). Inglés	100 ratones machos	No	Sí, (2 variables)	A pesar de que los ratones	Estudio clínico controlado	No aplica. Estudio en animales.
81	Estructura, función y diversidad	(Consorcio del Proyecto de	242 adultos; 129 hombres	No	No, (solo presenta 1 variable)	El proyecto encontró er	No especifica tipo de estudio	No aplica. Por variables.
82	La variación en la inmunidad	(Vatanen et al., 2016). Inglés	74 lactantes	No	No, (no presenta de forma cl	Se seleccionó una subco	No especifica tipo de estudio	No aplica. Por variables.
83	Eje intestino-órgano: alcohol	(Ahlawat et al., 2020). Inglés	55 estudios	No	No, (no presenta de forma cl	Al mismo tiempo, el GIV	Revisión sistemática	No aplica. Por variables.
84	La disbiosis de la microbiota	(Li et al., 2017). Inglés	56 sujetos con pHTN y 95	No	No, (solo presenta 1 variable)	En comparación con lo	Estudio de cohorte prospectivo.	No aplica. Por variables.
85	La etnia influye en la microbiota	(Dwijanto et al., 2013). Inglés	214 miembros de la comunidad	No	No, (solo presenta 1 variable)	La microbiota intestinal	Estudio transversal	No aplica. Por variables.
86	Estructuras comunitarias	(Tyakht et al., 2013). Inglés	96 sujetos adultos rusos	No	No, (solo presenta 1 variable)	Las comunidades de va	Estudio descriptivo	No aplica. Por variables.
87	Utilización de carbohidratos	(Cantarel, Lombard y Henris	148 sujetos	No	Sí, (2 variables)	Tras el examen de 493 g	Estudio clínico controlado	No aplica. Por fecha
88	Perfil global de enzimas de	(Bhattacharya, Ghosh y Ma	448 individuos	No	Sí, (2 variables)	Este estudio informa de	Estudio descriptivo	No aplica. Por tipo de estudio.
89	El modo de parto afecta la	(Rutayisire et al., 2016). Inglés	7 Estudios	No	No, (solo presenta 1 variable)	Siete de los 652 estudios	Revisión sistemática	No aplica. Por variables.
90	Microbiota intestinal de la	(Azad et al., 2013). Inglés	24 bebés a término (37 a	No	Sí, (2 variables)	Se observa una alta vari	Estudio descriptivo	No aplica. Por tipo de estudio
91	Composición de la microbiota	(Fouhy et al., 2012). Inglés	-	No	No, (no presenta de forma cl	La microbiota intestinal	Revisión sistemática	No aplica. Por variables.
92	Composición del microbioma	(Dias et al., 2020). Inglés	Tres estudios en humano	No	No, (solo presenta 1 variable)	Estudios en humanos: li	Revisión sistemática	No aplica. Por variables.
93	Análisis comparativo de la	(Yun et al., 2017). Inglés	1274 sujetos	No	No, (solo presenta 1 variable)	Se confirmaron las difer	Estudio transversal	No aplica. Por variables.
94	Efecto del té de hierbas sobre	(Zhang et al., 2019). Inglés	-	Sí	No, (solo presenta la covaria	Es un protocolo de revi	Revisión sistemática	No aplica. Por tipo de estudio.
95	Microbiota intestinal alterada	(Allin et al., 2018). Inglés	268 adultos (134 con pred	No	No, (solo presenta 1 variable)	Se encontró que cinco c	Estudio clínico controlado	No aplica. Por variables.
96	Alteraciones en el microbioma	(Das et al., 2021). Inglés	83 individuos (30 sanos, 2	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	Los principales microbio	Estudio clínico controlado	No aplica. Resultados no compatibles.
97	Revelando vínculos entre	(Al Bataineh, Dash y Bel La	50 individuos (25 sujetos)	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	Los sujetos con DM2 e	Estudio clínico controlado	No aplica. Resultados no compatibles.
98	La microbiota intestinal de	(Escobar et al., 2014). Inglés	30 voluntarios	No	No, (solo presenta 1 variable)	Descubrimos que la cor	Estudio clínico controlado	No aplica. Por variables.
99	La dieta con fenilacetona	(Bassanini et al., 2014). Inglés	Un total de 42 niños (21 P	No	No, (solo presenta 1 variable)	Para cada grupo, inscrib	Estudio clínico controlado	No aplica. Por fecha
100	Los efectos de las fibras sobre	(Jefferson y Adolphus, 201	40 estudios	No	Sí, (2 variables)	Las medidas de resulta	Revisión sistemática	No aplica. Resultados no compatibles.
101	El salvado de trigo promueve	(Duncan et al., 2016). Inglés	4 participantes	No	Sí, (2 variables)	Mostramos aquí media	Estudio clínico controlado	No aplica. Resultados no compatibles.

N°	Título	Autor, año e idioma	Población muestra	Presencia de DM2	Cumple las 2 variables o con 1 variable y la covariable de DM2	Resultados principales	Tipo de estudio	Aplica según presencia de variables y covariable
102	La combinación de depor	(Jang et al., 2019). Inglés	45; culturistas (n = 15), co	No	Sí, (2 variables)	Demostramos que el tip	No especifica tipo de estudio	No aplica. Por tipo de estudio.
103	Impacto de la ingesta de p	(Prokopidis et al., 2020). Ing	-	No	Sí, (2 variables)	-	Revisión sistemática	No aplica. Resultados no compatibles.
104	La microbiota intestinal d	(Björklund et al., 2012). Inglé	47 voluntarios; 23 en el gru	No	Sí, (2 variables)	Se observaron cambios	Estudio clínico controlado	No aplica. Por fecha
105	Dieta, actividad física o a	(Hemmingsen et al., 2017). li	12 ECA	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	<u>Hay estudios de cohorte</u>	Revisión sistemática	No aplica. Resultados no compatibles.
106	Papel de la dieta en la inci	(Neuenschwander et al., 201	53 estudios	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	Se incluyeron 53 publica	Revisión sistemática	No aplica. Resultados no compatibles.
107	Técnicas de cambio de co	(Cradock et al., 2017). Inglés	13 ECA	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	Se identificaron trece E	Revisión sistemática y metanálisis	No aplica. Resultados no compatibles.
108	Omega-3, omega-6 y gras	(Brown et al., 2019). Inglés	83 ECA	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	Se incluyeron 83 ensayo	Revisión sistemática y metanálisis	No aplica. Resultados no compatibles.
109	Efectividad de una interve	(Alonso et al., 2019). Inglés	204 sujetos	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	En el GC, las puntuacion	Estudio controlado aleatorizado	No aplica. Resultados no compatibles.
110	Suplementos de ácido as	(Shi et al., 2020). Inglés	-	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	Nuestro estudio propor	Protocolo de revisión sistemática y m	No aplica. Por tipo de estudio.
111	Una dieta alta en proteína	(Wycherley et al., 2010). Inglé	59 hombres y mujeres con	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	Cincuenta y nueve partici	Estudio clínico controlado aleatorizad	No aplica. Por fecha
112	Beneficios endoteliales a	(Barbosa et al., 2018). Inglés	36 pacientes con DM2	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	Ambas estrategias dieté	Estudio clínico controlado aleatorizad	No aplica. Resultados no compatibles.
113	Revisión sistemática y m	(Ajala, English & Pinkney, 21	20 ECA	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	Se incluyeron un total de	Revisión sistemática y metanálisis	No aplica. Por fecha
114	Evaluación de la ingesta c	(Thewjitcharoen et al., 2018)	213 participantes	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	Un total de 304 paciente	Estudio clínico controlado aleatorizad	No aplica. Por variables.
115	La ingesta alta de fibra y b	(AlEissa et al., 2016). Inglés	2458 mujeres	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	Después de ajustar la e	Estudio clínico controlado	No aplica. Resultados no compatibles.
116	El consumo de carne y su	(Van Woudenberg et al., 20	4366 participantes holand	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	Un incremento de 50 g d	Estudio clínico controlado	No aplica. Por fecha
117	Estilo de vida y progresión	(Bennasar et al., 2012). Inglé	27.844 trabajadores adult	Sí	No, (solo presenta 1 variable)	Entre los trabajadores s	Estudio clínico controlado	No aplica. Por variables.
118	Los españoles con diabet	(Alcubierre et al., 2020). Ingl	476 participantes (238 cor	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	Se calcularon la puntuac	Estudio clínico controlado	No aplica. Resultados no compatibles.
119	Asociación de patrones c	(Wawro et al., 2016). Inglés	1287 participantes.	Sí	No, (solo presenta 1 variable)	En la muestra total del e	Estudio clínico controlado	No aplica. Por variables.
120	Múltiples patrones dietéti	(Cespedes et al., 2016). Inglé	101.504 participantes (mujer	Sí	No, (solo presenta 1 variable)	-	Estudio clínico controlado	No aplica. Por variables.
121	La calidad de la dieta está	(Cheung et al., 2018). Inglés	211 adultos chinos con DM	Sí	No, (solo presenta 1 variable)	Los pacientes obesos c	Estudio clínico controlado	No aplica. Por variables.
122	Ácidos grasos fosfolípidi	(Jannasch et al., 2017). Inglé	653 participantes	Sí	No, (solo presenta 1 variable)	En esta población de es	Estudio clínico controlado	No aplica. Por variables.
123	Concentraciones plasmá	(Schwenke et al., 2013). Inglé	305 personas	Sí	No, (solo presenta 1 variable)	En un modelo que inclui	Estudio clínico controlado	No aplica. Por variables.
124	Ácidos grasos trans circ	(Wang et al., 2015). Inglés	2.919 adultos	Sí	No, (solo presenta 1 variable)	En los análisis de biomé	Estudio clínico controlado	No aplica. Por variables.
125	Factores relacionados de	(Jing et al., 2018). Inglés	18 Estudios	Sí	No, (solo presenta 1 variable)	Se incluyeron 18 estudio	Revisión sistemática y metanálisis	No aplica. Por variables.
126	La asociación del consum	(Parker et al., 2013). Inglés	72.215 mujeres	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	Hubo 3.465 casos de D	Estudio observacional	No aplica. Por tipo de estudio.
127	Los patrones dietéticos e	(Villegas et al., 2010). Inglés	74 942 mujeres	Sí	No, (solo presenta 1 variable)	Identificamos tres grup	Estudio clínico controlado	No aplica. Por variables.
128	Impacto de la dieta y la va	(Salonen et al., 2014). Inglés	14 sujetos con síndrome f	No	Sí, (2 variables)	Se evaluó la diversidad	Estudio clínico controlado aleatorizad	No aplica. Por fecha
129	Efectos de la suplementa	(Kanazawa et al., 2021). Inglé	88 pacientes obesos con	Sí	Sí, (covariable + 2 variables)	El criterio de valoración,	Estudio clínico controlado aleatorizad	Sí aplica.
130	Los efectos beneficiosos	(Hsieh et al., 2018). Inglés	68 pacientes con DM2	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	Se realizó además un es	Estudio clínico controlado aleatorizad	No aplica. Resultados no compatibles.
131	La reducción dietética a c	(Karusheva et al., 2019). Inglé	12 participantes	Sí	Sí, (covariable + 2 variables)	Después de que el BCA	Estudio clínico controlado aleatorizad	Sí aplica.
132	Resultados a doce mese	(Saslow et al., 2017). Inglés	34 participantes; 16 a una	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	Toda participa se alent	Estudio clínico controlado aleatorizad	No aplica. Resultados no compatibles.
133	Efectos de un simbiótico	(Horvath et al., 2019). Inglés	26 pacientes con diabetes	Sí	Sí, (covariable + 2 variables)	No hubo cambios en el	Estudio clínico controlado aleatorizad	Sí aplica.
134	La ingesta dietética habitu	(Takewaki et al., 2021). Inglé	18 participantes con DM2	Sí	Sí, (covariable + 2 variables)	Las abundancias de dos	Estudio clínico controlado	No aplica. Resultados no compatibles.

N°	Título	Autor, año e idioma	Población muestra	Presencia de DM2	Cumple las 2 variables o con 1 variable y la covariable de DM2	Resultados principales	Tipo de estudio	Aplica según presencia de variables y covariable
135	La transglucosidasa mejorada	(Sasaki et al., 2013). Inglés	60 pacientes	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	Los componentes de C	Estudio clínico controlado aleatorizado	No aplica. Por fecha
136	Efecto prebiótico de los fructanos	(Birkeland et al., 2020). Inglés	25 participantes	Sí	Sí, (covariable + 2 variables)	El tratamiento con fructanos	Estudio clínico controlado aleatorizado	Sí aplica.
137	Modulación estructural de la microbiota	(Xu et al., 2014). Inglés	187 pacientes	Sí	Sí, (covariable + 2 variables)	GQD mejoró significativamente	Estudio clínico controlado aleatorizado	No aplica. Por fecha
138	Efectos de Lactobacillus	(Park et al., 2020). Inglés	70 participantes	No	Sí, (2 variables)	El tratamiento con LPQ	Estudio clínico controlado aleatorizado	No aplica. Resultados no compatibles.
139	Evaluación de la suplementación	(Lambert et al., 2014). Inglés	60 participantes	No	Sí, (2 variables)	-	Estudio clínico controlado aleatorizado	No aplica. Por fecha
140	Efectos de una dieta vegetal	(Kahleova et al., 2020). Inglés	115 participantes	Sí	Sí, (covariable + 2 variables)	De los 168 participantes	Estudio clínico controlado aleatorizado	Sí aplica.
141	Estado nutricional e influencia	(Sakkas et al., 2020). Inglés	-	No	Sí, (2 variables)	-	No específica tipo de estudio	No aplica. Por tipo de estudio
142	Impacto de una dieta vegetal	(Zhang et al., 2018). Inglés	29 voluntarios sanos en tránsito	No	Sí, (2 variables)	Se inscribieron veintinueve	No específica tipo de estudio	No aplica. Por tipo de estudio.
143	Impacto de un patrón dietético	(Vitale et al., 2018). Inglés	2568 participantes	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	Comer una dieta alta en fibra	No específica tipo de estudio	No aplica. Por tipo de estudio
144	Los galactosidos	(Gonai et al., 2017). Inglés	52 pacientes divididos en dos grupos	Sí	Sí, (covariable + 2 variables)	GOS restauró la abundancia	Estudio aleatorizado controlado, doble ciego	Sí aplica.
145	Modulación de la disbiosis	(Candela et al., 2016). Inglés	40 participantes: Dieta Ma-Pi 2	Sí	Sí, (covariable + 2 variables)	La dieta Ma-Pi 2 se asoció	Estudio clínico controlado aleatorio	Sí aplica.
146	Una intervención dietética	(Medina et al., 2019). Inglés	81 y número final del grupo	Sí	Sí, (covariable + 2 variables)	El DP estimuló la abundancia	Estudio clínico doble ciego aleatorizado	Sí aplica.
147	Interacciones huésped-microbiota	(Pedersen et al., 2016). Inglés	29 pacientes; 14 con fibrosis	Sí	Sí, (covariable + 2 variables)	No hubo efectos significativos	Estudio clínico aleatorizado, paralelo	Sí aplica.
148	Los efectos de la suplementación	(Kassaiyan et al., 2017). Inglés	120 adultos prediabéticos	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	Los beneficios potenciales	Protocolo de estudio para un ensayo	No aplica. Por tipo de estudio.
149	Las nueces y los aceites vegetales	(Tindall, A et al., 2020). Inglés	42 adultos con riesgo cardiovascular	No	Sí, (2 variables)	Hubo 9 taxones significativos	Estudio clínico controlado aleatorizado	No aplica. Resultados no compatibles.
150	El metanálisis revela alteraciones	(Bisanz, J et al., 2019). Inglés	1073 muestras murinas y humanas	No	Sí, (2 variables)	Nuestros resultados es	Metanálisis de estudios de secuenciación	No aplica. Estudios en animales
151	Efectos de la alteración de la microbiota	(Kuthyar et al., 2021). Inglés	61 individuos (remoto = control)	No	No, (solo presenta una variable)	El tipo de hábitat se asoció	Estudio clínico controlado aleatorizado	No aplica. Por variables.
152	Interacciones huésped-microbiota	(Kaico et al., 2014). Inglés	-	No	No, (no presenta de forma clara)	Hay potencialmente muchos	Revisión sistemática	No aplica. Por variables.
153	Cambios de la microbiota	(Bryrup et al., 2019). Inglés	23 humanos	No	No, (solo presenta una variable)	La intervención con metformina	Estudio clínico de intervención no ciego	No aplica. Por variables.
154	Los micobiosomas intestinales	(Jayasudha et al., 2020). Inglés	75 pacientes	Sí	Sí, (2 variables)	Se analizaron 30 micobiosomas	Estudio clínico no aleatorizado	No aplica. Resultados no compatibles.
155	Cambios en la flora intestinal	(Marathe et al., 2012). Inglés	6 pacientes	No	No, (solo presenta una variable)	Se obtuvieron un total de	Estudio clínico no aleatorizado	No aplica. Por variables.
156	Sucesión microbiana durante	(De Paepe, Verspreet, Couvreur)	-	No	Sí, (2 variables)	La colonización y fermentación	Estudio clínico controlado aleatorizado	No aplica. Resultados no compatibles.
157	La interleucina-15 promueve	(Meisel et al., 2017). Inglés	-	No	No, (solamente presenta una variable)	Los resultados arrojan un	Estudio experimental	No aplica. Por tipo de estudio y variables
158	La relación Firmicutes / Bacteroidetes	(Mariat et al., 2009). Inglés	-	No	No, (solamente presenta una variable)	Al comparar los perfiles	No específica tipo de estudio	No aplica. Por tipo de estudio y variables
159	Perfil de la microbiota intestinal	(Rahayu et al., 2019). Inglés	80 participantes	No	No, (solamente presenta una variable)	La población bacteriana	No específica tipo de estudio	No aplica. Por tipo de estudio y variables
160	Efectos de los probióticos	(Salazar et al., 2020). Inglés	120 participantes con DM2	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	Dado que la eficacia de	Estudio clínico aleatorizado, doble ciego	No aplica. Resultados no compatibles.
161	Efecto de las dietas bajas en carbohidratos	(Hernández, Jiménez & Bacallao)	4 ECA	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	Se observó una reducción	Revisión sistemática	No aplica. Resultados no compatibles.
162	Efectos de la dieta DASH	(Paula, T et al., 2015). Inglés	40 pacientes hipertensos	Sí	Sí, (2 variables)	Los resultados del presente	Estudio clínico controlado aleatorizado	No aplica. Por fecha
163	La endotoxemia se asocia	(Pussinen et al., 2011). Inglés	7169 participantes	Sí	No, (solo presenta una variable)	Tanto los sujetos con diabetes	No específica tipo de estudio	No aplica. Resultados no compatibles.
164	Efectividad de una intervención	(Domínguez, R et al., 2019). Inglés	204 participantes	Sí	Sí, (2 variables)	Los resultados de este	Estudio clínico controlado aleatorizado	No aplica. Resultados no compatibles.
165	Alimentación saludable y	(Avedzi et al., 2019). Inglés	67 participantes con DM2	Sí	Sí, (2 variables)	-	Protocolo para un ensayo controlado	No aplica. Por tipo de estudio
166	EatSmart, una intervención	(Karimi et al., 2020). Inglés	60 participantes con DM2	Sí	No, (solamente presenta una variable)	-	Protocolo para un estudio piloto de intervención	No aplica. Por tipo de estudio.
167	Mortalidad por todas las causas	(Varvaki et al., 2021). Inglés	-	Sí	No, (solamente presenta una variable)	El tratamiento con insulina	Revisión sistemática con metanálisis	No aplica. Por variables.
168	Resultados de una encuesta	(Joshi et al., 2014). Inglés	-	Sí	Sí, (2 variables)	El estudio muestra que	Estudio clínico STARCH	No aplica. Por fecha
169	Evaluación de la ingesta calórica	(Thewjitcharoen et al., 2018). Inglés	304 participantes con DM2	Sí	Sí, (covariable + 1 variable)	El estudio actual reveló	No específica tipo de estudio	No aplica. Resultados no compatibles.
170	Índice glucémico y carga glicémica	(Van Woudenberg et al., 2019). Inglés	4366 participantes	Sí	No, (solo presenta la covariable)	La asociación entre GI y	No específica tipo de estudio	No aplica. Por variables.
171	Desarrollo de diabetes mellitus	(Fichter et al., 2018). Inglés	103 estudios	Sí	No, (solo presenta la covariable)	El pronóstico general de	Revisión sistemática de ECA	No aplica. Por variables.
172	Evaluar los efectos de la suplementación	(Madsen et al., 2019). Inglés	20 ECA	Sí	No, (solo presenta la covariable)	Existe evidencia de calidad	Revisión sistemática de ECA	No aplica. Por variables.
173	Influencia de la microbiota	(Cunningham, Stephens & Holt)	-	Sí	Sí, (2 variables)	-	No específica tipo de estudio	No aplica. Por tipo de estudio.

Anexo 6. Referencias bibliográficas de los artículos revisados.

N° de estudio	Referencias
1	<p>Houghton, D., Hardy, T., Stewart, C., Errington, L., Day, C. P., Trenell, M. I., & Avery, L. (2018). Systematic review assessing the effectiveness of dietary intervention on gut microbiota in adults with type 2 diabetes. <i>Diabetologia</i>, 61(8), 1700–1711. https://doi.org/10.1007/s00125-018-4632-0</p>
2	<p>Kristensen, N. B., Bryrup, T., Allin, K. H., Nielsen, T., Hansen, T. H., & Pedersen, O. (2016). Alterations in fecal microbiota composition by probiotic supplementation in healthy adults: a systematic review of randomized controlled trials. <i>Genome medicine</i>, 8(1), 52. https://doi.org/10.1186/s13073-016-0300-5</p>
3	<p>Fehlbaum, S., Prudence, K., Kieboom, J., Heerikhuisen, M., van den Broek, T., Schuren, F., Steinert, R. E., & Raederstorff, D. (2018). In Vitro Fermentation of Selected Prebiotics and Their Effects on the Composition and Activity of the Adult Gut Microbiota. <i>International journal of molecular sciences</i>, 19(10), 3097. https://doi.org/10.3390/ijms19103097</p>
4	<p>Chen, M., Liu, S., Imam, K., Sun, L., Wang, Y., Gu, T., Wen, B., & Xin, F. (2020). The Effect of Xylooligosaccharide, Xylan, and Whole Wheat Bran on the Human Gut Bacteria. <i>Frontiers in microbiology</i>, 11, 568457. https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.568457</p>
5	<p>Healey, G., Brough, L., Butts, C., Murphy, R., Whelan, K., & Coad, J. (2016). Influence of habitual dietary fibre intake on the responsiveness of the gut microbiota to a prebiotic: protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over, single-centre study. <i>BMJ open</i>, 6(9), e012504. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012504</p>

- 6 Myette-Côté, É., Durrer, C., Neudorf, H., Bammert, T. D., Botezelli, J. D., Johnson, J. D., DeSouza, C. A., & Little, J. P. (2018). The effect of a short-term low-carbohydrate, high-fat diet with or without postmeal walks on glycemic control and inflammation in type 2 diabetes: a randomized trial. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 315(6), R1210–R1219. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00240.2018>
- 7 Jiang, Z., Sun, T. Y., He, Y., Gou, W., Zuo, L. S., Fu, Y., Miao, Z., Shuai, M., Xu, F., Xiao, C., Liang, Y., Wang, J., Xu, Y., Jing, L. P., Ling, W., Zhou, H., Chen, Y. M., & Zheng, J. S. (2020). Dietary fruit and vegetable intake, gut microbiota, and type 2 diabetes: results from two large human cohort studies. *BMC medicine*, 18(1), 371. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01842-0>
- 8 Hernández, G., Jiménez, A., & Bacardí, M. (2015). Efecto de las dietas bajas en carbohidratos sobre la pérdida de peso y hemoglobina glucosilada en personas con diabetes tipo 2:revisión sistemática. *Nutrición Hospitalaria*, 32(5):1960-1966. <https://doi:10.3305/nh.2015.32.5.9695>
- 9 Naderpoor, N., Mousa, A., Fernanda Gomez Arango, L., Barrett, H. L., Dekker Nitert, M., & de Courten, B. (2019). Effect of Vitamin D Supplementation on Faecal Microbiota: A Randomised Clinical Trial. *Nutrients*, 11(12), 2888. <https://doi.org/10.3390/nu11122888>
- 10 D'hoë, K., Conterno, L., Fava, F., Falony, G., Vieira-Silva, S., Vermeiren, J., Tuohy, K., & Raes, J. (2018). Prebiotic Wheat Bran Fractions Induce Specific Microbiota Changes. *Frontiers in microbiology*, 9, 31. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00031>
- 11 Pittas, A. G., Dawson-Hughes, B., Sheehan, P., Ware, J. H., Knowler, W. C., Aroda, V. R., Brodsky, I., Ceglia, L., Chadha, C., Chatterjee, R., Desouza, C., Dolor, R., Foreyt, J., Fuss, P., Ghazi, A., Hsia, D. S., Johnson, K. C., Kashyap, S. R., Kim, S., LeBlanc, E. S., ... D2d Research Group (2019). Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 381(6), 520–530. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900906>

- 12 Pagliai, G., Russo, E., Niccolai, E., Dinu, M., Di Pilato, V., Magrini, A., ... Amedei, A. (2020). Influence of a 3-months low-calorie Mediterranean diet vs. Vegetarian diet on human gut microbiota and SCFA: the CARDIVEG Study. *Proceedings of the Nutrition Society*, 79(2).
doi:10.1017/s0029665120001251
- 13 Sato, J., Kanazawa, A., Azuma, K., Ikeda, F., Goto, H., Komiya, K., Kanno, R., Tamura, Y., Asahara, T., Takahashi, T., Nomoto, K., Yamashiro, Y., & Watada, H. (2017). Probiotic reduces bacterial translocation in type 2 diabetes mellitus: A randomised controlled study. *Scientific reports*, 7(1), 12115. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12535-9>
- 14 Francois, M. E., Myette-Cote, E., Bammert, T. D., Durrer, C., Neudorf, H., DeSouza, C. A., & Little, J. P. (2018). Carbohydrate restriction with postmeal walking effectively mitigates postprandial hyperglycemia and improves endothelial function in type 2 diabetes. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 314(1), H105–H113.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00524.2017>
- 15 Palacios, T., Vitetta, L., Coulson, S., Madigan, C. D., Denyer, G. S., & Caterson, I. D. (2017). The effect of a novel probiotic on metabolic biomarkers in adults with prediabetes and recently diagnosed type 2 diabetes mellitus: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 18(1), 7.
<https://doi.org/10.1186/s13063-016-1762-x>
- 16 Tay, J., Luscombe-Marsh, N., Thompson, C., Noakes, M., Buckley, M., Wittert, G., Yancy, W., Brinkworth, J. (2015). Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial, *The American Journal of Clinical Nutrition*;102(4): 780–790.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.115.112581>

- 17 Ojo, O., Feng, Q. Q., Ojo, O. O., & Wang, X. H. (2020). The Role of Dietary Fibre in Modulating Gut Microbiota Dysbiosis in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Nutrients*, 12(11), 3239. <https://doi.org/10.3390/nu12113239>
- 18 Reynolds, A. N., Akerman, A. P., & Mann, J. (2020). Dietary fibre and whole grains in diabetes management: Systematic review and meta-analyses. *PLoS medicine*; 17(3), e1003053. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003053> /
- 19 McRae M. P. (2018). Dietary Fiber Intake and Type 2 Diabetes Mellitus: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Journal of chiropractic medicine*, 17(1), 44–53. <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2017.11.002>
- 20 Paoli, A., Mancin, L., Bianco, A., Thomas, E., Mota, J. F., & Piccini, F. (2019). Ketogenic Diet and Microbiota: Friends or Enemies?. *Genes*, 10(7), 534. <https://doi.org/10.3390/genes10070534>
- 21 Guglielmetti, S., Bernardi, S., Del Bo', C., Cherubini, A., Porrini, M., Gargari, G., Hidalgo-Liberona, N., Gonzalez-Dominguez, R., Peron, G., Zamora-Ros, R., Winterbone, M. S., Kirkup, B., Kroon, P. A., Andres-Lacueva, C., & Riso, P. (2020). Effect of a polyphenol-rich dietary pattern on intestinal permeability and gut and blood microbiomics in older subjects: study protocol of the MaPLE randomised controlled trial. *BMC geriatrics*, 20(1), 77. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-1472-9>
- 22 Ghosh, T. S., Rampelli, S., Jeffery, I. B., Santoro, A., Neto, M., Capri, M., Giampieri, E., Jennings, A., Candela, M., Turrone, S., Zoetendal, E. G., Hermes, G., Elodie, C., Meunier, N., Brugere, C. M., Pujos-Guillot, E., Berendsen, A. M., De Groot, L., Feskens, E., Kaluza, J., & O'Toole, P. W. (2020). Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Gut*, 69(7), 1218–1228. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319654>
- 23 Healey, G., Murphy, R., Butts, C., Brough, L., Whelan, K., & Coad, J. (2018). Habitual dietary fibre intake influences gut microbiota response to an inulin-type fructan prebiotic: A randomised, double-blind,

placebo-controlled, cross-over, human intervention study. *British Journal of Nutrition*, 119(2), 176-189. doi:10.1017/S0007114517003440

- 24 Vandeputte, D., & Joossens, M. (2020). Effects of Low and High FODMAP Diets on Human Gastrointestinal Microbiota Composition in Adults with Intestinal Diseases: A Systematic Review. *Microorganisms*, 8(11), 1638. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111638>
- 25 Sun, M., Huang, Yucheng BS., Fanghang B., Weiwei, M., Xiaohua B., Kexin B., Wang, B., Yongxiang, M., & Lisha M. (2020). Effects of probiotics on glycemic control and dominant intestinal flora in patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicina*; 99(46). <https://doi:10.1097/MD.00000000000023039>
- 26 Creedon, A. C., Hung, E. S., Berry, S. E., & Whelan, K. (2020). Nuts and their Effect on Gut Microbiota, Gut Function and Symptoms in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Nutrients*, 12(8), 2347. <https://doi.org/10.3390/nu12082347>
- 27 Bamberger, C., Rossmeier, A., Lechner, K., Wu, L., Waldmann, E., Fischer, S., Stark, R. G., Altenhofer, J., Henze, K., & Parhofer, K. G. (2018). A Walnut-Enriched Diet Affects Gut Microbiome in Healthy Caucasian Subjects: A Randomized, Controlled Trial. *Nutrients*, 10(2), 244.
- 28 Roager, H. M., Vogt, J. K., Kristensen, M., Hansen, L., Ibrügger, S., Mærkedahl, R. B., Bahl, M. I., Lind, M. V., Nielsen, R. L., Frøkiær, H., Gøbel, R. J., Landberg, R., Ross, A. B., Brix, S., Holck, J., Meyer, A. S., Sparholt, M. H., Christensen, A. F., Carvalho, V., Hartmann, B., ... Licht, T. R. (2019). Whole grain-rich diet reduces body weight and systemic low-grade inflammation without inducing major changes of the gut microbiome: a randomised cross-over trial. *Gut*, 68(1), 83–93. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314786>
- 29 Bellikci, E., Sarer, B., Akyon, Y., Aydin, F., Karagozlu, C., Ozgen, A. G., Brinkmann, A., Nitsche, A., Ergunay, K., Yilmaz, E., & Buyuktuncer, Z. (2019). Effects of Regular Kefir Consumption on Gut

Microbiota in Patients with Metabolic Syndrome: A Parallel-Group, Randomized, Controlled Study. *Nutrients*, 11(9), 2089. <https://doi.org/10.3390/nu11092089>

- 30 Brahe, L. K., Le Chatelier, E., Prifti, E., Pons, N., Kennedy, S., Blædel, T., Håkansson, J., Dalsgaard, T. K., Hansen, T., Pedersen, O., Astrup, A., Ehrlich, S. D., & Larsen, L. H. (2015). Dietary modulation of the gut microbiota--a randomised controlled trial in obese postmenopausal women. *The British journal of nutrition*, 114(3), 406–417. <https://doi.org/10.1017/S0007114515001786>
- 31 Vanegas, S. M., Meydani, M., Barnett, J. B., Goldin, B., Kane, A., Rasmussen, H., Brown, C., Vangay, P., Knights, D., Jonnalagadda, S., Koecher, K., Karl, J. P., Thomas, M., Dolnikowski, G., Li, L., Saltzman, E., Wu, D., & Meydani, S. N. (2017). Substituting whole grains for refined grains in a 6-wk randomized trial has a modest effect on gut microbiota and immune and inflammatory markers of healthy adults. *The American journal of clinical nutrition*, 105(3), 635–650. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.146928>
- 32 Myhrstad, M., Tunsjø, H., Charnock, C. y Telle-Hansen, VH (2020). Dietary Fiber, Gut Microbiota, and Metabolic Regulation: Current Status in Randomized Human Trials. *Nutrientes* , 12 (3), 859. <https://doi.org/10.3390/nu12030859>
- 33 Bhattacharya, T., Ghosh, TS y Mande, SS (2015). Global profile of active carbohydrate enzymes in the human gut microbiome. *PloS uno* , 10 (11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142038>
- 34 Sasaki, D., Sasaki, K., Ikuta, N., Yasuda, T., Fukuda, I., Kondo, A., & Osawa, R. (2018). Low amounts of dietary fibre increase in vitro production of short-chain fatty acids without changing human colonic microbiota structure. *Scientific reports*, 8(1), 435. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18877-8>

- 35 Costabile, A., Deaville, E. R., Morales, A. M., & Gibson, G. R. (2016). Prebiotic Potential of a Maize-Based Soluble Fibre and Impact of Dose on the Human Gut Microbiota. *PloS one*, 11(1).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144457>
- 36 Hiel, S., Bindels, L. B., Pachikian, B. D., Kalala, G., Broers, V., Zamariola, G., Chang, B., Kambashi, B., Rodriguez, J., Cani, P. D., Neyrinck, A. M., Thissen, J. P., Luminet, O., Bindelle, J., & Delzenne, N. M. (2019). Effects of a diet based on inulin-rich vegetables on gut health and nutritional behavior in healthy humans. *The American journal of clinical nutrition*, 109(6), 1683–1695.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz001>
- 37 Nikolova, V., Zaidi, S. Y., Young, A. H., Cleare, A. J., & Stone, J. M. (2019). Gut feeling: Randomized controlled trials of probiotics for the treatment of clinical depression: Systematic review and meta-analysis. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 9.
<https://doi.org/10.1177/2045125319859963>
- 38 Moreno-Pérez, D., Bressa, C., Bailén, M., Hamed-Bousdar, S., Naclerio, F., Carmona, M., Pérez, M., González-Soltero, R., Montalvo-Lominchar, M. G., Carabaña, C., & Larrosa, M. (2018). Effect of a Protein Supplement on the Gut Microbiota of Endurance Athletes: A Randomized, Controlled, Double-Blind Pilot Study. *Nutrients*, 10(3), 337. <https://doi.org/10.3390/nu10030337>
- 39 Holscher, H. D., Taylor, A. M., Swanson, K. S., Novotny, J. A., & Baer, D. J. (2018). Almond Consumption and Processing Affects the Composition of the Gastrointestinal Microbiota of Healthy Adult Men and Women: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, 10(2), 126.
<https://doi.org/10.3390/nu10020126>
- 40 Esposito, K., Maiorino, M. I., Bellastella, G., Chiodini, P., Panagiotakos, D., & Giugliano, D. (2015). A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses. *BMJ open*, 5(8). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008222>

- 41 Schwingshackl, L., Hoffmann, G., Lampousi, A. M., Knüppel, S., Iqbal, K., Schwedhelm, C., Bechthold, A., Schlesinger, S., & Boeing, H. (2017). Food groups and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *European journal of epidemiology*, *32*(5), 363–375. <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0246-y>
- 42 Lee, Y. M., Kim, S. A., Lee, I. K., Kim, J. G., Park, K. G., Jeong, J. Y., Jeon, J. H., Shin, J. Y., & Lee, D. H. (2016). Effect of a Brown Rice Based Vegan Diet and Conventional Diabetic Diet on Glycemic Control of Patients with Type 2 Diabetes: A 12-Week Randomized Clinical Trial. *PloS one*, *11*(6), e0155918. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155918>
- 43 Paula TP, Viana LV, Neto AT, Leitão CB, Gross JL, Azevedo MJ. (2015). Effects of the DASH Diet and Walking on Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes and Uncontrolled Hypertension: A Randomized Controlled Trial. *J. Clin Hypertens*, *17*(11):895-901. <https://doi.org/10.1111/jch.12597>
- 44 Vitale, M., Masulli, M., Calabrese, I., Rivellese, A. A., Bonora, E., Signorini, S., Perriello, G., Squatrito, S., Buzzetti, R., Sartore, G., Babini, A. C., Gregori, G., Giordano, C., Clemente, G., Grioni, S., Dolce, P., Riccardi, G., Vaccaro, O., & TOSCA.IT Study Group (2018). Impact of a Mediterranean Dietary Pattern and Its Components on Cardiovascular Risk Factors, Glucose Control, and Body Weight in People with Type 2 Diabetes: A Real-Life Study. *Nutrients*, *10*(8), 1067. <https://doi.org/10.3390/nu10081067>
- 45 Wang, L. L., Wang, Q., Hong, Y., Ojo, O., Jiang, Q., Hou, Y. Y., Huang, Y. H., & Wang, X. H. (2018). The Effect of Low-Carbohydrate Diet on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients*, *10*(6), 661. <https://doi.org/10.3390/nu10060661>
- 46 Carter, S., Clifton, P. M., & Keogh, J. B. (2018). Effect of Intermittent Compared With Continuous Energy Restricted Diet on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized

Noninferiority Trial. *JAMA network open*, 1(3), e180756.

<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.0756>

- 47 Kahleova, H., Matoulek, M., Malinska, H., Oliyarnik, O., Kazdova, L., Neskudla, T., Skoch, A., Hajek, M., Hill, M., Kahle, M., & Pelikanova, T. (2011). Vegetarian diet improves insulin resistance and oxidative stress markers more than conventional diet in subjects with Type 2 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 28(5), 549–559.
<https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03209.x>
- 48 Saslow, L. R., Kim, S., Daubenmier, J. J., Moskowitz, J. T., Phinney, S. D., Goldman, V., Murphy, E. J., Cox, R. M., Moran, P., & Hecht, F. M. (2014). A randomized pilot trial of a moderate carbohydrate diet compared to a very low carbohydrate diet in overweight or obese individuals with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *PloS one*, 9(4), e91027.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091027>
- 49 Liu, k., Wang, B., Zhou, R., Lang, H., Ran, L., Wang, L., Li, L., Kang, C., Hui Zhu, X., Zhang, Q., Zhu, J., Doucette, S., Kang, J., & Mi, M. (2018). Effect of combined use of a low-carbohydrate, high-protein diet with omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized, double-blind, parallel-controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*; 108(2): 256–265, <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy12>
- 50 Chen, Z., Zuurmond, M. G., van der Schaft, N., Nano, J., Wijnhoven, H., Ikram, M. A., Franco, O. H., & Voortman, T. (2018). Plant versus animal based diets and insulin resistance, prediabetes and type 2 diabetes: the Rotterdam Study. *European journal of epidemiology*, 33(9), 883–893.
<https://doi.org/10.1007/s10654-018-0414-8>
- 51 Danquah, I., Galbete, C., Meeks, K., Nicolaou, M., Klipstein-Grobusch, K., Addo, J., Aikins, A. D., Amoah, S. K., Agyei-Baffour, P., Boateng, D., Bedu-Addo, G., Spranger, J., Smeeth, L., Owusu-Dabo, E.,

Agyemang, C., Mockenhaupt, F. P., Beune, E., & Schulze, M. B. (2018). Food variety, dietary diversity, and type 2 diabetes in a multi-center cross-sectional study among Ghanaian migrants in Europe and their compatriots in Ghana: the RODAM study. *European journal of nutrition*, 57(8), 2723–2733. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1538-4>

52 Balfegó, M., Canivell, S., Hanzu, FA, Sala-Vila, A., Martínez-Medina, M., Murillo, S., Mur, T., Ruano, EG, Linares, F., Porrás, N., Valladares, S., Fontalba, M., Roura, E., Novials, A., Hernández, C., Aranda, G., Sisó-Almirall, A., Rojo-Martínez, G., Simó, R. Y Gomis, R. (2016). Effects of sardine-enriched diet on metabolic control, inflammation, and gut microbiota in treatment-naïve type 2 diabetes patients: a randomized pilot trial. *Lipids in health and disease*; (15):78.

<https://doi.org/10.1186/s12944-016-0245-0>

53 Li, C., Li, X., Han, H., Cui, H., Peng, M., Wang, G., & Wang, Z. (2016). Effect of probiotics on metabolic profiles in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Medicine*, 95(26), e4088. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004088>

54 Singh, R. K., Chang, H. W., Yan, D., Lee, K. M., Ucmak, D., Wong, K., Abrouk, M., Farahnik, B., Nakamura, M., Zhu, T. H., Bhutani, T., & Liao, W. (2017). Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of translational medicine*, 15(1), 73.

<https://doi.org/10.1186/s12967-017-1175-y>

55 Russell, W., Gratz, S., Duncan, S., Holtrop, G., Ince, R., Scobbie, L., Duncan, L., Johnstone, A., Lopley, G., Wallace, R., Duthie, G., & Flint, H. (2011). High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health. *The American Journal of Clinical Nutrition*;93(5): 1062–1072. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.002188>

- 56 Agans, R., Gordon, A., Kramer, D. L., Perez-Burillo, S., Rufián-Henares, J. A., & Paliy, O. (2018). Dietary Fatty Acids Sustain the Growth of the Human Gut Microbiota. *Applied and environmental microbiology*, 84(21), e01525-18. <https://doi.org/10.1128/AEM.01525-18>
- 57 Bailén, M., Bressa, C., Martínez-López, S., González-Soltero, R., Montalvo Lominchar, M. G., San Juan, C., & Larrosa, M. (2020). Microbiota Features Associated With a High-Fat/Low-Fiber Diet in Healthy Adults. *Frontiers in nutrition*, 7, 583608. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.583608>
- 58 Patterson, E., O' Doherty, R., Murphy, E., Wall, R., O' Sullivan, O., Nilaweera, K., . . . Stanton, C. (2014). Impact of dietary fatty acids on metabolic activity and host intestinal microbiota composition in C57BL/6J mice. *British Journal of Nutrition*, 111(11), 1905-1917.
[doi:10.1017/S0007114514000117](https://doi.org/10.1017/S0007114514000117)
- 59 Den Besten, G., van Eunen, K., Groen, A. K., Venema, K., Reijngoud, D. J., & Bakker, B. M. (2013). The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *Journal of lipid research*, 54(9), 2325–2340. <https://doi.org/10.1194/jlr.R036012>
- 60 Wang, K., Zhu, Q., Kong, X., Song, M., Azad, M., Xiong, L., Zheng, Y., & He, Q. (2020). Dietary Probiotics or Synbiotics Supplementation During Gestation, Lactation, and Nursery Periods Modifies Colonic Microbiota, Antioxidant Capacity, and Immune Function in Weaned Piglets. *Frontiers in veterinary science*, 7. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.597832>
- 61 Koutsos, A., Lima, M., Conterno, L., Gasperotti, M., Bianchi, M., Fava, F., Vrhovsek, U., Lovegrove, J. A., & Tuohy, K. M. (2017). Effects of Commercial Apple Varieties on Human Gut Microbiota Composition and Metabolic Output Using an In Vitro Colonic Model. *Nutrients*, 9(6), 533.
<https://doi.org/10.3390/nu9060533>

- 62 Jeffery, I., y O'Toole, P. (2013). Diet-microbiota interactions and their implications for a healthy life. *Nutrients* , 5 (1), 234-252. <https://doi.org/10.3390/nu5010234>
- 63 Nikolova, V., Zaidi, S. Y., Young, A. H., Cleare, A. J., & Stone, J. M. (2019). Gut feeling: randomized controlled trials of probiotics for the treatment of clinical depression: Systematic review and meta-analysis. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 9. <https://doi.org/10.1177/2045125319859963>
- 64 Wallace, C., & Milev, R. (2017). The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Annals of general psychiatry*, (16)14. <https://doi.org/10.1186/s12991-017-0138-2>
- 65 Sloan, T. J., Jalanka, J., Major, G., Krishnasamy, S., Pritchard, S., Abdelrazig, S., Korpela, K., Singh, G., Mulvenna, C., Hoad, C. L., Marciani, L., Barrett, D. A., Lomer, M., de Vos, W. M., Gowland, P. A., & Spiller, R. C. (2018). A low FODMAP diet is associated with changes in the microbiota and reduction in breath hydrogen but not colonic volume in healthy subjects. *PloS one*, 13(7), e0201410. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201410>
- 66 Whisner, C. M., Maldonado, J., Dente, B., Krajmalnik-Brown, R., & Bruening, M. (2018). Diet, physical activity and screen time but not body mass index are associated with the gut microbiome of a diverse cohort of college students living in university housing: a cross-sectional study. *BMC microbiology*, 18(1), 210. <https://doi.org/10.1186/s12866-018-1362-x>
- 67 Wijayabahu, A. T., Waugh, S. G., Ukhanova, M., & Mai, V. (2019). Dietary raisin intake has limited effect on gut microbiota composition in adult volunteers. *Nutrition journal*, 18(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s12937-019-0439-1>
- 68 Gamage, H., Tetu, S. G., Chong, R., Bucio-Noble, D., Rosewarne, C. P., Kautto, L., Ball, M. S., Molloy, M. P., Packer, N. H., & Paulsen, I. T. (2018). Fiber Supplements Derived From Sugarcane Stem, Wheat

Dextrin and Psyllium Husk Have Different In Vitro Effects on the Human Gut Microbiota. *Frontiers in microbiology*, 9, 1618. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01618>

- 69 Zhang, X., Shen, D., Fang, Z., Jie, Z., Qiu, X., Zhang, C., Chen, Y., & Ji, L. (2013). Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. *PloS one*, 8(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071108>
- 70 Grembi, J. A., Nguyen, L. H., Haggerty, T. D., Gardner, C. D., Holmes, S. P., & Parsonnet, J. (2020). Gut microbiota plasticity is correlated with sustained weight loss on a low-carb or low-fat dietary intervention. *Scientific reports*, 10(1), 1405. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58000-y>
- 71 Wu, G. D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y. Y., Keilbaugh, S. A., Bewtra, M., Knights, D., Walters, W. A., Knight, R., Sinha, R., Gilroy, E., Gupta, K., Baldassano, R., Nessel, L., Li, H., Bushman, F. D., & Lewis, J. D. (2011). Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science (New York, N.Y.)*, 334(6052), 105–108. <https://doi.org/10.1126/science.1208344>
- 72 Heianza, Y., Sun, D., Li, X., DiDonato, J. A., Bray, G. A., Sacks, F. M., & Qi, L. (2019). Gut microbiota metabolites, amino acid metabolites and improvements in insulin sensitivity and glucose metabolism: the POUNDS Lost trial. *Gut*, 68(2), 263–270. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316155>
- 73 Bisanz, J. E., Upadhyay, V., Turnbaugh, J. A., Ly, K., & Turnbaugh, P. J. (2019). Meta-Analysis Reveals Reproducible Gut Microbiome Alterations in Response to a High-Fat Diet. *Cell host & microbe*, 26(2), 265–272.e4. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.06.013>
- 74 Vitellio, P., Celano, G., Bonfrate, L., Gobbetti, M., Portincasa, P., & De Angelis, M. (2019). Effects of *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus rhamnosus* on Gut Microbiota in Patients with Lactose

Intolerance and Persisting Functional Gastrointestinal Symptoms: A Randomised, Double-Blind, Cross-Over Study. *Nutrients*, 11(4), 886. <https://doi.org/10.3390/nu11040886>

- 75 Shortt, C., Hasselwander, O., Meynier, A., Nauta, A., Fernández, E. N., Putz, P., Rowland, I., Swann, J., Türk, J., Vermeiren, J., & Antoine, J. M. (2018). Systematic review of the effects of the intestinal microbiota on selected nutrients and non-nutrients. *European journal of nutrition*, 57(1), 25–49. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1546-4>
- 76 Brown, K., DeCoffe, D., Molcan, E., & Gibson, D. L. (2012). Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. *Nutrients*, 4(8), 1095–1119. <https://doi.org/10.3390/nu4081095>
- 77 Abulizi, N., Quin, C., Brown, K., Chan, Y. K., Gill, S. K., & Gibson, D. L. (2019). Gut Mucosal Proteins and Bacteriome Are Shaped by the Saturation Index of Dietary Lipids. *Nutrients*, 11(2), 418. <https://doi.org/10.3390/nu11020418>
- 78 Chen, J., Pi, X., Liu, W., Ding, Q., Wang, X., Jia, W., & Zhu, L. (2021). Age-related changes of microbiota in midlife associated with reduced saccharolytic potential: an in vitro study. *BMC microbiology*, 21(1), 47. <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02103-7>
- 79 Badal, V. D., Vaccariello, E. D., Murray, E. R., Yu, K. E., Knight, R., Jeste, D. V., & Nguyen, T. T. (2020). The Gut Microbiome, Aging, and Longevity: A Systematic Review. *Nutrients*, 12(12), 3759. <https://doi.org/10.3390/nu12123759>
- 80 Serino, M., Luche, E., Gres, S., Baylac, A., Bergé, M., Cenac, C., Waget, A., Klopp, P., Iacovoni, J., Klopp, C., Mariette, J., Bouchez, O., Lluch, J., Ouarné, F., Monsan, P., Valet, P., Roques, C., Amar, J., Bouloumié, A., Théodorou, V., ... Burcelin, R. (2012). Metabolic adaptation to a high-fat diet is

- associated with a change in the gut microbiota. *Gut*, 61(4), 543–553. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301012>
- 81 Consorcio del Proyecto del Microbioma Humano (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 486 (7402), 207–214. <https://doi.org/10.1038/nature11234>
- 82 Vatanen, T., Kostic, A. D., d'Hennezel, E., Siljander, H., Franzosa, E. A., Yassour, M., Kolde, R., Vlamakis, H., Arthur, T. D., Hämäläinen, A. M., Peet, A., Tillmann, V., Uibo, R., Mokurov, S., Dorshakova, N., Ilonen, J., Virtanen, S. M., Szabo, S. J., Porter, J. A., Lähdesmäki, H., ... Xavier, R. J. (2016). Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans. *Cell*, 165(4), 842–853. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.04.007>
- 83 Ahlawat, A., Sharma, K. (2020). Gut-organ axis: microbial scope and networking. *Applied Microbiology*. <https://doi.org/10.1111/lam.13333>
- 84 Chen, L., Yang, X., Zhu, B. y Cai, J. (2017). Dysbiosis of the gut microbiota contributes to the development of hypertension. *Microbioma*, 5 (1), 14. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0222-x>
- 85 Dwiyanto, J., Hussain, MH, Reidpath, D., Ong, KS, Qasim, A., Lee, S., Lee, SM, Foo, SC, Chong, CW y Rahman, S. (2021). Ethnicity influences the gut microbiota of people who share a geographic location: a cross-sectional study of a middle-income country. *Scientific reports*, 11 (1), 2618. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82311-3>
- 86 Tyakht, AV, Kostryukova, ES, Popenko, AS, Belenikin, MS, Pavlenko, AV, Larin, AK, Karpova, IY, Selezneva, OV, Semashko, TA, Ospanova, EA, Babenko, VV, Maev, IV, Cheremushkin, SV, Kucheryavy, YA, Shcherbakov, PL, Grinevich, VB, Efimov, OI, Sas, EI, Abdulkhakov, RA, Abdulkhakov, SR,... Govorun, VM (2013). Community structures of human gut microbiota in urban

and rural populations in Russia. *Nature communications* , 4 , 2469.

<https://doi.org/10.1038/ncomms3469>

- 87 Cantarel, BL, Lombard, V. y Henrissat, B. (2012). Utilization of complex carbohydrates by the healthy human microbiome. *PloS uno* , 7 (6), e28742. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028742>
- 88 Bhattacharya, T., Ghosh, T y Mande, S. (2015). Global profile of active carbohydrate enzymes in the human gut microbiome. *PloS uno* , 10 (11), e0142038. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142038>
- 89 Rutayisire, E., Huang, K., Liu, Y., & Tao, F. (2016). The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC gastroenterology*, 16(1), 86. <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0498-0>
- 90 Azad, M. B., Konya, T., Maughan, H., Guttman, D. S., Field, C. J., Chari, R. S., Sears, M. R., Becker, A. B., Scott, J. A., Kozyrskyj, A. L., & CHILD Study Investigators (2013). Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ : Canadian Medical Association journal*; 185(5), 385–394. <https://doi.org/10.1503/cmaj.121189>
- 91 Fouhy, F., Ross, R. P., Fitzgerald, G. F., Stanton, C., & Cotter, P. D. (2012). Composition of the early intestinal microbiota: knowledge, knowledge gaps and the use of high-throughput sequencing to address these gaps. *Gut microbes*, 3(3), 203–220. <https://doi.org/10.4161/gmic.20169>
- 92 Dias, A. M., Cordeiro, G., Estevinho, M. M., Veiga, R., Figueira, L., Reina-Couto, M., Magro, F., & the Clinical Pharmacology Unit, São João Hospital University Centre (2020). Gut bacterial microbiome composition and statin intake-A systematic review. *Pharmacology research & perspectives*, 8(3), e00601. <https://doi.org/10.1002/prp2.601>

- 93 Yun, Y., Kim, H. N., Kim, S. E., Heo, S. G., Chang, Y., Ryu, S., Shin, H., & Kim, H. L. (2017). Comparative analysis of gut microbiota associated with body mass index in a large Korean cohort. *BMC microbiology*, 17(1); 151. <https://doi.org/10.1186/s12866-017-1052-0>
- 94 Zhang, B., Yue, R., Huang, X., Wang, Y., Jiang, Y., & Mentón, J. (2019). Effect of herbal tea on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Medicina*; 98(50). <https://doi:10.1097/MD.00000000000018346>
- 95 Allin, K. H., Tremaroli, V., Caesar, R., Jensen, B., Damgaard, M., Bahl, M. I., Licht, T. R., Hansen, T. H., Nielsen, T., Dantoft, T. M., Linneberg, A., Jørgensen, T., Vestergaard, H., Kristiansen, K., Franks, P. W., IMI-DIRECT consortium, Hansen, T., Bäckhed, F., & Pedersen, O. (2018). Aberrant intestinal microbiota in individuals with prediabetes. *Diabetologia*, 61(4), 810–820. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4550-1>
- 96 Das, T., Jayasudha, R., Chakravarthy, S., Prashanthi, G. S., Bhargava, A., Tyagi, M., Rani, P. K., Pappuru, R. R., Sharma, S., & Shivaji, S. (2021). Alterations in the gut bacterial microbiome in people with type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy. *Scientific reports*, 11(1), 2738. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82538-0>
- 97 Al Bataineh, M.T., Dash, N.R., Bel Lassen, P. (2020). Revealing links between gut microbiome and its fungal community in Type 2 Diabetes Mellitus among Emirati subjects: A pilot study. *Sci Rep*, 10, 9624. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66598-2>
- 98 Escobar, J. S., Klotz, B., Valdes, B. E., & Agudelo, G. M. (2014). The gut microbiota of Colombians differs from that of Americans, Europeans and Asians. *BMC microbiology*, 14, 311. <https://doi.org/10.1186/s12866-014-0311-6>

- 99 Bassanini, G., Ceccarani, C., Borgo, F., Severgnini, M., Rovelli, V., Morace, G., Verduci, E., & Borghi, E. (2019). Phenylketonuria Diet Promotes Shifts in Firmicutes Populations. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 9, 101. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00101>
- 100 Jefferson, A., & Adolphus, K. (2019). The Effects of Intact Cereal Grain Fibers, Including Wheat Bran on the Gut Microbiota Composition of Healthy Adults: A Systematic Review. *Frontiers in nutrition*, 6, 33. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00033>
- 101 Duncan, S. H., Russell, W. R., Quartieri, A., Rossi, M., Parkhill, J., Walker, A. W., & Flint, H. J. (2016). Wheat bran promotes enrichment within the human colonic microbiota of butyrate-producing bacteria that release ferulic acid. *Environmental microbiology*, 18(7), 2214–2225. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13158>
- 102 Jang, L. G., Choi, G., Kim, S. W., Kim, B. Y., Lee, S., & Park, H. (2019). The combination of sport and sport-specific diet is associated with characteristics of gut microbiota: an observational study. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 16(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s12970-019-0290-y>
- 103 Prokopidis, K., Cervo, M. M., Gandham, A., & Scott, D. (2020). Impact of Protein Intake in Older Adults with Sarcopenia and Obesity: A Gut Microbiota Perspective. *Nutrients*, 12(8), 2285. <https://doi.org/10.3390/nu12082285>
- 104 Björklund, M., Ouwehand, AC, Forssten, SD, Nikkilä, J., Tiihonen, K., Rautonen, N. y Lahtinen, SJ (2012). The gut microbiota of healthy elderly using NSAIDs is selectively modified by Lactobacillus administration acidophilus NCFM y lactitol. *Age (Dordrecht, Países Bajos)*, 34 (4), 987–999. <https://doi.org/10.1007/s11357-011-9294-5>
- 105 Hemmingsen, B., Gimenez-Perez, G., Mauricio, D., Roqué I Figuls, M., Metzendorf, M. I., & Richter, B. (2017). Diet, physical activity or both for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its

associated complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12(12), CD003054.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003054.pub4>

- 106 Neuenschwander, M., Ballon, A., Weber, K. S., Norat, T., Aune, D., Schwingshackl, L., & Schlesinger, S. (2019). Role of diet in type 2 diabetes incidence: umbrella review of meta-analyses of prospective observational studies. *BMJ (Clinical research ed.)*, 366, l2368. <https://doi.org/10.1136/bmj.l2368>
- 107 Craddock, K. A., ÓLaighin, G., Finucane, F. M., Gainforth, H. L., Quinlan, L. R., & Ginis, K. A. (2017). Behaviour change techniques targeting both diet and physical activity in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *The international journal of behavioral nutrition and physical activity*, 14(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s12966-016-0436-0>
- 108 Brown, T. J., Brainard, J., Song, F., Wang, X., Abdelhamid, A., Hooper, L., & PUFAH Group (2019). Omega-3, omega-6, and total dietary polyunsaturated fat for prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed.)*, 366, l4697. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4697>
- 109 Alonso, R., García, L., Patino, M., Sánchez, N., Gómez, M., & Recio, J. (2019). Effectiveness of A Multifactorial Intervention in Increasing Adherence to the Mediterranean Diet among Patients with Diabetes Mellitus Type 2: A Controlled and Randomized Study (EMID Study). *Nutrients*, 11(1), 162. <https://doi.org/10.3390/nu11010162>
- 110 Shi, L., Du, X., Guo, P., Huang, L., Qi, P., & Gong, Q. (2020). Ascorbic acid supplementation in type 2 diabetes mellitus. *Medicina*; 99 (45). <https://doi: 10.1097 / MD.0000000000023125>
- 111 Wycherley, T. P., Noakes, M., Clifton, P. M., Cleanthous, X., Keogh, J. B., & Brinkworth, G. D. (2010). A high-protein diet with resistance exercise training improves weight loss and body composition in

overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 33(5), 969–976.

<https://doi.org/10.2337/dc09-1974>

- 112 Barbosa, R., Dambeck, U., Li, L., Machann, J., Kabisch, S., & Pfeiffer, A. (2018). Acute Endothelial Benefits of Fat Restriction over Carbohydrate Restriction in Type 2 Diabetes Mellitus: Beyond Carbs and Fats. *Nutrients*, 10(12), 1859. <https://doi.org/10.3390/nu10121859>
- 113 Ajala, O., English, P., & Pinkney, J. (2013). Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *The American Journal of Clinical Nutrition*; 97(3): 505–516., <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.042457>
- 114 Thewjitcharoen, Y., Chotwanvirat, P., Jantawan, A., Siwasaranond, N., Saetung, S., Nimitphong, H., Himathongkam, T., & Reutrakul, S. (2018). Evaluation of Dietary Intakes and Nutritional Knowledge in Thai Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of diabetes research*, 2018, 9152910. <https://doi.org/10.1155/2018/9152910>
- 115 AlEsa, H. B., Ley, S. H., Rosner, B., Malik, V. S., Willett, W. C., Campos, H., & Hu, F. B. (2016). High Fiber and Low Starch Intakes Are Associated with Circulating Intermediate Biomarkers of Type 2 Diabetes among Women. *The Journal of nutrition*, 146(2), 306–317. <https://doi.org/10.3945/jn.115.219915>
- 116 Van Woudenberg, G. J., Kuijsten, A., Tigcheler, B., Sijbrands, E. J., van Rooij, F. J., Hofman, A., Witteman, J. C., & Feskens, E. J. (2012). Meat consumption and its association with C-reactive protein and incident type 2 diabetes: the Rotterdam Study. *Diabetes care*, 35(7), 1499–1505. <https://doi.org/10.2337/dc11-1899>

- 117 Bannasar, M., Fresneda, S., López, A., Busquets, C., Aguiló, A., & Yañez, A. M. (2020). Lifestyle and Progression to Type 2 Diabetes in a Cohort of Workers with Prediabetes. *Nutrients*, 12(5), 1538. <https://doi.org/10.3390/nu12051538>
- 118 Alcubierre, N., Granado-Casas, M., Real, J., Perpiñán, H., Rubinat, E., Falguera, M., Castelblanco, E., Franch-Nadal, J., & Mauricio, D. (2020). Spanish People with Type 2 Diabetes Show an Improved Adherence to the Mediterranean Diet. *Nutrients*, 12(2), 560. <https://doi.org/10.3390/nu12020560>
- 119 Wawro, N., Pestoni, G., Riedl, A., Breuninger, T. A., Peters, A., Rathmann, W., Koenig, W., Huth, C., Meisinger, C., Rohrmann, S., & Linseisen, J. (2020). Association of Dietary Patterns and Type-2 Diabetes Mellitus in Metabolically Homogeneous Subgroups in the KORA FF4 Study. *Nutrients*, 12(6), 1684. <https://doi.org/10.3390/nu12061684>
- 120 Cespedes, E. M., Hu, F. B., Tinker, L., Rosner, B., Redline, S., Garcia, L., Hingle, M., Van Horn, L., Howard, B. V., Levitan, E. B., Li, W., Manson, J. E., Phillips, L. S., Rhee, J. J., Waring, M. E., & Neuhouser, M. L. (2016). Multiple Healthful Dietary Patterns and Type 2 Diabetes in the Women's Health Initiative. *American journal of epidemiology*, 183(7), 622–633. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv241>
- 121 Cheung, L., Chan, R., Ko, G., Lau, E., Chow, F., & Kong, A. (2018). Diet quality is inversely associated with obesity in Chinese adults with type 2 diabetes. *Nutrition journal*, 17(1), 63. <https://doi.org/10.1186/s12937-018-0374-6>
- 122 Jannasch, F., Bedu-Addo, G., Schulze, M. B., Mockenhaupt, F. P., & Danquah, I. (2017). Serum phospholipid fatty acids, dietary patterns and type 2 diabetes among urban Ghanaians. *Nutrition journal*, 16(1), 63. <https://doi.org/10.1186/s12937-017-0286-x>
- 123 Schwenke, D. C., Foreyt, J. P., Miller, E. R., 3rd, Reeves, R. S., Vitolins, M. Z., & Oxidative Stress Subgroup of the Look AHEAD Research Group (2013). Plasma concentrations of trans fatty acids in

persons with type 2 diabetes between September 2002 and April 2004. *The American journal of clinical nutrition*, 97(4), 862–871. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.046508>

- 124 Wang, Q., Imamura, F., Ma, W., Wang, M., Lemaitre, R. N., King, I. B., Song, X., Biggs, M. L., Delaney, J. A., Mukamal, K. J., Djousse, L., Siscovick, D. S., & Mozaffarian, D. (2015). Circulating and dietary trans fatty acids and incident type 2 diabetes in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes care*, 38(6), 1099–1107. <https://doi.org/10.2337/dc14-2101>
- 125 Jing, X., Chen, J., Dong, Y., Han, D., Zhao, H., Wang, X., Gao, F., Li, C., Cui, Z., Liu, Y., & Ma, J. (2018). Related factors of quality of life of type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Health and quality of life outcomes*, 16(1), 189. <https://doi.org/10.1186/s12955-018-1021-9>
- 126 Parker, E. D., Liu, S., Van Horn, L., Tinker, L. F., Shikany, J. M., Eaton, C. B., & Margolis, K. L. (2013). The association of whole grain consumption with incident type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *Annals of epidemiology*, 23(6), 321–327. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2013.03.010>
- 127 Villegas, R., Yang, G., Gao, Y. T., Cai, H., Li, H., Zheng, W., & Shu, X. O. (2010). Dietary patterns are associated with lower incidence of type 2 diabetes in middle-aged women: the Shanghai Women's Health Study. *International journal of epidemiology*, 39(3), 889–899. <https://doi.org/10.1093/ije/dyq008>
- 128 Salonen, A., Lahti, L., Salojärvi, J., Holtrop, G., Korpela, K., Duncan, S. H., Date, P., Farquharson, F., Johnstone, A. M., Lopley, G. E., Louis, P., Flint, H. J., & de Vos, W. M. (2014). Impact of diet and individual variation on intestinal microbiota composition and fermentation products in obese men. *The ISME journal*, 8(11), 2218–2230. <https://doi.org/10.1038/ismej.2014.63>
- 129 Kanazawa, A., Aida, M., Yoshida, Y., Kaga, H., Katahira, T., Suzuki, L., Tamaki, S., Sato, J., Goto, H., Azuma, K., Shimizu, T., Takahashi, T., Yamashiro, Y., & Watada, H. (2021). Effects of Synbiotic

Supplementation on Chronic Inflammation and the Gut Microbiota in Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Study. *Nutrients*, 13(2), 558.

<https://doi.org/10.3390/nu13020558>

- 130 Hsieh, M. C., Tsai, W. H., Jheng, Y. P., Su, S. L., Wang, S. Y., Lin, C. C., Chen, Y. H., & Chang, W. W. (2018). The beneficial effects of *Lactobacillus reuteri* ADR-1 or ADR-3 consumption on type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Scientific reports*, 8(1), 16791. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35014-1>
- 131 Karusheva, Y., Koessler, T., Strassburger, K., Markgraf, D., Mastrototaro, L., Jelenik, T., Simon, M. C., Pesta, D., Zaharia, O. P., Bódis, K., Bärenz, F., Schmoll, D., Wolkersdorfer, M., Tura, A., Pacini, G., Burkart, V., Müssig, K., Szendroedi, J., & Roden, M. (2019). Short-term dietary reduction of branched-chain amino acids reduces meal-induced insulin secretion and modifies microbiome composition in type 2 diabetes: a randomized controlled crossover trial. *The American journal of clinical nutrition*, 110(5), 1098–1107. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz191>
- 132 Saslow, L. R., Daubenmier, J. J., Moskowitz, J. T., Kim, S., Murphy, E. J., Phinney, S. D., Ploutz-Snyder, R., Goldman, V., Cox, R. M., Mason, A. E., Moran, P., & Hecht, F. M. (2017). Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *Nutrition & diabetes*, 7(12), 304. <https://doi.org/10.1038/s41387-017-0006-9>
- 133 Horvath, A., Leber, B., Feldbacher, N., Tripolt, N., Rainer, F., Blesl, A., Trieb, M., Marsche, G., Sourij, H., & Stadlbauer, V. (2020). Effects of a multispecies synbiotic on glucose metabolism, lipid marker, gut microbiome composition, gut permeability, and quality of life in diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *European journal of nutrition*, 59(7), 2969–2983. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02135-w>

- 134 Takewaki, F., Nakajima, H., Takewaki, D., Hashimoto, Y., Majima, S., Okada, H., Senmaru, T., Ushigome, E., Hamaguchi, M., Yamazaki, M., Tanaka, Y., Nakajima, S., Ohno, H., & Fukui, M. (2021). Habitual Dietary Intake Affects the Altered Pattern of Gut Microbiome by Acarbose in Patients with Type 2 Diabetes. *Nutrients*, *13*(6), 2107. <https://doi.org/10.3390/nu13062107>
- 135 Sasaki, M., Ogasawara, N., Funaki, Y., Mizuno, M., Iida, A., Goto, C., Koikeda, S., Kasugai, K., & Joh, T. (2013). Transglucosidase improves the gut microbiota profile of type 2 diabetes mellitus patients: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *BMC gastroenterology*, *13*, 81. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-81>
- 136 Birkeland, E., Gharagozlian, S., Birkeland, K. I., Valeur, J., Måge, I., Rud, I., & Aas, A. M. (2020). Prebiotic effect of inulin-type fructans on faecal microbiota and short-chain fatty acids in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *European journal of nutrition*, *59*(7), 3325–3338. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02282-5>
- 137 Xu, J., Lian, F., Zhao, L., Zhao, Y., Chen, X., Zhang, X., Guo, Y., Zhang, C., Zhou, Q., Xue, Z., Pang, X., Zhao, L., & Tong, X. (2015). Structural modulation of gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula. *The ISME journal*, *9*(3), 552–562. <https://doi.org/10.1038/ismej.2014.177>
- 138 Park, Y. E., Kim, M. S., Shim, K. W., Kim, Y. I., Chu, J., Kim, B. K., Choi, I. S., & Kim, J. Y. (2020). Effects of *Lactobacillus plantarum* Q180 on Postprandial Lipid Levels and Intestinal Environment: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Trial. *Nutrients*, *12*(1), 255. <https://doi.org/10.3390/nu12010255>
- 139 Lambert, J. E., Parnell, J. A., Han, J., Sturzenegger, T., Paul, H. A., Vogel, H. J., & Reimer, R. A. (2014). Evaluation of yellow pea fibre supplementation on weight loss and the gut microbiota: a randomized controlled trial. *BMC gastroenterology*, *14*, 69. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-69>

- 140 Kahleova, H., Rembert, E., Alwarith, J., Yonas, W. N., Tura, A., Holubkov, R., Agnello, M., Chutkan, R., & Barnard, N. D. (2020). Effects of a Low-Fat Vegan Diet on Gut Microbiota in Overweight Individuals and Relationships with Body Weight, Body Composition, and Insulin Sensitivity. A Randomized Clinical Trial. *Nutrients*, *12*(10), 2917. <https://doi.org/10.3390/nu12102917>
- 141 Sakkas, H., Bozidis, P., Touzios, C., Kolios, D., Athanasiou, G., Athanasopoulou, E., Gerou, I., & Gartzonika, C. (2020). Nutritional Status and the Influence of the Vegan Diet on the Gut Microbiota and Human Health. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, *56*(2), 88. <https://doi.org/10.3390/medicina56020088>
- 142 Zhang, C., Björkman, A., Cai, K., Liu, G., Wang, C., Li, Y., Xia, H., Sun, L., Kristiansen, K., Wang, J., Han, J., Hammarström, L., & Pan-Hammarström, Q. (2018). Impact of a 3-Months Vegetarian Diet on the Gut Microbiota and Immune Repertoire. *Frontiers in immunology*, *9*, 908. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00908>
- 143 Vitale, M., Masulli, M., Calabrese, I., Rivellese, A. A., Bonora, E., Signorini, S., Perriello, G., Squatrito, S., Buzzetti, R., Sartore, G., Babini, A. C., Gregori, G., Giordano, C., Clemente, G., Grioni, S., Dolce, P., Riccardi, G., Vaccaro, O., & TOSCA.IT Study Group (2018). Impact of a Mediterranean Dietary Pattern and Its Components on Cardiovascular Risk Factors, Glucose Control, and Body Weight in People with Type 2 Diabetes: A Real-Life Study. *Nutrients*, *10*(8), 1067. <https://doi.org/10.3390/nu10081067>
- 144 Gonai, M., Shigehisa, A., Kigawa, I., Kurasaki, K., Chonan, O., Matsuki, T., Yoshida, Y., Aida, M., Hamano, K., & Terauchi, Y. (2017). Galacto-oligosaccharides ameliorate dysbiotic Bifidobacteriaceae decline in Japanese patients with type 2 diabetes. *Beneficial microbes*, *8*(5), 705–716. <https://doi.org/10.3920/BM2016.0230>

- 145 Candela, M., Biagi, E., Soverini, M., Consolandi, C., Quercia, S., Severgnini, M., Peano, C., Turrone, S., Rampelli, S., Pozzilli, P., Pianesi, M., Fallucca, F., & Brigidi, P. (2016). Modulation of gut microbiota dysbioses in type 2 diabetic patients by macrobiotic Ma-Pi 2 diet. *The British journal of nutrition*, *116*(1), 80–93. <https://doi.org/10.1017/S0007114516001045>
- 146 Medina, I., Sanchez, M., Noriega, L., Granados, O., Guevara, G., Flores, A., Avila, A., Fernández, M., Tovar, A., & Torres, N. (2019). A dietary intervention with functional foods reduces metabolic endotoxaemia and attenuates biochemical abnormalities by modifying faecal microbiota in people with type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism*; *45*(2): 122-131.
<https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.09.004>.
- 147 Pedersen, C., Gallagher, E., Horton, F., Ellis, R. J., Ijaz, U. Z., Wu, H., Jaiyeola, E., Diribe, O., Duparc, T., Cani, P. D., Gibson, G. R., Hinton, P., Wright, J., La Ragione, R., & Robertson, M. D. (2016). Host-microbiome interactions in human type 2 diabetes following prebiotic fibre (galacto-oligosaccharide) intake. *The British journal of nutrition*, *116*(11), 1869–1877.
<https://doi.org/10.1017/S0007114516004086>
- 148 Kassaian, N., Aminorroaya, A., Feizi, A., Jafari, P., & Amini, M. (2017). The effects of probiotic and synbiotic supplementation on metabolic syndrome indices in adults at risk of type 2 diabetes: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, *18*(1), 148. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-1885-8>
- 149 Tindall, A. M., McLimans, C. J., Petersen, K. S., Kris-Etherton, P. M., & Lamendella, R. (2020). Walnuts and Vegetable Oils Containing Oleic Acid Differentially Affect the Gut Microbiota and Associations with Cardiovascular Risk Factors: Follow-up of a Randomized, Controlled, Feeding Trial in Adults at Risk for Cardiovascular Disease. *The Journal of nutrition*, *150*(4), 806–817.
<https://doi.org/10.1093/jn/nxz289>

- 150 Bisanz, J. E., Upadhyay, V., Turnbaugh, J. A., Ly, K., & Turnbaugh, P. J. (2019). Meta-Analysis Reveals Reproducible Gut Microbiome Alterations in Response to a High-Fat Diet. *Cell host & microbe*, 26(2), 265–272.e4. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.06.013>
- 151 Kuthyar, S., Kowalewski, M. M., Roellig, D. M., Mallott, E. K., Zeng, Y., Gillespie, T. R., & Amato, K. R. (2020). Effects of anthropogenic habitat disturbance and *Giardia duodenalis* infection on a sentinel species' gut bacteria. *Ecology and evolution*, 11(1), 45–57. <https://doi.org/10.1002/ece3.6910>
- 152 Kaiko, G. E., & Stappenbeck, T. S. (2014). Host-microbe interactions shaping the gastrointestinal environment. *Trends in immunology*, 35(11), 538–548. <https://doi.org/10.1016/j.it.2014.08.002>
- 153 Bryrup, T., Thomsen, C. W., Kern, T., Allin, K. H., Brandslund, I., Jørgensen, N. R., Vestergaard, H., Hansen, T., Hansen, T. H., Pedersen, O., & Nielsen, T. (2019). Metformin-induced changes of the gut microbiota in healthy young men: results of a non-blinded, one-armed intervention study. *Diabetologia*, 62(6), 1024–1035. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4848-7>
- 154 Jayasudha, R., Das, T., Kalyana Chakravarthy, S., Sai Prashanthi, G., Bhargava, A., Tyagi, M., Rani, PK, Pappuru, RR y Shivaji, S. (2020). Los micobiomias intestinales están alterados en personas con diabetes mellitus tipo 2 y retinopatía diabética. *PloSuno* , 15 (12), e0243077. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243077>
- 155 Marathe, N., Shetty, S., Lanjekar. (2012). Changes in human gut flora with age: an Indian familial study. *BMC Microbiology*, 12, 222 . <https://doi.org/10.1186/1471-2180-12-222>
- 156 De Paepe, K., Verspreet, J., Courtin, CM. (2020). Sucesión microbiana durante la fermentación del salvado de trigo y la colonización por microbiota fecal humana como resultado de la diversificación de nichos. *ISME J*, 14, 584–596. <https://doi.org/10.1038/s41396-019-0550-5>

- 157 Meisel, M., Mayassi, T., Fehlner, H., Koval, J., Brien, S., Hinterleitner, R., Lesko, K., Kim, S., Bouziat, L., Weber, C., Mazmanian, S., Jabri, B., & Antonopoulos, D. (2017). Interleukin-15 promotes intestinal dysbiosis with butyrate deficiency associated with increased susceptibility to colitis. *ISME J*, 11, 15–30. <https://doi.org/10.1038/ismej.2016.114>
- 158 Mariat, D., Firmesse, O., Levenez, F., Guimarães, V., Sokol, H., Doré, J., Corthier, G., & Furet, J. P. (2009). The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC microbiology*, 9, 123. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-123>
- 159 Rahayu, E. S., Utami, T., Mariyatun, M., Hasan, P. N., Kamil, R. Z., Setyawan, R. H., Pamungkaningtyas, F. H., Harahap, I. A., Wiryohanjyo, D. V., Pramesi, P. C., Cahyanto, M. N., Sujaya, I. N., & Juffrie, M. (2019). Gut microbiota profile in healthy Indonesians. *World journal of gastroenterology*, 25(12), 1478–1491. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i12.1478>
- 160 Alokail, M. S., Sabico, S., Al-Saleh, Y., Al-Daghri, N. M., Alkharfy, K. M., Vanhoutte, P. M., & McTernan, P. G. (2013). Effects of probiotics in patients with diabetes mellitus type 2: study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials*, 14, 195. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-14-195>
- 161 Hernández, G., Jiménez, A., & Bacardí, M. (2015). Effect of low carbohydrate diets on weight loss and glycosylated hemoglobin in people with type 2 diabetes: systematic review. *Nutricion hospitalaria*, 32(5), 1960–1966. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.32.5.9695>
- 162 Paula, T. P., Viana, L. V., Neto, A. T., Leitão, C. B., Gross, J. L., & Azevedo, M. J. (2015). Effects of the DASH Diet and Walking on Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes and Uncontrolled Hypertension: A Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, 17(11), 895–901. <https://doi.org/10.1111/jch.12597>

- 163 Pussinen, P. J., Havulinna, A. S., Lehto, M., Sundvall, J., & Salomaa, V. (2011). Endotoxemia is associated with an increased risk of incident diabetes. *Diabetes care*, *34*(2), 392–397.
<https://doi.org/10.2337/dc10-1676>
- 164 Domínguez, R., García, L., Patino, M. C., Sánchez, N., Gómez, M. A., & Recio, J. I. (2019). Effectiveness of A Multifactorial Intervention in Increasing Adherence to the Mediterranean Diet among Patients with Diabetes Mellitus Type 2: A Controlled and Randomized Study (EMID Study). *Nutrients*, *11*(1), 162. <https://doi.org/10.3390/nu11010162>
- 165 Avedzi, H. M., Storey, K., Johnson, J. A., & Johnson, S. T. (2019). Healthy Eating and Active Living for Diabetes-Glycemic Index (HEALD-GI): Protocol for a Pragmatic Randomized Controlled Trial. *JMIR research protocols*, *8*(3), e11707. <https://doi.org/10.2196/11707>
- 166 Karimi, N., Crawford, D., Opie, R., Maddison, R., O'Connell, S., Hamblin, P. S., Ng, A. H., Steele, C., Rasmussen, B., & Ball, K. (2020). EatSmart, a Web-Based and Mobile Healthy Eating Intervention for Disadvantaged People With Type 2 Diabetes: Protocol for a Pilot Mixed Methods Intervention Study. *JMIR research protocols*, *9*(11), e19488. <https://doi.org/10.2196/19488>
- 167 Rados, D. V., Falcetta, M., Pinto, L. C., Leitão, C. B., & Gross, J. L. (2021). All-cause mortality and cardiovascular safety of basal insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Diabetes research and clinical practice*, *173*, 108688. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108688>
- 168 Joshi, S., Bhansali, A., Bajaj, S., Banzal, S., Dharmalingam, M., Gupta, S., Mukhopadhyay, S., Shah, P., Sahay, R., Sarkar, S., Manjrekar, P., Rathod, R., & Joshi, S. (2014). Results from a dietary survey in an Indian T2DM population: a STARCH study. *Nutrition and metabolism Research*, *4*(10).
<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005138>

- 169 Thewjitcharoen, Y., Phawinpon, C., Annapann, J., Nantaporn, S., Sunee, S., Hataikarn, N., Thep, H., & Sirimon, R. (2018). *Evaluation of Dietary Intakes and Nutritional Knowledge in Thai Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*. <https://doi.org/10.1155/2018/9152910>
- 170 Van Woudenberg, G. J., Kuijsten, A., Sijbrands, E. J., Hofman, A., Witteman, J. C., & Feskens, E. J. (2011). Glycemic index and glycemic load and their association with C-reactive protein and incident type 2 diabetes. *Journal of nutrition and metabolism*, 623076. <https://doi.org/10.1155/2011/623076>
- 171 Richter, B., Hemmingsen, B., Metzendorf, M. I., & Takwoingi, Y. (2018). Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10(10), CD012661. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012661.pub2>
- 172 Madsen, K. S., Chi, Y., Metzendorf, M. I., Richter, B., & Hemmingsen, B. (2019). Metformin for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12(12), CD008558. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008558.pub2>
- 173 A. L. Cunningham, J. W. Stephens, & D. A. Harris. (2021). Gut microbiota influence in type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Gut Pathogens*, 13(1): 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13099-021-00446-0>

Fuente: Elaboración propia (2021).

Anexo 7. Declaración jurada.**DECLARACIÓN JURADA**

Yo Odalys Barrios Vargas, cédula de identidad número 305010791, en condición de egresado de la carrera de Nutrición de la Universidad Hispanoamericana, y advertido de las penas con las que la ley castiga el falso testimonio y el perjurio, declaro bajo la fe del juramento que dejo rendido en este caso, que mi trabajo de graduación, para optar por el título de Licenciatura en Nutrición titulado: “Efectos de la calidad de la alimentación sobre la composición de la microbiota intestinal y la diabetes mellitus tipo 2: Revisión Sistemática, I Cuatrimestres 2021” es una obra original y para su realización he respetado todo lo preceptuado las Leyes Penales, así como la Ley de Derechos de Autor y Derecho Conexos, número 6683 del 14 de octubre de 1982 y sus reformas, publicada en la Gaceta número 226 del 25 de noviembre de 1982; especialmente el numeral 70 de dicha ley en el que se establece: “Es permitido citar a un autor, transcribiendo los pasajes pertinentes siempre que éstos no sean tantos y seguidos, que puedan considerarse como una producción simulada y sustancial, que redunde en perjuicio del autor de la obra original”. Asimismo, que conozco y acepto que la Universidad se reserva el derecho de protocolizar este documento ante Notario Público.

Firmo en fe de lo anterior, en la ciudad de San José, sede Aranjuez, el día 21 de octubre del año 2021.



Firma del estudiante

Cédula: 3-0501-0791

Anexo 8. Carta de autorización del tutor.**CARTA DEL TUTOR**

21 de octubre de 2021

Sres.
Departamento de Registro
Universidad Hispanoamericana

Estimados señores:

La estudiante Odalys Barrios Vargas, documento de identidad número 305010791 me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de Tesis "efectos de la calidad de la Alimentación sobre la Composición de la microbiota Intestinal y la diabetes mellitus Tipo 2: revisión sistemática, I Cuatrimestres 2021.", el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura.

En mi calidad de tutora, he verificado que se han hecho las correcciones indicadas durante el proceso y he evaluado los aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación; antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos; conclusiones y recomendaciones.

De los resultados obtenidos por la postulante, se obtiene la siguiente calificación:

a)	ORIGINAL DEL TEMA	10%	10
b)	CUMPLIMIENTO DE ENTREGA DE AVANCES	20%	20
c)	COHERENCIA ENTRE LOS OBJETIVOS, LOS INSTRUMENTOS APLICADOS Y LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACION	30%	30
d)	RELEVANCIA DE LAS CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	20%	20
e)	CALIDAD, DETALLE DEL MARCO TEORICO	20%	20
	TOTAL		100

En virtud de la calificación obtenida, se avala el traslado al proceso de lectura.

Atentamente,



MBA Yorleny Chacón Sandí
1-1087-0860
Código Colegio Profesional 251-10

Anexo 9. Carta de aprobación de lectura.

7 de diciembre, 2021

Departamento de registro
Carrera de Nutrición
Universidad Hispanoamericana

Estimados señores:

Por este medio hago constar, en mi calidad de lector de la carrera de Nutrición, que revisado de forma detallada el documento de Tesis para optar por el grado académico de Licenciatura en Nutrición de la estudiante Odalys Barrios Vargas, cédula de identidad número 305010791, titulado **“EFECTOS DE LA CALIDAD DE LA ALIMENTACIÓN SOBRE LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y LA DIABETES MELLITUS TIPO 2: REVISIÓN SISTEMÁTICA, I CUATRIMESTRE 2021”**

El documento cuenta con las características y condiciones de una modalidad de graduación, razón por la cual lo doy como aprobado, dando el visto bueno para continuar con las siguientes fases del proceso.

Atentamente,



Dra. Andrea Calvo Castillo

Cédula de identidad: 1 1532 0053

Carné Colegio Profesional: 2906-20

Anexo 10. Autorización de publicación.**BIBLIOTECA UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA****CARTA DE AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA
DE LOS TRABAJOS FINALES DE GRADUACIÓN**

San José, 23 de mayo del 2022


Señores:
Universidad
Centro de Información Tecnológico (CENIT)

Estimados Señores:

El suscrito (a) Odalys Barrios Vargas con número de identificación 305010791, autor (a) del trabajo de graduación titulado "*Efectos de la calidad de la alimentación sobre la composición de la microbiota intestinal y la diabetes mellitus tipo 2, revisión sistemática*", como requisito para optar por el grado de Licenciatura en Nutrición, si autorizo a la Biblioteca de la Universidad Hispanoamericana para que con fines académicos, muestre a la comunidad universitaria la producción intelectual contenida en este documento.

De conformidad con lo establecido en la Ley sobre Derechos de Autor y Derechos Conexos N° 6683, Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica.

Cordialmente,



305010791

Firma y Cédula de Identidad