

REPERCUSIONES DE LA DIETA SOBRE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y SU RELACIÓN CON EFECTOS EN LA SALUD PARTE 2.

REPERCUSSIONS OF THE DIET ON THE INTESTINAL MICROBIOTA AND ITS RELATIONSHIP WITH EFFECTS ON HEALTH, PART 2

Salvador Negrete-Lira*,
Rolando Salvador García-Gómez,
María del Carmen Durán-Domínguez-de-Bazúa

Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química, Departamento
de Ingeniería Química, Laboratorios 301, 302 y 303 de Ingeniería Química
Ambiental y de Química Ambiental, Edificio E-3 Alimentos y Química Ambiental,
Conjunto E, Circuito de la Investigación Científica s/n, Ciudad Universitaria, 04510
Ciudad de México, México.

Correos:

salvador.nl538@gmail.com*
rolandogarciagomez@quimica.unam.mx
mcduran@quimica.unam.mx

<https://orcid.org/0009-0008-8074-8225>
<https://orcid.org/0000-0002-4135-9605>
<https://orcid.org/0000-0001-9509-908X>

Folio A11N98.25/1014

Resumen (tres partes)

La salud es un tema importante para la vida de los seres humanos y hasta relativamente pocos años se ha encontrado que la microbiota intestinal o flora microbiana que simbióticamente coexiste con ellos tiene una estrecha relación con la dieta y la salud holística del Homo sapiens. Por cuestiones éticas las ratas de la estirpe Wistar ha sido desde hace más de un siglo el objeto de estudio y en esta breve revisión bibliográfica dividida en tres partes, el objetivo global fue buscar las posibles relaciones de la dieta desde el nacimiento hasta la senectud sobre la microbiota intestinal. En la **primera parte** se abordaron sus efectos en el sistema inmunológico y digestivo y se buscaron estudios sobre organismos carentes de microbiota u "organismos libres de gérmenes" ("germ free" en inglés) desde el punto de vista de la salud. En la **segunda parte** se dio particular importancia a los estudios sobre los efectos sobre la microbiota intestinal de los aditivos alimentarios por sus amplias aplicaciones en la industria alimentaria y bebidas no alcohólicas, así como sobre cambios fisiológicos, metabólicos o nutricionales provocados por diversas enfermedades que afectan la salud del hospedero o anfitrión. En la **tercera parte** se buscaron también estudios sobre probióticos y prebióticos específicos que mejoren o mantengan la eubiosis (equilibrio en la microbiota) y se dan pautas para mejorarla a través de la medicina preventiva. Pudo constatarse en estos tres enfoques que, **para la primera parte**, la dieta repercute en el desarrollo completo del tracto gastrointestinal desde el momento de nacer, así como en el funcionamiento del sistema inmunológico. Los organismos carentes de microbiota u "organismos libres de gérmenes" ("germ free" en inglés) tienen problemas de salud a lo largo de su vida. En la **segunda parte**, los aditivos alimentarios como los edulcorantes y los conservadores demostraron tener efectos negativos sobre la microbiota intestinal. La disbiosis intestinal puede promover disregulaciones en el organismo provocando inflamaciones sistémicas, así como enfermedades autoinmunes o mal funcionamiento inmunitario. Finalmente, en la **tercera parte**, se encontró que la inmunoregulación es de suma importancia para un sano funcionamiento del sistema inmune aún en individuos sanos mediante probióticos, prebióticos y alimentos especializados. Algunos estudios recomiendan que la medicina preventiva considere las relaciones entre la microbiota intestinal y el resto de los sistemas del hospedero (anfitrión).

Palabras clave: Microbiota intestinal, ratas de la estirpe Wistar, eubiosis, disbiosis, aditivos alimentarios, sistema inmunológico, desarrollo y funcionamiento del sistema inmune

Nota: Estas tres contribuciones están basadas en la tesis profesional del primer autor. Algunas partes están transcritas de ese libro. De acuerdo con los tiempos actuales en que se están usando paqueterías que detectan similitudes, obviamente, estas transcripciones aparecerían en un análisis empleando estas paqueterías. Los dos coautores, que fueron sus asesores, consideran que esto es aceptable. Los tres autores invitan a las y los lectores(as) a leer la tesis en TESIUNAM si desean ampliar lo presentado en estas tres contribuciones

(132.248.9.195/ptd2022/noviembre/0833114/Index.html)

Abstract (three parts)

Health is an important issue for the life of human beings and until relatively few years it has been found that the intestinal microbiota or microbial flora that symbiotically coexists with them has a close relationship with the diet and holistic health of *Homo sapiens*. For ethical reasons, rats of the Wistar strain have been the object of study for more than a century and in this brief bibliographic review divided into three parts, the overall objective was to search for the possible relationships of the diet from birth to senescence on the intestinal microbiota. **In the first part**, its effects on the immune and digestive systems were addressed. **In the second part**, particular importance was given to studies on the effects of food additives on the intestinal microbiota due to their wide applications in the food and non-alcoholic beverage industry, as well as on physiological, metabolic or nutritional changes caused by various diseases that affect the health of the host or host. **In the third part**, studies were also sought on specific probiotics and prebiotics that improve or maintain eubiosis (balance in the microbiota) and guidelines are given to improve it through preventive medicine. It could be seen in these three approaches that, **for the first part**, diet has an impact on the complete development of the gastrointestinal tract from the moment of birth, as well as on the functioning of the immune system. Organisms lacking microbiota or "germ-free organisms" have health problems throughout their lives. **In the second part**, food additives such as sweeteners and preservatives were shown to have negative effects on the intestinal microbiota. Intestinal dysbiosis can promote deregulation in the body, causing systemic inflammation, as well as autoimmune diseases or immune malfunction. Finally, **in the third part**, it was found that immunoregulation is of utmost importance for a healthy functioning of the immune system even in healthy individuals through probiotics, prebiotics and specialized foods. Some studies recommend that preventive medicine consider the relationships between the intestinal microbiota and the rest of the host systems.

Keywords: Intestinal microbiota, Wistar rats, food additives, immune system, development and functioning of the immune system

Note: These three contributions are based on the professional thesis of the first author. Some parts are transcribed from that book. In accordance with the current times in which packages that detect similarities are being used, obviously, these transcripts would appear in an analysis using these packages. The two co-authors, who were his advisors, consider this to be acceptable. The three authors invite readers to read the thesis in TESIUNAM if they wish to expand on what is presented in these three contributions

(132.248.9.195/ptd2022/noviembre/0833114/Index.html)

Como se vio en la primera parte, la microbiota intestinal es el conjunto de microorganismos (levaduras, virus y algunas arqueas) que coexisten en el intestino con el anfitrión u hospedero (Korpela, 2018). Estos microorganismos coadyuvan en una simbiosis a la síntesis de vitaminas, a la protección contra microorganismos patógenos y a la mejora del funcionamiento del sistema inmune (Gual-Grau, 2019).

Se mencionó también la importancia de estudiar en un modelo animal los efectos sobre la microbiota intestinal de la dieta suministrada tomado en cuenta ahora a los aditivos alimentarios y los cambios que pudieran causar en ella de eubiosis y disbiosis, así como algunas enfermedades que aparecen en el hospedero o anfitrión por algunas de estas sustancias químicas.

Los aditivos alimentarios son sustancias químicas muy importantes para la industria alimentaria y se encuentran presentes en prácticamente todos los productos comercializados. Diversas investigaciones consideran que pueden afectar a la microbiota intestinal por su consumo. Como ejemplo, varios autores señalan que el consumo de edulcorantes hipocalóricos o no nutritivos tiene efectos en distintos filos o especies bacterianas (Anderson y Kirkland, 1980; Bian et al., 2017a; Bian et al., 2017b; Cao et al., 2020; Palmnäs et al., 2014).

Este es el objetivo de esta segunda parte: Evaluar los efectos en animales modelo, la rata Wistar principalmente, por el consumo de aditivos alimentarios especialmente las posibles repercusiones en la salud del hospedero o anfitrión generadas por su presencia en la dieta.

Como se mencionó en la primera parte, incluyó la búsqueda de información de manera digital (artículos de investigación y artículos de revisión) en las bases de datos de la Biblioteca Digital de la UNAM, BiDi (Elsevier Scopus, ScienceDirect, Springer, ProQuest, SciFinder), en libros digitales consultados en la misma biblioteca y en bases de datos abiertos independientes de la UNAM. Y, considerando las características de confinamiento oca-

sionadas por el COVID-19, no se planteó la obtención de datos experimentales de ningún tipo. Esto es, el trabajo realizado fue de tipo documental. El procedimiento de ejecución fue el siguiente: Una vez que fueron encontrados los artículos de interés, se procedió a realizar su lectura, interpretación, análisis, abstracción y discernimiento de cada uno. Con ello, el enfoque que se buscó en esta segunda parte de los tres artículos se encontró relacionado con los siguientes incisos:

- a) El estudio de la relación de la microbiota intestinal con los aditivos alimentarios ingeridos con los alimentos que los contienen especialmente en ratas hembra y macho
- b) El desarrollo de enfermedades por la ingestión de algunos aditivos alimentarios que impacten a la microbiota intestinal de manera negativa
- c) El impacto de la microbiota intestinal en la presencia de algunas enfermedades

Hallazgos y discusión

Como se mencionó en la introducción de la primera parte, los aditivos alimentarios han sido de gran interés para la industria alimentaria debido a las amplias aplicaciones que se les pueden dar para conservar los alimentos y bebidas e impartirles características deseables especialmente organolépticas más que nutricias. La investigación científica en torno a ellos ha sido de crucial importancia para demostrar su inocuidad, sobre todo, en aquellos aditivos que de manera directa o indirecta pueden causar afectaciones en la microbiota intestinal. De esta manera, su consumo puede repercutir en la salud de los consumidores por los cambios fisiológicos, metabólicos o nutricionales provocados en ambos, la microbiota y el consumidor(a) mismos. En muchas ocasiones este consumo puede provocar una disbiosis (desequilibrio entre la microbiota intestinal que afecta la salud en diversas formas). Algunos probióticos y prebióticos específicos pueden otorgar al individuo una mejora o un sostenimiento de su eubiosis (equilibrio benéfico entre

la microbiota intestinal y la salud del hospedero o anfitrión).

A continuación, se describe de forma sucinta lo encontrado en la literatura relacionado con alteraciones causadas en la microbiota por el consumo de diversos aditivos. Para referencia de las y los lectores(as) en la primera parte de esta serie de tres artículos se puso en forma gráfica lo que es esperado de la composición de la microbiota a lo largo de la vida humana (Delgado-Palacio, 2005, tomada de Mitsuoka, 1992, publicada en México por Durán-de-Bazúa, 2017). En esa figura se grafican las etapas de la vida humana: Nacimiento, destete, madurez y vejez versus log10 recuentos/g heces y las especies más abundantes son *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia coli*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Clostridium perfringens*, en orden descendente para la madurez y fluctuante para las otras etapas.

Acesulfame de potasio: Edulcorante artificial usado ampliamente en bebidas y alimentos. Se ha demostrado en ratones macho que su consumo aumenta la cantidad de *Bacteroides*, Firmicutes, *Sutterella* y *Anaerostipes*. En contraste, en ratas hembras el consumo de acesulfame de K (15 mg/kg masa corporal m.c. día) provocó una baja cantidad de *Oxalobacteraceae*, *Clostridium*, *Lactobacillus* y *Ruminococcaceae* (Bian et al., 2017a; Cao et al., 2020).

Aspartame: Edulcorante artificial usado ampliamente en bebidas y alimentos solo o conjuntamente con el acesulfame de potasio. El consumo diario de aspartame (40 mg/kg. m.c.) en ratas macho durante 8 semanas demostró aumentos de Firmicutes y *Clostridium* cluster, así como una disminución en la cantidad de *Bacteroides* y *Prevotella* (Cao et al., 2020; Palmnäs et al., 2014).

Sacarina: Edulcorante artificial usado ampliamente en bebidas y alimentos así como en los dentríficos. En ratas macho que consumieron sacarina (5 mg/kg m.c.) durante 10 días aumentaron la cantidad de bacterias aerobias en el ciego. No obstante, no existieron cambios en la cantidad de bacterias anaerobias (Anderson y Kirkland, 1980; Cao et al., 2020). En ratones, el consumo de sacarina (0.3 mg/

mL en agua de consumo normal) durante periodos de tres y seis meses mostró cambios drásticos en la microbiota intestinal. Concretamente las proporciones de *Roseburia*, *Sporosarcina*, *Jeotgalicoccus*, *Akkermansia*, *Oscillospira* y *Corynebacterium* aumentaron significativamente. Por su parte, *Anaerostipes*, *Ruminococcus*, *Adlercreutzia* y *Dorea* mostraron una disminución, confirmando lo mencionado por Suez et al. (2014) sobre las afectaciones a la microbiota con el consumo de sacarina (Bian et al., 2017b).

Sucralosa: En ratas macho que consumieron sucralosa (15 mg/kg m.c.) disminuyeron la cantidad de los géneros de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides* y *Clostridia* (Abou-Donia et al., 2008; Cao et al., 2020).

Proantocianidinas: Otro tipo de aditivos son las proantocianidinas (antioxidantes). Se ha reportado que el consumo de estas proantocianidinas causan efectos negativos sobre los siguientes Phyla: Disminución de Firmicutes, con un aumento de *Bacteroidetes* y *Proteobacterias*. Asimismo, existe un aumento en las familias de las bacterias *Bacteroidaceae*, *Porphyromonadaceae*, *Alcaligenaceae* y *Veillonellaceae*, con una disminución de *Ruminococcaceae* y *Dehalobacteriaceae*. Además, aumentaron los géneros *Bacteroides*, *Parabacteroides sutterella*, *Phascolarctobacterium*, *lillophila*. No obstante, se reporta la disminución de *Ruminococcus* después del consumo durante 8 días de extracto de proantocianidinas de uva (500 mg/ kg m.c.) (Casanova-Martí et al., 2017; Čoklo et al., 2020).

Compuestos fenólicos (antioxidantes): Ratas que consumieron constantemente compuestos fenólicos mostraron un aumento del género *Bifidobacterium*. En contraste, ese consumo durante 14 meses de compuestos fenólicos (2.5, 5, 10 y 20 mg/ kg.m.c.) eliminó el crecimiento de la especie *Clostridium sensu stricto* (Chacar et al., 2018; Čoklo et al., 2020).

Fructanas (prebióticos): En ratas el consumo de fructanas durante 4 semanas aumentó la cantidad presente de *Lactobacillus* spp. en heces fecales (Čoklo et al., 2020; Jasso-Padilla et al., 2017). Los dos autores y la autora Lhacen un comentario

al respecto de las sustancias químicas conocidas coloquialmente como gomas: Por convención, usan la terminación -ana. Por razones ingnotas muchos autores al traducir el nombre del inglés usan el género masculino en vez del femenino de gomas. En esta serie de tres artículos cuando se mencionan gomas se escriben en femenino, como el caso de las fructanas o la dextrana o la quitosana o la carragenina, por poner estos ejemplos.

Pectinas (gelificante): En ratas que consumieron extracto de prebióticos de *Agave salmiana* en conjunto con una dieta

normal durante 12 semanas aumentaron las proporciones del filo de los Firmicutes, especies de *Lactobacillus* y *Lachnospiraceae*. Asimismo, se encontró una disminución del filo de los Bacteroidetes y de especies del género *Akkermansia* (Čoklo et al., 2020; Jasso-Padilla et al., 2017).

Como se aprecia, el consumo de diversos aditivos genera cambios en las abundancias relativas de diversos, filos, géneros y especies bacterianas. Por lo tanto, pueden existir repercusiones en la salud derivadas de la alteración de la microbiota, ya sea para bien o para mal.

Evaluación de las repercusiones a nivel: Fisiológico, metabólico y nutricional sobre el consumo de aditivos alimentarios

Existen en la actualidad una gama enorme de aditivos alimentarios utilizados para conservar, teñir o mejorar algunos atributos de los alimentos según los fabricantes. El uso desmedido de aditivos alimentarios es el resultado y consecuencia de la industrialización y desarrollo tecnológico de diversos productos de consumo. Un aditivo es aprobado para el consumo humano después de realizarle diversos estudios sobre su toxicidad aguda, subaguda y crónica (Moutinho et al., 2007). Sin embargo, la vigilancia constante de sus efectos post-comercialización debería continuar durante largos periodos de tiempo. Asimismo, deberían analizarse los efectos de las distintas combinaciones de aditivos en las diversas matrices alimentarias (Durán-de-Bazúa, 2017).

Los efectos provocados por la ingesta de un aditivo en un organismo no solamente depende de su dosis, sino también de la edad, el sexo, el estado nutricional, los factores genéticos del individuo, entre otros. También dependen del periodo de exposición y una serie de variables casi interminables. En ocasiones la toxicidad no radica en el compuesto químico usado como un aditivo, sino de los metabolitos producidos después de su consumo e, incluso, pueden tener repercusiones sutiles como la diferencia mínima en la excreción o absorción de una sustancia totalmente ajena a dicho aditivo (Moutinho et al., 2007).

A continuación, se presentan estudios donde se encontraron repercusiones fisiológicas y/o metabólicas debidas al consumo de diversos aditivos alimentarios.

Colorantes

Tartrazina. Aboel-Zahab et al. (1997) describieron un aumento de eosinófilos (tipo específico de células del sistema inmune perteneciente a los granulocitos del sistema mielode que contiene gránulos con enzimas para desnaturalizar proteínas de organismos patógenos) en la sangre tras el consumo de tartrazina (Figura 1) durante 30 y 60 días. Esta respuesta es similar a la observada cuando el sistema inmune intenta combatir una infección.

CyTEP, fue posible llevarla a cabo nuevamente en las instalaciones de la Facultad de Ciencias Químicas. Ahora con más experiencia y menos contratiempos, fuimos también orgullosos acreedores de dos medallas de bronce nacionales en casa (Figura 6).

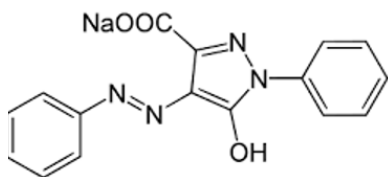


Figura 1. Estructura química de la tartrazina (Restrepo-Gallego, 2007)

En el estudio de Moutinho et al. (2007), realizado con ratas Wistar, se observó la producción de grandes cantidades de ácido sulfanílico. Este compuesto es producido por la microbiota intestinal. Además, los autores reportaron un aumento de varias células del sistema inmune. Este incremento de células del sistema inmune es similar al aumento observado durante el combate a una infección o la presencia de una alergia. Asimismo se observó la presencia de células granulares en el estómago. En humanos la presencia de células granulares en el estómago se asocia con el desarrollo de tumores gastrointestinales.

Eritrosina: El consumo de este aditivo durante 7 días (Figura 2) en dosis de 20 y 40 mg/kg m.c. provocó un aumento significativo de los niveles séricos de glucosa y colesterol en ratas macho de la estirpe Wistar (Wopara et al., 2019).

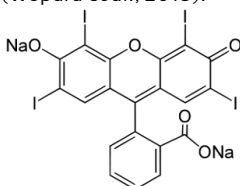


Figura 2. Estructura química de la eritrosina (Anónimo, 2019a)

Curcumina: Este colorante existe en un equilibrio tautomérico en su forma ceto y enol (Figura 3). La curcumina fue suministrada a 2 generaciones de ratas de la estirpe Wistar. El consumo de este aditivo no provocó cambios en la producción de tumores, ni aumentos de masa corporal ni cambios potenciales en la reproducción (Ganiger et al., 2006).

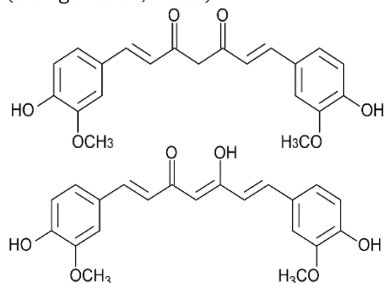


Figura 3. Estructuras químicas de la curcumina en sus formas ceto y enol, respectivamente (Anónimo, 2021a)

Dióxido de titanio (TiO₂): El dióxido de titanio es considerado por la Organización Mundial de la Salud, OMS, como uno de los colorantes alimentarios más seguros con un LD50 en ratas de 12,000 mg/kg m.c. Sin embargo, estudios recientes, del Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC por sus siglas en inglés) han señalado a las nanopartículas (partículas que son más pequeñas que 100 nanómetros y estos son una millonésima parte de un metro) de dióxido de titanio como un posible agente carcinogénico en humanos. Un estudio realizado en ratas macho adultas de la estirpe Wistar demostró la existencia de efectos secundarios adversos en el consumo de nano-partículas de dióxido de titanio. Entre los efectos adversos se reportó toxicidad en riñones e hígado de ratas tras una administración de TiO₂ a dosis de 50 y 100 mg/kg m.c. Por lo tanto, se concluyó que tendrían que realizarse mayores estudios en la exposición humana a este colorante (Vasantharaja et al., 2014).

Potenciadores de sabor

Monoglutamato de sodio. Este potenciador de sabor (Figura 4) es un aditivo de libre adquisición el cual, en algunas ocasiones, llega a ser utilizado en exceso en comidas orientales o muy condimentadas. El consumo excesivo en ratas de la estirpe Wistar a dosis altas (de 3 a 6 gramos por día) ha ocasionado daños a nivel tisular en riñones, daños irreparables en la composición de la estructura del riñón, así como una disminución de conteo de corpúsculos renales. Lo anterior provocó en las ratas de experimentación una necrosis celular e insuficiencia renal (Eweka y Om'Iniabohs, 2008). Para el caso del hígado, se ha encontrado que el consumo de altas dosis de este potenciador puede afectar la función hematopoyética del hígado (disminución en la producción de glóbulos rojos y blancos producidos por el hígado). Por ello, se debe reconsiderar la toxicidad del monoglutamato de sodio, porque puede incluso provocar necrosis hepática (Eweka et al., 2011).

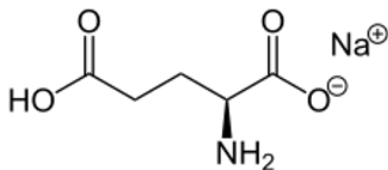


Figura 5. Estructura química del sulfito de sodio anhidro (Anónimo, 2022b)

Conservadores

Sulfito de sodio. Es un compuesto de azufre, como se aprecia en la Figura 5, capaz de liberar dióxido de azufre (SO₂). El SO₂ es el componente que ayuda a conservar los alimentos actuando como antioxidante y previniendo oscurecimientos. El dióxido de azufre existe de manera natural en productos fermentados como la cerveza o el vino y generalmente son producidos por levaduras. En un estudio realizado con ratas Wistar se concluyó que dicho aditivo no representaba ningún riesgo para salud, al no mostrar repercusiones, con la excepción de los individuos que carecen de la enzima sulfito oxidasa, necesaria para su degradación (García-Fuentes et al., 2015). Esto haría necesario adicionar una leyenda de advertencia en las etiquetas para las personas que tengan este problema metabólico.

Por otra parte, Ciardi et al. (2012) demostraron que el sulfito de sodio provoca una disminución de la liberación de leptina y un incremento en la secreción de IL-6. Estos cambios se asociaron a tener obesidad por hiperfagia y a presentar inflamación similar a la causada por una infección. Este estudio se realizó en cultivos in-vitro de adipocitos.

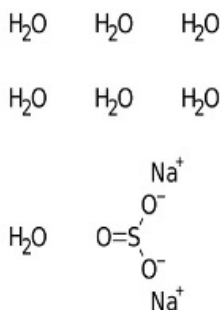


Figura 5. Estructura química del sulfito de sodio anhidro (Anónimo, 2022b)

Benzoato de sodio: Este conservador (Figura 6) afectó la liberación de leptina en cultivos in-vitro de adipocitos (el porcentaje de disminución dependió de la dosis agregada del conservador) (Ciardi et al., 2012). Del mismo modo, Brial et al. (2021) demostraron que la administración crónica de este conservador en la dieta produce efectos adversos sobre la tolerancia a la glucosa y aumentan la generación de adiposidad en ratones sanos. Asimismo, los ratones que consumieron el benzoato de sodio mostraron inflamación hepática (Brial et al., 2021).

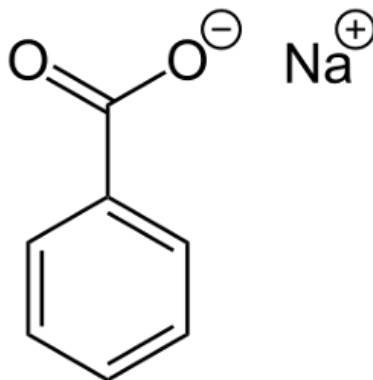


Figura 6. Estructura química del benzoato de sodio (Anónimo, 2021b)

Edulcorantes artificiales

Acesulfame de potasio/Sucralosa. Esta combinación de 2 edulcorantes (mostrados en las Figuras 7 y 8), al ser suministrados en agua endulzada a ratas Wistar demostraron tener repercusiones en la disminución de la función vascular dependiente del endotelio. Esto demuestra la existencia de un estrés hiperglucémico agudo provocado por bebidas endulzadas con edulcorantes artificiales. Del mismo modo, lo anterior confirma el hecho de que los edulcorantes artificiales pueden aumentar el riesgo de padecer disfunción vascular. Asimismo, el consumo de esta mezcla puede provocar desequilibrios de la homeostasis corporal por el cambio de distribución del tejido adiposo. Lo anterior, señala que podría aumentar el riesgo cardiometabólico. No obstante, deben realizarse futuros estudios para corroborar esta hipótesis (Risdon et al., 2020).

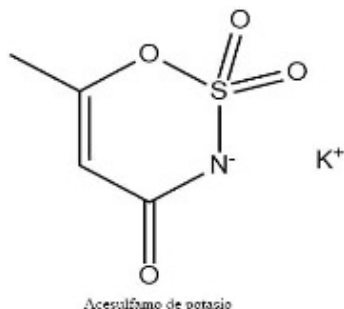


Figura 7. Estructura química del acesulfame de potasio (Anónimo, 2019b)

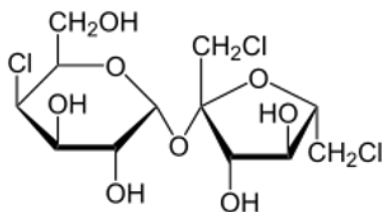


Figura 8. Estructura química de la sucralosa (Anónimo, 2022c)

Acesulfame de potasio: Complementando lo señalado párrafos arriba, los ratones estirpe CD-1 presentan alteraciones metabólicas y fisiológicas al consumir acesulfame de potasio (Figura 7) en dosis diarias de 37.5 mg/kg m.c. Los ratones macho aumentaron significativamente de masa corporal. En contraste las hembras no tuvieron incrementos significativos de masa. La abundancia relativa de genes implicados en la absorción o transporte de carbohidratos se vieron reducidos significativamente. En contraste, muchos genes implicados en el metabolismo de lipopoliglúcidos aumentaron como consecuencia del desequilibrio en la microbiota intestinal y el síndrome metabólico (Bian et al., 2017a).

Sacarina: Adicional a lo presentado al inicio de este documento, estudios realizados en ratas Wistar utilizando yogur endulzado con y sin sacarina (Figura 9) concluyeron que el consumo de sacarina provocó un aumento de masa corporal. Lo anterior, a pesar de no aumentar la ingesta calórica ni promover la resistencia a la insulina, posiblemente mediante una mayor absorción de glucosa en el intestino (Carraro-Foletto et al., 2016). Suez et

al. (2014) mencionan que el consumo de sacarina en ratones y humanos aumenta el riesgo de intolerancia a la glucosa. Además, el consumo de este edulcorante hipocalórico aumenta las probabilidades de presentar diabetes mellitus u obesidad. Los cambios metabólicos ocasionados por el consumo de este edulcorante son la alteración del metabolismo de esfingolípidos y lipopoliglúcidos. Bian et al. (2017b) estudiaron los efectos de la sacarina empleando ratones. A estos ratones se les dio de beber agua potable endulzada con sacarina, en una dosis equivalente a la ingesta diaria admisible en humanos. Los resultados de su estudio encontraron 2 genes característicos de la inflamación crónica sobre-expresados después del consumo. Estos genes fueron los codificantes para la enzima óxido nítrico sintasa y el factor de necrosis tumoral alfa. La expresión elevada de estos genes sugiere que los ratones que consumieron sacarina presentaron una inflamación del hígado, así como alteraciones en las funciones metabólicas de este órgano (Bian et al., 2017b).

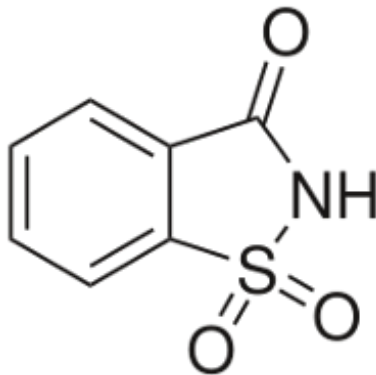


Figura 9. Estructura química de la sacarina (Anónimo, 2022d)

Aspartame. También ya presentado antes, el consumo de aspartame (Figura 10) ha presentado diversas repercusiones en órganos de ratas de la estirpe Wistar. Kumar-Choudhary y Sheela-Devi, (2014) encontraron un aumento de radicales libres (moléculas inestables formadas durante el metabolismo normal de las células por medio de cambios químicos que ocurren en una célula). Los radicales libres se pueden acumular en las células y dañar otras moléculas. El daño puede

aumentar el riesgo de padecer de cáncer y otras enfermedades. Este aumento de radicales libres provocó un incremento en el estrés oxidativo en el sistema inmune. Los compuestos producidos por la biodegradación del aspartame (metanol y formaldehído) son considerados tóxicos en grandes concentraciones para varios órganos. El estrés resultante de dichos procesos resulta en una inflamación de los órganos que, junto con los altos niveles de corticosteroides (monitoreados en el mismo estudio), pueden resultar en un efecto inmunosupresivo (Kumar-Choudhary y Sheela-Devi, 2014). Palmnäs et al. (2014) alimentaron ratas con dietas altas en grasas y dietas estándar. Ambos grupos experimentales bebieron agua endulzada con aspartame en dosis de 60 mg/L durante 8 semanas. Las ratas que ingirieron la disolución de aspartame y la dieta alta en grasa presentaron un aumento de masa corporal. Asimismo, estas ratas aumentaron sus niveles de triglicéridos hepáticos. Ambos grupos, dieta alta en grasa + aspartame y dieta normal + aspartame, presentaron niveles elevados de glucosa en ayunas y mala respuesta a la insulina. Se concluyó que el aspartame se metaboliza rápidamente y eleva los niveles de propionato en el intestino alterando la microbiota intestinal (Palmnäs et al., 2014).

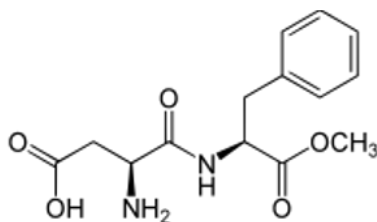


Figura 10. Estructura química del aspartame (Anónimo, 2022e)

Sucralosa: Gupta et al. (2014) suministraron sucralosa (Figura 11) en cantidades elevadas a ratas macho albinas y observaron toxicidad en el páncreas en forma de cálculos, infiltraciones de linfocitos (inflamación) y degeneración de islotes pancreáticos. Por otro lado, Farid et al. (2020) suministraron diferentes dosis de sucralosa a ratones albinos macho y hembra de la estirpe BALB/c. Los autores concluyeron que el consumo de sucralosa incrementó la glicemia, los niveles de acti-

vidad de algunas enzimas hepáticas y los niveles de urea y creatinina.

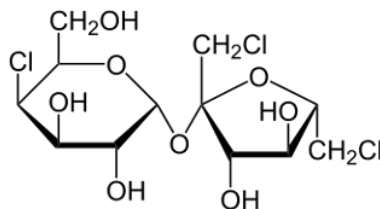


Figura 11. Estructura química de la sucralosa (Anónimo 2022c)

Emulsificantes

Goma arábiga: Longdet y colaboradores (2018) estudiaron en ratas de la estirpe Wistar, el consumo de goma arábiga (Tabla 1a) altera el funcionamiento normal de la química sanguínea y corporal. Se observó pérdida de masa en forma proporcional a la dosis (Tabla 1). Por otro lado, el contenido de glucosa en sangre tuvo un aumento significativo ($p < 0.05$) con respecto del grupo control en intervalos de tiempo específico (cero a 2 horas) (Tabla 1b). El perfil lipídico indicó que el consumo de goma arábiga disminuyó la cantidad de colesterol total y de triglicéridos totales en sangre (Tabla 1c). Lo anterior sugiere una alteración de la homeostasis lipídica. Estos cambios provocados por el consumo de goma arábiga no necesariamente representan efectos adversos. Para esos dos parámetros y las lipoproteínas de baja densidad es positivo su efecto. Estas propiedades podrían utilizarse para formular matrices alimentarias específicas con goma arábiga para personas obesas y tener una pérdida de masa corporal. No obstante, es necesario realizar una investigación más a fondo para revertir el efecto con respecto de la glucosa de la goma arábiga y que pudiera ser útil para personas diabéticas (Longdet et al., 2018).

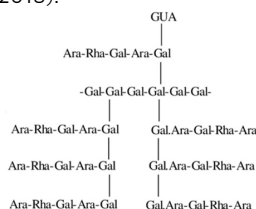


Figura 10. Estructura química del aspartame (Anónimo, 2022e)

Tabla 1a. Relación de masa corporal perdida contra el consumo de goma arábica suministrada a diferentes dosis (Longdet et al., 2018)

Grupos	Masa inicial, g	Masa final, g	Masa perdida,g
Control mg /kg m.c.	170	160	10
200 mg /kg m.c.	170	150	20
400 mg /kg m.c.	170	140	30
600 mg /kg m.c.	170	130	40

Tabla 1b. Efecto de la concentración de goma arábica sobre la glucosa sérica de ratas albinas a diferentes tiempos en porcentaje con respecto del valor del control (Modificada de Longdet et al., 2018)

Grupos	T = 0 h	T = 0.5 h	T = 1 h	T = 2 h
Control mg /kg m.c.	0	0	0	0
200 mg /kg m.c.	40.48	29.29	7.79	20
400 mg /kg m.c.	17.95	12.74	2.71	10
600 mg /kg m.c.	39.82	43.32	16.91	14

Tabla 1c. Efecto de la concentración de goma arábica sobre los perfiles de lípidos y actividades enzimáticas (CT (TC): Colesterol total; TG: Triglicéridos; LAD (HDL): Lipoproteínas de alta densidad; LBD (LDL): Lipoproteínas de baja densidad; ALT: Alanina aminotransferasa; AST: Aspartato amino-transferasa; FAL (ALP): Fosfatasa alcalina) (Modificada de Longdet et al., 2018)

Grupos	CT, %	TG, %	LAD, %	LBD, %	ALT, %	AST, %	FAL, %
Control mg /kg m.c.	0	0	0	0	0	0	0
200 mg /kg m.c.	↓	↓	↑	0	↑	↑	↓
400 mg /kg m.c.	↓	↓	↑	↓	↑	↑	↓
600 mg /kg m.c.	→	↓	↑	↓	↑	↑	↓

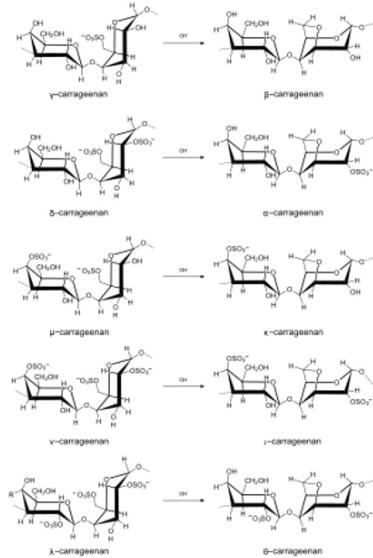
Carragenina: Esta goma, extraída de algas rojas (Figura 13), ha sido estudiada desde varios puntos de vista demostrándose que es potencialmente dañina para la salud (Bhattacharyya et al., 2008, 2012; Borthakur et al., 2012; Komisarska et al., 2024; Tobacman, 2010).

Komisarska et al. (2024) concluye lo siguiente:

“En los últimos años, ha habido un creciente interés en la relación entre los hábitos alimentarios, la disbiosis y la composición de la microbiota intestinal. La inclusión de carragenina en la dieta en estudios ha dado como resultado una disminución en la cantidad de bacterias antiinflamatorias, especialmente *A. muciniphilia*, exacerbando el crecimiento de la microbiota proinflamatoria. Además, la capa de mucina disminuyó, lo que provocó una disfunción de la barrera intestinal en muchos casos. Esto afectó directamente a las células epiteliales a través de la activación de la vía proinflamatoria NF-κB. No se han realizado

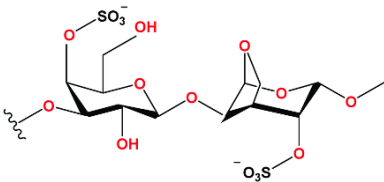
estudios que indiquen predisposiciones genéticas y una menor tolerancia a la carragenina. La investigación en humanos todavía provoca controversia y reticencia. Sin embargo, algunos estudios realizados han demostrado la activación de la colitis ulcerosa (CU) y el acortamiento del tiempo de remisión después de la suplementación con carragenina de alta masa molecular. Una mayoría significativa de estudios indican efectos negativos de la carragenina. El mecanismo se basa en la activación del receptor TLR4, alteraciones en la actividad de los macrófagos, producción de citocinas proinflamatorias y activación de vías inmunitarias innatas. Se han demostrado similitudes entre los efectos de la carragenina y cambios en el gen NOD2/CARD15, que son factores que predisponen para la enfermedad de Crohn a través de la activación de lipopoliglicúridos, LPG, producidos por bacterias Gram-negativas. El grupo más vulnerable a los efectos nocivos de la carragenina son las personas con la enfermedad inflamatoria intestinal, EII.”

(a) Tomado de Wikipedia (2024)
(<https://en.wikipedia.org/wiki/Carrageenan>)



"Las carrageninas son moléculas grandes y muy flexibles que forman estructuras helicoidales que se enroscan, lo que les da la capacidad de formar una variedad de geles diferentes a temperatura ambiente. Se utilizan ampliamente en la industria alimentaria y en otras industrias como agentes espesantes y estabilizadores. Todas las carrageninas son poliglúcidos de alta masa molecular y están compuestas principalmente por β -D-galactopiranosas (unidades G) con enlaces 3 y α -D-galactopiranosas (unidades D) con enlaces 4 o 3,6-anhidro- α -D-galactopiranosas (unidades DA) con enlaces 4, que forman la unidad repetitiva de diglúcidos de las carrageninas (ver la de la derecha) [Campo et al., 2009]. Existen tres clases comerciales principales de carragenina: La kappa forma geles fuertes y rígidos en presencia de iones de potasio y reacciona con las proteínas lácteas. Se obtiene principalmente de Kappaphycus alvarezii [McHugh, 2003] La iota forma geles blandos en presencia de iones de calcio. Se produce principalmente a partir de Eucheuma denticulatum [McHugh, 2003]".

(b) Ejemplo de i-Carragenina (Tomada de las redes internacionales <https://www.researchgate.net/journal/Materials-Advances-2633-5409>)



"Lambda no gelifica y se utiliza para espesar productos lácteos. Las principales diferencias que influyen en las propiedades de la carragenina kappa, iota y lambda son el número y la posición de los grupos de éster de sulfato en las unidades de galactosa repetidas. Los niveles más altos de éster de sulfato reducen la temperatura de solubilidad de la carragenina y producen geles de menor resistencia, o contribuyen a la inhibición del gel (carragenina lambda)." [Food Standards Agency, 2024]."

Figura 13. Estructura genérica de la carragenina o carragenano, como se le conoce también (ver nota al pie al respecto) y texto (Tomado de Wikipedia (2024) (<https://en.wikipedia.org/wiki/Carrageenan>)).

"Muchas especies de algas rojas producen diferentes tipos de carrageninas durante su historia de desarrollo. Por ejemplo, el género Gigartina produce principalmente carrageninas kappa durante su etapa gametofítica y carrageninas lambda durante su etapa esporofítica. Todas son solubles en agua caliente, pero en agua fría, solo la forma lambda (y las sales de sodio de las otras dos) son solubles. Cuando se utiliza en productos alimenticios, la carragenina tiene los números de aditivo de la UE E407 o E407a cuando está presente como 'alga eucheuma procesada'." (Tomado de Wikipedia (2024) (<https://en.wikipedia.org/wiki/Carrageenan>))

Desafortunadamente, las presiones de empresas transnacionales alimentarias hacia la Organización Mundial de la Salud permite que se adicione carragenina a infinidad de productos consumidos por niños y adultos por igual, desde lácteos hasta cárnicos ya que sus propiedades químicas hacen que absorba cantidades

muy importantes de agua reduciendo el contenido neto de sólidos. Estas mismas propiedades hacen que exista el riesgo de cáncer colorrectal derivado de la enfermedad de Crohn. El tiempo dirá si el derecho a la salud podrá logra superar los intereses creados de las grandes empresas (Durán-de-Bazúa, 2017).

Afectaciones a la salud relacionadas con la microbiota intestinal

Eubiosis y disbiosis

Como se ha reiterado en estas dos primeras partes, los seres humanos y muchos otros organismos vivos coexisten simbióticamente con diferentes microbiotas en sus organismos. Una de ellas es la intestinal, la cual tiene un vínculo extraordinario entre la salud de la persona y, cuando conviven exitosamente, a esta forma equilibrada se conoce como eubiosis (vida verdadera en griego). La eubiosis es un estado general de salud y equilibrio entre ambos que genera la optimización de la obtención de energía en el huésped. Por el contrario, la disbiosis es un estado alterado de este equilibrio, que se asocia con diversos estados patológicos, y es de origen multifactorial (Gual-Grau, 2019; Marques et al., 2015; Neyrinck et al., 2012).

Se considera a la dieta como un agente clave en el estado de la microbiota intestinal. Asimismo, la disbiosis puede producir obesidad, cambios fisiológicos y metabólicos (Gual-Grau, 2019; Marques et al., 2015; Neyrinck et al., 2012). En la Figura 14 se muestran los desbalances que pueden ocurrir entre la biocomunidades de la microbiota intestinal. En la eubiosis los microorganismos presentes en el epitelio intestinal se benefician de un constante suministro de nutrientes, así como de un ambiente controlado de temperatura y humedad. Por su parte, el hospedero se beneficia de productos bio-transformados, como ácidos grasos de cadena corta y vitaminas.

Asimismo, el hospedero obtiene un mejor desarrollo y funcionamiento del epitelio gastrointestinal. Hay transferencia de nutrientes al hígado y al tejido adiposo (Gual-Grau, 2019). Los filos de mayor dominancia en el tracto gastrointestinal son los Firmicutes y los Bacteroidetes, representando en algunas especies el 90% de los microorganismos presentes en el epitelio intestinal. De manera simplificada la disbiosis se puede determinar con los cambios en la proporción entre estos dos filos. Los cambios de proporción de estos filos bacterianos tienen diversas repercusiones en el organismo (Gual-Grau, 2019).

Los Firmicutes están conformados principalmente por bacterias gram positivas de pared celular rígida o semirrígida. Los géneros predominantes son *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* y *Ruminococcus*. Los Bacteroidetes incluyen aproximadamente 7000 especies de bacterias gram negativas. Los géneros predominantes de los Bacteroidetes son: *Bacteroides*, *Alistipes*, *Parabacteroides* y *Prevotella* (Gual-Grau, 2019; Stojanov et al., 2020). En general, la disbiosis causada por el aumento en la proporción de Firmicutes produce obesidad. En contraste, un aumento significativo de Bacteroidetes produce una enfermedad inflamatoria intestinal como se mostró en la Figura 14 (modificada de Stojanov et al., 2020).

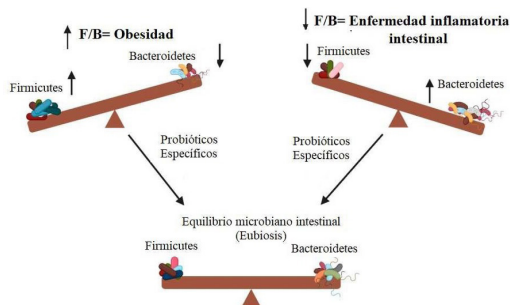


Figura 14. Desbalances que pueden ocurrir en la microbiota intestinal, así como sus correcciones con probióticos (modificada de Stojanov et al., 2020)

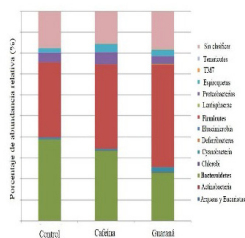


Figura 15a. Cambios observados en la microbiota intestinal después del suministro de cafeína y guaraná, comparados con un grupo control de ratas Wistar saludables (modificado de Silveira et al., 2018)

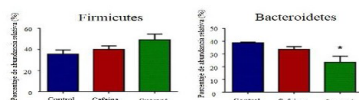


Figura 15b. Cambios observados en las proporciones de Firmicutes y Bacteroidetes tras el suministro de cafeína y guaraná (modificado de Silveira et al., 2018)

Las investigaciones científicas para comprender los efectos que causan diferentes componentes de la dieta se basan en la generación *ex profeso* de disbiosis en modelos animales. De esta forma se estudian diferentes parámetros bioquímicos y otros cambios en el organismo en estudio. En la investigación de Silveira et al. (2018) se estudiaron los efectos del suministro de cafeína (0.0007 g/kg), de guaraná (*Paullinia cupana*) que es una planta originaria del Amazonas; es un ingrediente común de las bebidas energéticas y puede ser peligroso en grandes cantidades; contiene cafeína, <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/natural/935.html#FoodInteractions>) (0.021 g/kg) y solución salina (1 mL/kg como control) por 21 días a ratas Wistar. Se observaron diversos cambios en las proporciones de sus filos bacterianos como se muestran en las Figuras 15a y b con un énfasis en Firmicutes y Bacteroidetes (Silveira et al., 2018).

Ellos vieron la disminución de *Lactobacillus* causada por el suministro de cafeína. *Lactobacillus* es uno de los microorganismos comúnmente usados como probióticos y actúa como bioindicador de una microbiota intestinal saludable. Además, este tipo de microorganismos produce exopoliglúcidos (macromoléculas de hidratos de carbono o carbohidratos o glúcidos y proteínas sintetizados por bacterias y acumulados de forma extracelular basadas en moléculas de glucosa no de sacarosa), los cuales ayudan a la regulación intestinal y al crecimiento de microorganismos benéficos (Silveira et al., 2018). La disbiosis intestinal causada por la cafeína y el guaraná también provocó cambios bioquímicos en el organismo

de las ratas (en el colon, los riñones y el hígado). Hubo modificaciones significativas en la actividad enzimática: Marcadores de desintoxicación y estrés oxidativo, así como de citocinas proinflamatorias. Los investigadores consideraron la continuación de estudios sobre la disbiosis empleando otros compuestos químicos que permitan evaluar los cambios de la microbiota intestinal o las proporciones de diversos microorganismos con efectos adversos.

La disbiosis no es solamente la pérdida de diversidad microbiana: Un cambio drástico de la proporción de los microorganismos es suficiente para tener repercusiones severas en el organismo (Silveira et al., 2018). En este caso, aunque los antioxidantes suministrados (caféina y guaraná) mejoraron la homeostasis redox de las ratas produjeron disbiosis intestinal. Por lo tanto, se debe tener cuidado en su consumo ya que el beneficio del poder antioxidante puede ser menor que el efecto adverso sobre la microbiota. El objetivo sería el de encontrar la proporción correcta del consumo de antioxidantes similares obteniendo una homeostasis redox sin producir disbiosis (Silveira et al., 2018). La disbiosis puede provocar diversas alteraciones del sistema del hospedero o anfitrión. Un pequeño resumen se presenta a continuación y después se da el ejemplo de las consecuencias de las alteraciones al sistema inmune. Y, finalmente, en la tercera parte se verá una propuesta de solución: La medicina preventiva dirigida hacia la microbiota intestinal.

Repercusión de la dieta en enfermedades como obesidad, cáncer, descalcificaciones e inflamación intestinal

La microbiota intestinal influye en la homeostasis energética de las personas por lo que puede afectar directamente el desarrollo de obesidad y trastornos metabólicos como la resistencia a la insulina y la diabetes. De igual modo, la microbiota puede regular algunos genes del hospedero (anfitrión) que controlan procesos metabólicos. La microbiota intestinal al regular algunos genes de procesos metabólicos altera el fenotipo del hospedero. De este modo los microorganismos pueden hacer que el hospedero (anfitrión) presente obesidad y alterar, en cierto grado, la motilidad intestinal (Hernandez-Baixaui et al., 2021).

Algunos microorganismos se relacionan particularmente con el metabolismo de carbohidratos o glúcidos. Estos microorganismos consiguen energía extra de la dieta ya que metabolizan sustratos no digeribles por el hospedador o anfitrión. Muchas bacterias intestinales regulan la secreción de péptidos intestinales. Como consecuencia de la secreción de estos péptidos intestinales ocurre una alteración del tejido adiposo y la composición de los ácidos grasos. Incluso, algunos microorganismos activan respuestas inflamatorias mediante la secreción de lipopoliglicidos, derivados de la glucosa y no de la sacarosa (erróneamente sacáridos, pues colegas hace muchos años confundieron los términos, como masa y peso, cuando la sacarosa es un glúcido también, formado por glucosa y fructosa, un disacárido) (Khare et al., 2020; Li, 2014).

En la sociedad occidental la obesidad tiene una constante tendencia a la alza, producto de la dieta que consume y otros factores de origen médico. En la actualidad se ha buscado relacionar la microbiota intestinal con el tipo de dieta y con el desarrollo de la obesidad. Se ha reportado una baja proporción de bacterias pertenecientes al filo Bacteroidetes y poca diversidad bacteriana en individuos obesos en comparación con individuos con masas corporales normales (Gual-Grau, 2019).

Cotillard et al. (2013) describieron la riqueza bacteriana en el intestino como una medida de la salud de un individuo (midiendo la cantidad de genes bacterianos). Los autores encontraron una relación entre la obesidad y la resistencia a la insulina con bacterias pertenecientes a géneros proinflamatorios como Bacteroides y Parabacteroides. Los individuos con una baja diversidad bacteriana presentaron una desregulación metabólica más pronunciada, acompañada de inflamaciones sistémicas leves. Los ácidos grasos de cadena corta son marcadores bacterianos de estado saludable ya que son producidos por microorganismos como Lactobacillus. La abundancia de Lactobacillus es considerada un indicador de salud de la microbiota intestinal. Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) son los productos finales de la degradación de algunos carbohidratos. Estos ácidos grasos de cadena corta pueden ejercer múltiples efectos benéficos sobre el metabolismo de los mamíferos, tal como se muestra en la Figura 16.

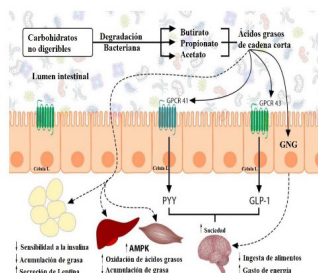


Figura 16. Generación de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) por degradación bacteriana de carbohidratos no digeribles, su reconocimiento en GPR41 y GPR43 o receptores celulares que captan los AGCC así como su traslado a células del intestino para la formación de gluconeogénesis (GNG), que es el proceso de obtención de glucosa a partir de los propios productos de descomposición o de los productos de descomposición de los lípidos (grasas) o las proteínas) y su traslado a células L que es un tipo de células secretoras específicas del intestino delgado distal y colon, productoras de PYY, que es una señal hormonal que participa como una señalización de la cantidad de adiposidad y sobre la ingesta en el

organismo y GLP-1, que es una señal hormonal que ayuda a controlar la función del páncreas, haciendo que se produzca más insulina después de las comidas, manteniendo los niveles de glucosa en intervalos saludables (sensación de saciedad en el cerebro). Del mismo modo, los AGCC inducen aumento de AMPK (quinasa activada por AMP, que es un complejo enzimático dependiente de proporciones de ATP y AMP, el cual ayuda a “apagar” rutas metabólicas que gastan ATP y consumen AMP, permitiendo la conservación de energía en forma de ATP y oxidación de ácidos grasos en el hígado, así como secreción de leptina (modificada de Gual-Grau, 2019)

Por tanto, la composición de la microbiota es un determinante clave para una producción equilibrada de AGCC. Por el contrario, las personas obesas no tienen una producción favorable de AGCC, sino una generación alta de propionato. La producción de AGCC se favorece cuando los sustratos que los producen son expuestos a una microbiota saludable (Gual-Grau, 2019). Para comprobar la influencia de la dieta sobre el incremento de masa y la obesidad se utiliza comúnmente la llamada dieta de cafetería. Esta dieta consiste en una elección libre de alimentos representativos de la dieta occidental ricos en alta energía, como tocino, pan, café, papas fritas, hamburguesas, etc. La dieta de cafetería comúnmente se asocia con la hiperfagia, debido a una falta de sensación de saciedad. Esta hiperfagia conduce al desarrollo de obesidad y otras

enfermedades como la hipertensión o la diabetes. Del mismo modo, existen dietas como las que son altas en grasa y la alta en grasa y sacarosa, con alta cantidad de energía. La ingesta de dietas de cafetería, la dieta alta en grasa y la dieta alta en grasa y sacarosa, influyen de modos distintos en la microbiota intestinal de las ratas Wistar, como se muestra en la Figura 17.

La dieta de cafetería promueve una disbiosis severa intestinal y altera el metabolismo de los ácidos biliares, así como la producción de ácidos grasos de cadena corta. Esto desencadena un aumento de orina y excreción de toxinas urémicas, que se definen como aquellas que resultan de la retención renal en la Enfermedad Renal Crónica (ERC) y que contribuyen al deterioro de múltiples funciones bioquímicas y fisiológicas, denominado Síndrome Urémico. Además, aumenta la excreción de metabolitos asociados con estrés oxidativo e inflamación sistémica. Por el contrario, las dietas a base de alimentos ricos en fibra dan como resultado fenotipos mucho más saludables, con una modesta acumulación de grasa corporal y sin promover cambios en el microbioma intestinal ni en sistemas metabólicos urinarios (Gual-Grau, 2019). Las ratas Wistar son más susceptibles a presentar alteraciones de la microbiota intestinal que otros tipos de ratas. Se ha observado que la dieta de cafetería altera la proporción de bacterias

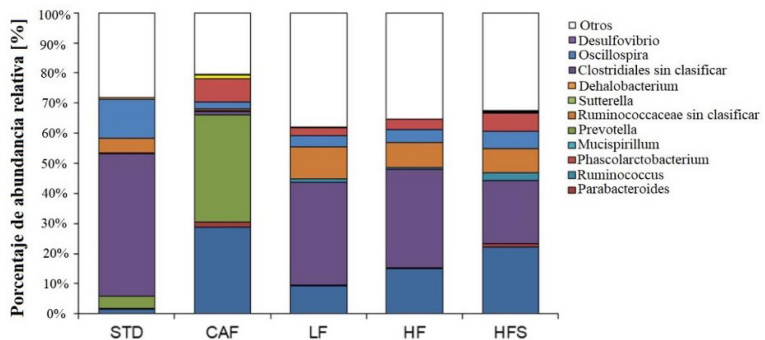


Figura 17. Abundancia relativa de los géneros bacterianos más alterados por distintas dietas en la microbiota intestinal de ratas Wistar: La dieta estándar (STD, standard), la dieta de cafetería (CAF), la dieta baja en grasas (LF, low fat), la dieta alta en grasas (HF, high fat) y la dieta alta en grasas y sacarosa (HFS, high fat and sucrose) (modificado de Gual-Grau, 2019)

del género *Lactobacillus*, reduciendo su abundancia de una manera importante. En ratas Wistar, se han probado distintas dietas con el fin de obtener dietas que se consideren como saludables en relación con la microbiota intestinal. La suplementación con proantocianidinas ha mostrado que se contrarresta el incremento de la relación de Bacteroidetes/Firmicutes. Algunos alimentos 'biotransformados', como la piel de calabaza o la malta utilizada para la elaboración de cerveza actúan como prebióticos naturales, disminuyendo el pH, produciendo gas y

ácidos grasos de cadena corta, AGCC y generando perfiles metabólicos saludables (Gual-Grau, 2019).

La ingesta de quercetina y resveratrol (Figuras 18a,b) también ha demostrado ser benéfica en la disminución de masa corporal limitando la inflamación producida en ratas de la estirpe Wistar con obesidad inducida en dietas altas en grasas. Su inclusión en la dieta provoca la disminución de abundancia de bacterias del filo Firmicutes.

Figura 18a.

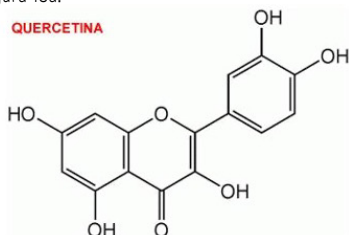


Figura 18a. Estructura química de la quercetina (Anónimo, 2010)

Figura 18b.

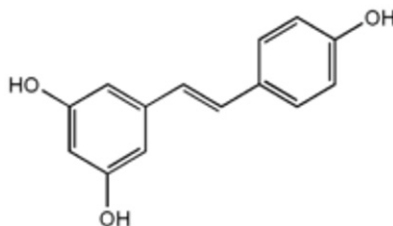


Figura 18b. Estructura química del resveratrol (Anónimo, 2022f)

La disminución de la abundancia de bacterias del filo Firmicutes altera la cantidad de energía absorbida de la dieta. La ingesta de quercetina y el resveratrol causaron cambios drásticos en la abundancia de familias microbianas. Estos compuestos redujeron notablemente la cantidad de bacterias pertenecientes a familias bacterianas relacionadas con la obesidad, tales como Lachnospiraceae, Desulfovibrionaceae, Acidaminococcaceae, Coriobacteriaceae y bacterias del género *Bifidobacterium*. Asimismo, mejoraron la abundancia relativa de otros géneros bacterianos de la microbiota intestinal (Zhao et al., 2017).

Se ha intentado asociar el cáncer con el tipo de dieta consumida en diferentes poblaciones. Por ejemplo, se ha comprobado que hombres asiáticos con una dieta abundante en soja tienen una incidencia mucho menor de cáncer de próstata, comparados contra los hombres europeos o estadounidenses. Sin embargo, los hombres asiáticos al migrar a distintas naciones pierden dicha protección, planteando

la hipótesis de que probablemente exista algo más que la genética influyendo sobre estos casos (Cook et al., 1999). En ratas macho de la estirpe Wistar se provocó carcinogénesis en próstata con el fin de estudiar la relación entre el consumo de genisteína y cáncer de próstata. Para ello los autores suministraron genisteína (Figura 18c) a dosis de 250 mg/kg de masa corporal durante 11 meses. Los autores concluyeron que las ratas con genisteína incluida en su dieta presentaron una mayor protección contra el cáncer de próstata. Además, no se observó toxicidad ni aumento de masa en los testículos ni en la próstata. Se cree que la genisteína inhibe una ruta enzimática de proliferación celular mediada por estrógenos que provoca el cáncer. La genisteína al inhibir esa ruta metabólica inhibe el desarrollo de cáncer de próstata. Además, la genisteína no provoca toxicidad en la descendencia. La concentración de genisteína resultante en el suero sanguíneo de las ratas macho de la estirpe Wistar fue similar a la encontrada en hombres asiáticos adultos (Wang et al., 2002).

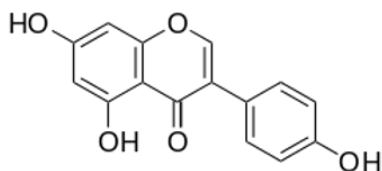


Figura 18c. Estructura química de la genisteína
(Anónimo, 2020)

La relación entre la calcificación de los huesos y la microbiota intestinal es otro ejemplo de los efectos en el organismo de la microbiota intestinal en conjunto con la dieta. La vitamina K se produce mediante la microbiota intestinal (principalmente mediante bacterias pertenecientes a los géneros *Bacteroides* y *Bifidobacterias*). Esta vitamina se ve involucrada en procesos de calcificación de los huesos, activando proteínas que regulan la fijación del calcio en ellos. En ratas Wistar hembra se ha demostrado que la vitamina K puede reducir la pérdida progresiva del volumen del hueso vertebral. Sin embargo,

no puede detener la pérdida de calcio una vez que ha comenzado a difundirse por los huesos. En la osteopenia, una forma de pérdida ósea menos grave que la osteoporosis, caracterizada por pérdida de densidad mineral ósea o presencia de densidad ósea menor a la considerada normal la vitamina K mejora la mineralización del hueso al mejorar la síntesis de osteocalcina, únicamente producida por los osteoblastos (Figura 19) y es la proteína no colágena más abundante en los vertebrados (Rubert y De-la-Piedra, 2020), mejorando las propiedades estructurales de la columna vertebral. Es por ello que la descalcificación, así como su opuesto, una buena salud estructural de los huesos, dependen no solamente de la dieta sino también de la regulación de la microbiota intestinal. Lo anterior es debido a que la microbiota produce los cofactores necesarios para poder utilizar a los minerales, ya que uno, sin el otro resulta totalmente irrelevante (Xin et al., 2001).

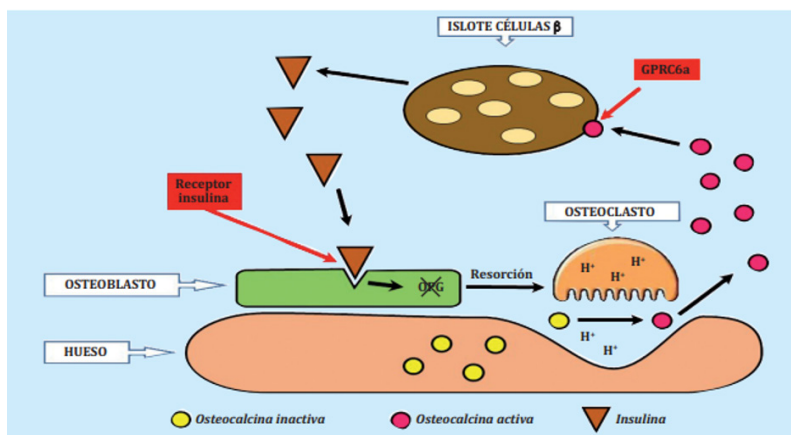


Figura 19. "Ciclo osteocalcina-insulina. La osteocalcina descarboxilada, forma activa, se une al receptor GPRC6a de las células β pancreáticas, provocando la liberación de insulina. La insulina se une entonces al receptor de la insulina en el osteoblasto, provocando una disminución de la síntesis de osteoprotegerina y un aumento de la resorción ósea. En el ambiente ácido del osteoclasto, la osteocalcina inactiva, gamma carboxilada, se convierte en activa, nocarboxilada. La osteocalcina activa vuelve a comenzar el ciclo uniéndose a las células β de los islotes pancreáticos" (cortesía de Rubert y De-la-Piedra, 2020, basada en Wei y Karsenty, 2014)

En la constante investigación sobre la microbiota intestinal, se ha hablado extensamente de los modos de revertir la disbiosis intestinal mediante el consumo de *Lactobacillus*. Como se mencionó antes, una proporción baja de estas bacterias es una señal de posible disbiosis intestinal en un individuo (Hart et al., 2004). Existen microorganismos de la microbiota intestinal que tienen efectos inmunomoduladores, concretamente bacterias ácido-lácticas, como propusieron Hart et al. (2004). Estos autores plantearon que el consumo de *Lactobacillus* ayudaba en la disminución de células T citotóxicas y la respuesta de células B, impulsada por

Th1. Del mismo modo, Hart et al. (2004) propusieron que *Lactobacillus casei* tiene efecto modulador de las células dendríticas lo cual explica la función correcta de las células T, ya que su producción depende del tipo y grado de maduración de la célula dendrítica. El consumo de estos probióticos podría mostrar una modulación de las células Th1 y Th2. Los probióticos pueden exhibir actividad adyuvante en la defensa inmune, además de mostrar mecanismos antiinflamatorios que previenen reacciones alérgicas (Hart et al., 2004).

Enfermedades autoinmunes

Una enfermedad autoinmune es una afección en la que el sistema inmune no funciona bien y ataca al propio cuerpo del individuo. Las enfermedades autoinmunes están controladas por los genes del hospedero y una intervención del ambiente. Los propios órganos del individuo son los objetivos de ataque del sistema inmune, ya que la especificidad antígeno/anticuerpo se ve afectada. Las enfermedades autoinmunes ocurren hasta en un 5% de la población. Entre las más comunes están la diabetes tipo 1, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, el lupus sistémico eritematoso, la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad de Addison, la tiroiditis de Hashimoto, la miastenia grave, la vasculitis autoinmune, la anemia perniciosa, la enfermedad celiaca, la hepatitis autoinmune, etc. (Marrack et al., 2001). Recientemente se ha relacionado a las enfermedades autoinmunes con la microbiota intestinal. Al existir una constante comunicación entre la microbiota con el sistema inmune es probable que el mal funcionamiento del sistema inmune comience desde algún mecanismo provocado por la microbiota. Aunque se desconocen los mecanismos, la literatura científica reciente asocia la diabetes tipo 1, la enfermedad celiaca, la artritis reumatoide, entre otras enfermedades autoinmunes con la disbiosis (McLean et al., 2015).

En ratas de la estirpe Wistar se han estudiado diversas enfermedades autoinmunes graves como la esclerosis múltiple. Esta es una enfermedad crónica neurodegenerativa que conduce a la desmielinización de las fibras nerviosas y es una de las principales causas de discapacidad no producida por traumas en todo el mundo. Esta enfermedad se caracteriza por episodios de inflamación, desmielinización de las neuronas y gliosis (producción exagerada de células gliales que son el sustento de las células nerviosas generando cicatrices en el cerebro). Este padecimiento provoca distintos síntomas como ataxia (trastorno motor que impide la coordinación de movimientos voluntarios), pérdida sensorial, problemas de visión, falta de equilibrio, debilidad muscular y pérdida neuronal, reduciendo considerablemente la esperanza de vida (Rasool et al., 2022). La esclerosis múltiple es causada por lesiones edematosas (lesiones causadas por hinchazones, provocadas a su vez por acumulación anormal de líquido), inicialmente provocadas por infiltraciones de células mononucleares, células T auxiliares y macrófagos. Esta infiltración produce inflamación en la materia blanca del cerebro y reduce la integridad estructural de la vaina de mielina. La inflamación cerebral puede surgir a partir de inflamaciones sistémicas provenientes de cualquier alteración del sistema inmunológico. Para el tratamiento de esta patología hay una serie de fár-

macos que solamente detienen parte del progreso de la enfermedad. No obstante, hasta el momento no se ha conseguido una cura o un tratamiento definitivo (Rasool et al., 2022).

Sin embargo, debe considerarse que existen muchas otras enfermedades y afecciones que hoy en día se estudian y se sospecha cada vez más que están relacionadas con la microbiota intestinal.

A continuación, en la Tabla 1 se muestran ejemplos de algunas enfermedades en las que se ha encontrado que existe una relación con la microbiota intestinal.

Tabla 1. Ejemplos de algunas de las enfermedades relacionadas con la microbiota intestinal

Enfermedad	Definición	Avances de investigación
Parkinson / Sarcopenia	“Enfermedad caracterizada por la pérdida de masa muscular, fuerza y funcionamiento de los músculos en los adultos mayores. Los signos y síntomas incluyen debilidad, cansancio o fatiga, falta de energía, problemas de equilibrio y dificultades para caminar y mantenerse de pie. La pérdida de masa muscular o la debilidad en ocasiones provocan caídas, rotura de huesos y otras lesiones graves que afectan la capacidad de la persona para cuidar de sí misma. La edad avanzada, hacer muy poco o nada de ejercicio y una nutrición inadecuada aumentan el riesgo de sarcopenia. Las personas con cáncer también pueden presentar sarcopenia” (NCI, 2024)	• Presencia de inflamación intestinal (disbiosis) en personas con Parkinson de edad avanzada (Bordoní, et al., 2019; Castillo-Álvarez y Marzo-Sola, 2019) • Eje intestino-cerebro como principal clave de comprensión de la enfermedad (Castillo-Álvarez y Marzo-Sola, 2019) • Investigaciones en ratones muestran bacterias intestinales relacionadas con las regulaciones bioquímicas de acumulación de α-sinucleína, proteína neuronal expresada comúnmente en las terminaciones nerviosas y presinápticas del cerebro (depósitos que indican disfunción neuronal y muerte) (Man et al., 2021) • Pacientes muestran microbiota distinta a la normal: Aumento de <i>Ralstonia</i> spp (proteobacteria inflamatoria) • Disminución de <i>Blautia</i> spp., <i>Coprococcus</i> spp. y <i>Roseburia</i> spp (productoras de AGCC) • Asociación del uso de permetrina (insecticida que provoca Parkinson) con enfermedad inflamatoria intestinal (Bordoní et al., 2019; Man et al., 2021)
Miocardiópatía isquémica	Estrechamiento de arterias que llevan sangre al corazón, provocando paredes de arterias delgadas. También se explica como una arterioesclerosis crónica, favoreciendo formación de trombos e infartos agudos del miocardio (McCafferty et al., 2012)	• Se ha demostrado que la alteración en la microbiota intestinal con vancomicina reduce los niveles de leptina, hormona que promueve la señalización de saciedad en el cerebro, cuyos receptores están presentes en los riñones y en el miocardio (McCafferty et al., 2012) • Cambios significativos en la microbiota durante el período isquémico e infarto: aumento de bacterias de los géneros y filos <i>Synergistetes</i>, <i>Espiroquetas</i>, <i>Lachnospiraceae</i>, <i>Syntrophomonadaceae</i>, <i>Eubacteriaceae</i>, <i>Dethiosulfovibrionaceae</i>, <i>Tissierella soehngenia</i> (Wu et al., 2017) • Deterioro simultáneo de la microbiota y el epitelio intestinal como consecuencia del déficit de circulación sanguínea (Wu et al., 2017) • Aumento de bacterias del género <i>Lachnospiraceae</i> (productores de butirato como respuesta a la necesidad de recuperación del colon (Wu et al., 2017)

Enfermedad	Definición	Avances de investigación
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	Deficiencia respiratoria y limitación del flujo de aire en conjunto con estrés oxidativo, inflamación sistémica, desequilibrio de proteasas/antiproteasas (equilibrio natural del organismo que, de no mantenerse, el exceso de proteasas en el organismo comienzan a digerir componentes de la matriz intersticial de células pulmonares), además del aumento de vulnerabilidad del pulmón a patógenos (Wu et al., 2021)	- El humo de cigarros y cigarrillos produce disbiosis de la microbiota del tracto respiratorio que normalmente apoya al sistema inmune contra la colonización de patógenos produciendo destrucción de la función inmunitaria (Wu et al., 2021) - Pruebas realizadas con 8 yerbas medicinales chinas (<i>Hedysaurum kuitjugum</i> Maxim, <i>Atractylodes macrocephala</i> Koidz, <i>Saposhnikovia radix</i>, <i>Sinapis semen</i>, <i>Fritillariae thunbergii</i> Bulbus, <i>Mori cortex</i>, <i>Curcumae rhizoma</i>, <i>Panax notoginseng</i>) demuestran efectos benéficos contra la EPOC provocada por humo de cigarro en ratas, mostrando niveles más bajos de NLRP3 (proteína receptora que funciona como un potente inductor de inflamación, relacionada ampliamente con la EPOC aguda) e IL-18 (Wu et al., 2021) - Las ratas Wistar sometidas al humo de cigarro mostraron cambios en su microbiota pulmonar: Aumento de bacterias pertenecientes a los géneros <i>Ralstonia</i>, <i>Mycoplasma</i>, <i>Halomonas</i>, <i>Dizetia</i> y disminución de las bacterias pertenecientes a los géneros <i>Lactobacillus</i> y <i>Bacteroides</i> (Wu et al., 2021)
Epilepsia	Trastorno cerebral provocado por varios mecanismos, como la alteración de redes neuronales, inflamación de las neuronas, etc. Los procesos inflamatorios dentro del cerebro son comúnmente el mecanismo crucial de estudio, así como la inflamación periférica (Citraro et al., 2021)	- Los modelos animales muestran que la epilepsia tiene una mayor incidencia en pacientes con inflamación intestinal (Citraro et al., 2021) - Grupos de microorganismos se han asociado con la inflamación intestinal, la cual puede migrar al cerebro por vía sanguínea, causando epilepsia (Citraro et al., 2021) - Ratas de estirpe Wistar con genética específica para generar epilepsia muestran cambios en su microbiota intestinal a temprana edad (junto con inflamación del íleon y el colon) (Citraro et al., 2021) - Las ratas con epilepsia tienen una relación <i>Bacteroides/Firmicutes</i> más baja a la edad de un mes cuando las crisis aún no se presentan (Citraro et al., 2021) - Aumento de <i>A. muciniphila</i> en estudios con Parkinson, esclerosis o Alzheimer (Citraro et al., 2021) - Las ratas con crisis epilépticas presentan una disbiosis más severa, así como aumento de bacterias pertenecientes a los filos <i>Proteobacterias</i> y <i>Tenericutes</i>, con una importante reducción de bacterias del género <i>Lactobacillus</i> (Citraro et al., 2021) - Trasplantes de materia fecal de ratas Wistar sanas ayuda con la reducción de crisis y recuperación intestinal (Citraro et al., 2021)

Enfermedad	Definición	Avances de investigación
Alzheimer	Demencia comúnmente a edad avanzada que genera pérdidas de memoria, y disociaciones cognitivas, siendo la principal causa de demencia en el mundo, con muy poco conocimiento sobre su causa. (Castillo-Álvarez y Marzo-Sola, 2019)	- Se han intentado asociar numerosos microorganismos a su patogenia, a través de autopsias. Las especies asociadas son <i>Chlamydomydia pneumoniae</i>, <i>Borrelia burgdorferi</i> y algunas espiroquetas. Estas bacterias se relacionan con la acumulación de placas de β-amiloide, péptido esencial en la transmisión de información entre neuronas, comúnmente asociada a la enfermedad de Alzheimer, pero con múltiples funciones no asociadas con esta enfermedad (Castillo-Álvarez y Marzo-Sola, 2019) - Al igual que en la enfermedad de Parkinson, se ve implicado <i>H. pylori</i> (Castillo-Álvarez y Marzo-Sola, 2019) - La presencia de β-amiloide se ha asociado con la abundancia de taxones inflamatorios como <i>Escherichia</i> o <i>Shigella</i> y las citocinas proinflamatorias, así como un descenso de la especie <i>Eubacterium rectale</i> (Castillo-Álvarez y Marzo-Sola, 2019)
Hipertensión	Enfermedad caracterizada por una tensión arterial elevada superior al promedio considerado como saludable, esta enfermedad comúnmente incrementa el riesgo de sufrir cardiopatías, encefalopatías y nefropatías (OMS, 2021)	- Existen evidencias de actividad vasomotora disminuida en ratas libres de gérmenes, así como menos sensibilidad a catecolaminas, adrenalina y noradrenalina (Knauf et al., 2019) - Estudios de ratas y humanos muestran una relación entre la hipertensión y la baja diversidad microbiana (Knauf et al., 2019) - Trasplantes de materia fecal de ratas Wistar hipertensas a ratas sanas provocaron aumentos de presión arterial (Knauf et al., 2019) - Estudios metabólicos mostraron contenido elevado de acetato y heptanoato en los AGCC, previo al inicio del aumento de presión arterial (Knauf et al., 2019) - Ratones que tienen receptores acoplados a proteína G huérfanos (oGPCR) poseen un potencial sin explotar para el descubrimiento de fármacos. Este receptor se encuentra en arteriolas renales, células de músculo liso y vasos sanguíneos periféricos, sensibles al acetato, al propionato y, parcialmente, al lactato; comúnmente se activa con estos ácidos grasos de cadena corta, AGCC, produciendo renina. Si no lo tienen los ratones se muestran hipotensos a lo largo de su vida (Knauf et al., 2019) - Los AGCC actúan regulando la presión arterial tanto alta como baja, siendo perfilados mediante la microbiota intestinal como un tratamiento contra la hipertensión (Knauf et al., 2019)

Enfermedad	Definición	Avances de investigación
Enfermedad renal crónica ERC	La ERC es una insuficiencia renal que provoca que no se filtre la sangre debidamente, provocando acumulación de metabolitos tóxicos, provocando daños como la formación de diabetes, hipertensión y nefropatía diabética (Knauf et al., 2019; Medicine Plus, 2024; Sueyoshi et al., 2019)	- La ERC constantemente se ve acompañada en su sintomatología con problemas digestivos como estreñimiento (Knauf et al., 2019; Sueyoshi et al., 2019) - El consumo de adenina es un modelo de estudio que genera insuficiencia renal al metabolizarse depositándose en cristales en 2,8- dihidroxiadenina en las microvellosidades de los túbulos renales, generando insuficiencia renal en ratas de estirpe Wistar mostró un aumento de permeabilidad intestinal y toxinas urémicas como el indoxil sulfato que provoca mala regulación de metabolismos del oxígeno en los túbulos renales y supresión de la producción de eritropoyetina, hormona generada en los riñones que estimula la producción de glóbulos rojos en la médula ósea (Knauf et al., 2019; Sueyoshi et al., 2019) - Las ratas Wistar alimentadas con lactulosa mostraron una reducción de taxones bacterianos productores de indol (precursor de indoxil-sulfato) (Knauf et al., 2019; Sueyoshi et al., 2019) - La lactulosa se menciona como posible prebiótico atribuible a mejorar la función renal y los niveles de indoxil sulfato en suero (Knauf et al., 2019; Sueyoshi et al., 2019)

De acuerdo con este resumen de enfermedades y su relación con la disbiosis, es clara la importancia de continuar estudiando la microbiota intestinal para lograr la eubiosis a través de una dieta saludable para gozar de una salud plena.

Conclusiones

De acuerdo con las investigaciones presentadas en este segundo artículo de los tres programados es evidente que el uso de aditivos alimentarios en los alimentos y bebidas procesados de forma industrializada no garantiza una dieta saludable y la microbiota sana residente estas sustancias químicas extrañas, por lo que deberá

buscarse la forma de volver a las preparaciones y conservación de alimentos tradicionales como las que se empleaban en la época precolombina como el achicalado (Durán-Domínguez-de-Bazúa, 2020) o los alimentos tradicionales asiáticos que mantenían la salud como fuente natural de la genisteína.

Reconocimientos / Acknowledgments

Los autores y la autora agradecen al personal del sistema de bibliotecas de la institución a la que pertenecen por su valiosa asesoría a pesar de la pandemia. También agradecen la cuidadosa revisión y sus valiosas aportaciones que mejoraron notablemente este manuscrito por parte del Dr. Samuel Mendoza-Pérez. Este documento está basado de manera íntegra en la tesis profesional del primer autor (Negrete-Lira, 2022). Las personas interesadas pueden complementar la lectura de esta contribución en esa tesis / *The authors thank the staff of the library system of the institution to which they belong for their valuable advice despite the pandemic. They also appreciate the careful review and valuable contributions that significantly improved this manuscript by Dr. Samuel Mendoza-Pérez. This document is based entirely on the professional thesis of the first author (Negrete-Lira, 2022). Interested people can complement the reading of this contribution in that thesis*

Contribución de autoría / Authors' contributions

S.N.-L. realizó la búsqueda de literatura, hizo los análisis de cada contribución y escribió el primer borrador con la ayuda de R.S.G.-G. y M.d.C.D.-D.-d.-B. Los dos autores y la autora revisaron críticamente esta y las versiones anteriores del documento / *S.N.-L. conducted the literature search, performed the analyzes, and wrote the first draft with the help of R.S.G.-G. and M.d.C.D.-D.-d.-B. All authors critically reviewed this and previous versions of the document*

Financiación / Funding

Los autores expresan que no hubo financiamiento para realizar este manuscrito. Esta investigación bibliográfica utilizó los recursos digitales proporcionados por la Universidad Nacional Autónoma de México a su Dirección General de Bibliotecas (Biblioteca Digital, BiDiUNAM), especialmente la consulta de revistas internacionales indexadas, bancos de tesis de la UNAM y otras instituciones nacionales y extranjeras así como otros materiales disponibles en redes internacionales. Debido a la contingencia por Covid-19, la UNAM financió el aumento de la velocidad de internet para búsquedas bibliográficas / *The authors express that there has been no funding to carry out this systematic review. This bibliographic research used the digital resources provided by the National Autonomous University of Mexico to its General Directorate of Libraries (Digital Library, BiDiUNAM), especially the consultation of international indexed journals, thesis banks of the UNAM, and other national and foreign institutions as well as other materials available in international networks. Due to the Covid-19 contingency, UNAM financed the increase in internet speed for bibliographic searches.*

Conflicto de intereses / Conflicts of interest

Los autores y la autora expresan que no existen conflictos de interés en la redacción del manuscrito / *The authors express that there are no conflicts of interest in the writing of the manuscript.*

Referencias

Aboel-Zahab, H., El-Khyat, Z., Sidhom, G. 1997. Physiological effects of some synthetic food colouring additives on rats. *Bollettino Chimico Farmaceutico*. 136(10): 615-627.

Abou-Donia, M., El-Masry, E., Abdel-Rahman, A., McLendon, R., Schiffman, S. 2008. Splenda alters gut microflora and increases intestinal P-glycoprotein and cytochrome P-450 in male rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*. 21: 1415-1429. <https://doi.org/10.1080/15287390802328630>

Anderson, R.L., Kirkland, J.J. 1980. The effect of sodium saccharin in the diet on caecal microflora. *Food and Cosmetics Toxicology*. 18(4): 353-355. [https://doi.org/10.1016/0015-6264\(80\)90188-1](https://doi.org/10.1016/0015-6264(80)90188-1)

Anónimo. 2010. Quercetina. [En línea]. Recuperado de <https://www.iqb.es/nutriceutica/quercetina.jpg>. [Fecha de consulta 02/09/2022].

Anónimo. 2019a. Eritrosina. <https://es.wikipedia.org/wiki/Eritrosina#/media/Archivo:Erythrosine.svg>

Anónimo. 2019b. Acesulfame-K. <https://quimicafacil.net/wp-content/uploads/2019/03/Acesulfamo-k.jpg>

Anónimo. 2021a. Curcumina. <https://es.wikipedia.org/wiki/Curcumina>

Anónimo. 2021b. Benzoato de sodio. https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/c/c9/Sodium_Benzoate_V.1.svg/270px-Sodium_Benzoate_V.1.svg.png

Anónimo. 2022a. Monoglutamato de sodio. https://es.wikipedia.org/wiki/Glutamato_monos%C3%B3dico#/media/Archivo:Monosodium_glutamate_Structural_Formula_V1.svg

Anónimo. 2022b. Sulfito de sodio anhidro. <https://vichemic.pl/wp-content/uploads/2019/11/7757-83-7.jpg>

Anónimo. 2022c. Sucralosa. <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/c/c1/Sucralose.svg/330px-Sucralose.svg.png>

¹ Caecal: 1. Relacionado con el caecum, parte del intestino grueso. 2. Forma usada en el Reino Unido para cecal (<https://dictionary.cambridge.org>). El intestino grueso se conecta con el intestino delgado mediante la válvula o esfínter ileo-cecal (Atlas de Histología Vegetal y Animal, Depto. de Biología Funcional y Ciencias de la Salud, Facultad de Biología, Universidad de Vigo, España. <https://mmegias.webs.uvigo.es/2-organos-a/image-neg-grandes/digestivo-grueso.php#:~:text=El%20intestino%20grueso%20se%20conecta,exterior%20a%20trav%C3%A9s%20del%20ano>)

Anónimo. 2022d. Sacarina. <https://es.wikipedia.org/wiki/Sacarina#/media/Archivo:Saccharin.svg>

Anónimo. 2022e. Aspartame. <https://es.wikipedia.org/wiki/Aspartamo#/media/Archivo:Aspartame.svg>

Anónimo. 2022f. Resveratrol. [En línea]. Recuperado de <https://es.wikipedia.org/wiki/Resveratrol#/media/Archivo:Resveratrol.png>. [Fecha de consulta 02/09/2022].

Bhattacharyya, S., O-Sullivan, I., Katyal, S., Unterman, T., Tobacman, J.K. 2012. Exposure to the common food additive carrageenan leads to glucose intolerance, insulin resistance and inhibition of insulin signaling in HepG2 cells and C57BL/6J mice. *Diabetologia*. 55(1):194-203

Bhattacharyya, S., Dudeja, P.K., Tobacman, J.K. 2008. Carrageenan-induced NF κ B activation depends on distinct pathways mediated by reactive oxygen species and Hsp27 or by Bcl10. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) Gen. Subj.* 1780: 973-982.

Bhattacharyya, S., Gill, R., Chen, M.L., Zhang, F., Linhardt, R.J., Dudeja, P.K., Tobacman, J.K. 2008. Toll-like receptor 4 mediates induction of the Bcl1-NF κ B-Interleukin-8 inflammatory pathway by carrageenan in human intestinal epithelial cells. *The J. Biol. Chem.* 283(16):10550-10558.

Borthakur, A., Bhattacharyya, S., Anbazhagan, A.N., Kumar, A., Dudeja, P.K., Tobacman, J.K. 2012. Prolongation of carrageenan-induced inflammation in human colonic epithelial cells by activation of an NF κ B-BCL10 loop. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) Mol. Basis Dis.* 1822: 1300-1307.

Bian, X., Chi, L., Gao, B., Tu, P., Ru, H., Lu, K. 2017a. The artificial sweetener acesulfame potassium affects the gut microbiome and body 'weight'² gain in CD-1 mice. *PLoS ONE*. 12(6): 1-16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178426>

Bian, X., Tu, P., Chi, L., Gao, B., Ru, H., Lu, K. 2017b. Saccharin induced liver inflammation in mice by altering the gut microbiota and its metabolic functions. *Food and Chemical Toxicology*. 107: 530-539. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.04.045>

²Weight (peso en español) no es sinónimo de masa (mass en inglés) pero hasta la fecha se siguen confundiendo por un error conceptual debido al uso de las básculas para pesar a las personas, que ejercen una fuerza, el peso, en newtons para determinar la masa de la persona en kilogramos (nota de la tercera autora quien hasta hace pocos años también los confundía)

- Bordoni, L., Gabbianelli, R., Fedeli, D., Fiorini, D., Bergheim, I., Jin, C.J., Marinelli, L., Di-Stefano, A., Nasuti, C. 2019. Positive effect of an electrolyzed reduced water on gut permeability, fecal microbiota and liver in an animal model of Parkinson's disease. *Public Library of Science ONE*, 14(10): 1-17.
- Brial, F., Matsuda, F., Gauguier, D. 2021. Diet dependent impact of benzoate on diabetes and obesity in mice. *Biochimie*. 194: 35-42. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2021.12.010>
- Campo, V.L., Kawano, D.F., Braz-da-Silva Jr., D., Carvalho, I. 2009. Review. Carrageenans: Biological properties, chemical modifications and structural analysis – A review. *Carbohydrate Polymers*. 77: 167-180. doi:10.1016/j.carbpol.2009.01.020
- Cao, Y., Liu, H., Qin, N., Ren, X., Zhu, B., Xia X. 2020. Impact of food additives on the composition and function of gut microbiota: A review. *Trends in Food & Science Technology*. 99: 295-310. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.03.006>
- Carraro-Foletto, K., Melo-Batista, B.A., Magagnin-Neves, A., de-Matos Feijó, F., Reis-Ballard, C., Marques-Ribeiro, M.F., Casaccia-Bertoluci, M. 2016. Sweet taste of saccharin induces 'weight'³ gain without increasing caloric intake, not related to insulin-resistance in Wistar rats. *Appetite*. 96: 604-610. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2015.11.003>
- Casanova-Martí, A., Serrano, J., Portune, K. J., Sanz, Y., Blay, M. T., Terra, X., Ardévol, A., Pinent, M. 2017. Grape seed proanthocyanidins influence gut microbiota and enteroendocrine secretions in female rats. *Food Function*. 9(3): 1672-1682. <https://doi.org/10.1039/C7FO02028G>
- Castillo-Álvarez, F., Marzo-Sola, M.E. 2019. Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de diferentes enfermedades neurológicas. *Neurología*. 37: 492-498. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.03.017>
- Chacar, S., Itani, T., Hajal, J., Saliba, Y., Louka, N., Faivre, J. F., Maroun, R., Fares, N. 2018. The impact of long-term intake of phenolic compounds-rich grape pomace on rat gut microbiota. *Journal of Food Science*. 83: 246-251. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.14006>

³Como en español, mass y weight en inglés NO son sinónimos: La masa es una propiedad de los cuerpos y se mide en kilogramos, kg, en el Sistema Internacional de unidades, S.I. El peso es una fuerza que se les aplica a los cuerpos y se mide en newtons, N, en el S.I. (nota de la última autora)

- Ciardi, C., Jenny, M., Tschoner, A., Ueberall, F., Patsch, J., Pedrini, M., Ebenbichler, C., Fuchs, D. 2011. Food additives such as sodium sulphite, sodium benzoate and curcumin inhibit leptin release in lipopolysaccharide-treated⁴ murine adipocytes in vitro. *British Journal of Nutrition*. 107(06): 826–833. <https://doi.org/10.1017/s0007114511003680>
- Citraro, R., Lembo, F., De-Caro, C., Tallarico, M., Coretti, L., Iannone, L.F., Leo, A., Palumbo, D., Cuomo, M., Buomino, E., Nesci, V., Marascio, N., Iannone, M., Quirino, A., Russo, R., Calignano, A., Constanti, A., Russo, E., De-Sarro, G. 2021. First evidence of altered microbiota and intestinal damage and their link to absence epilepsy in a genetic animal model, the WAG/Rij rat. *Epilepsia*. 62(2): 529-541. <https://doi.org/10.1111/epi.16813>
- Čoklo, M., Maslov, D.R., Pavelić, S.K. 2020. Modulation of gut microbiota in healthy rats after exposure to nutritional supplements. *Gut Microbes*. 12(1): 1-28. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1779002>
- Cook, S., Goldoft, M., Schartz, S. M., Weiss, N. S. 1999. Incidence of adenocarcinoma of the prostate in Asian immigrants to the United States of America and their descendants. *The Journal of Urology*. 161(1): 152-155. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)62086-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)62086-X)
- Rubert, M., De-la-Piedra, C. 2020. La osteocalcina: de marcador de formación ósea a hormona; y el hueso, un órgano endocrino / Osteocalcin: From marker of bone formation to hormone; and bone, an endocrine organ. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*. 12(4):146-151. <https://dx.doi.org/10.4321/s1889-836x2020000400007>
- Cotillard, A., Kennedy, S., Kong, L., Prifti, E., Pons, N., Le Chatelier, E., Almeida, M., Quinquis, B., Levenez, F., Galleron, N., Gougis, S., Rizkalla, S., Batto, J., Renault, P., Dore, J., Zucker, J., Clement, K., Dusko, S. 2013. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*. 500(7464): 585-588. <https://doi.org/10.1038/nature12480>

⁴Aquí hay autores usando el término 'sacáridos' en vez de glúcidos: Lo correcto sería lipopoliglúcido ya que lo que está en la molécula es la glucosa no la sacarosa (nota de la última autora)

Delgado-Palacio, S. 2005. Microbiota intestinal humana: Análisis y evolución de poblaciones representativas e identificación de bacterias probióticas. Tesis de Doctorado. Universidad de Oviedo. Departamento de Biología Funcional. Área de Microbiología. Oviedo, España.
Tomada de Mitsuoka, T. 1992. Intestinal flora and aging. *Nutrition Reviews*. 50(12): 438-446. file:///C:/Users/Dra%20Duran/Downloads/TESIS20Susana20Delgado.pdf

Durán-de-Bazúa, M.d.C. 2017. Aditivos: Negocios a la moda. Parte IV. RD-ICUAP. 3(2):1-31. <https://icup.buap.mx/sites/default/files/revista/2017/02/aditivos.pdf>

Durán-Domínguez-de-Bazúa, M.d.C. 2020. Alimentos chatarra y las bebidas endulzadas en los tiempos del Covid-19. RD-ICUAP. 6(18):1-16. <https://rd.buap.mx/ojs-dm/index.php/rdicup/article/view/doi/214>

Eweka, A., Igbigbi, P., Ucheya, R. 2011. Histochemical studies of the effects of monosodium glutamate on the liver of adult Wistar rats. *Annals of Medical and Health Science Research*. 1(1): 21-30.

Eweka, A., Om'Iniabohs, F. 2008. Histological studies of the effects of monosodium glutamate on the inferior colliculus of adult Wistar rats. *Electronical Biomedical Journal*. 3: 24-30.

Farid, A., Hesham, M., El-Dewak, M., Amin, A. 2020. The hidden hazardous effects of stevia and sucralose consumption in male and female albino mice in comparison to sucrose. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 28(10): 1290-1300. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.08.019>

Food Standards Agency. 2024. Approved additives and E numbers. Additives and E numbers for colours, preservatives, antioxidants, sweeteners, emulsifiers, stabilisers, thickeners and other types of additives. https://www.food.gov.uk/business-guidance/approved-additives-and-e-numbers#h_6

Ganiger, S., Malleshappa, H. N., Krishnappa, H., Rajashekhar, G., Ramakrishna-Rao, V., Sullivan, F. 2006. A two generation reproductive toxicity study with curcumin, turmeric yellow, in Wistar rat. *Food and Chemical Toxicology*. 45(1): 64-69. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2006.07.016>

García-Fuentes, A., Wirtz, S., Vos, E., Verhagen, H. 2015. Short review of sulphites as food additives. *European Journal of Nutrition & Food Safety*. 5(2): 113-120. <https://doi.org/10.9734/EJNFS/2015/11557>

Gual-Grau, A. 2019. Gut microbiota dysbiosis in diet-induced obesity. A focus on the influence of genetics, circadian rhythms, and potential prebiotics. Tesis Doctoral. Universitat Rovira i Virgili, Facultat de Química. Tarragona, España.

Gupta, S., Kalra, S., Bharihoke, V., Dhurandhar, D. 2014. Sucralose induced pancreatic toxicity in albino rats: Histomorphological evidence. *Journal of Morphological Sciences*. 31(02): 123-127. <https://doi.org/10.4322/jms.073614>

Hernandez-Baixaui, J., Puigbò, P., Torrell, H., Palacios-Jordan, H., Ripoll, V., Caimari, A., Bas, J., Baselga-Escudero, L., Mulero, M. 2021. A pilot study for metabolic profiling of obesity-associated microbial gut dysbiosis in male Wistar rats. *Biomolecules*. 11(2): 303-325.

Hart, A.L., Lammers, K., Brigidi, P., Vitali, B., Rizzello, F., Gionchetti, P., Campieri, M., Kamm, M. A., Stagg, A.J. 2004. Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria. *Gut*. 53(11): 1602-1609. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.037325>

Jasso-Padilla, I., Juárez-Flores, B., Alvarez-Fuentes, G., De la Cruz-Martínez, A., González-Ramírez, J., Moscosa-Santillán, M., González-Chávez, M., Oros-Ovalle, C., Prell, F., Cermak, P., Martínez-Gutierrez, F. 2017. Effect of prebiotics of *Agave salmiana* fed to healthy Wistar rats. *Journal of Science and Food Agriculture*. 97: 556-563. <https://doi.org/10.1002/jsfa.7764>

Khare, S., DeLoid, G. M., Molina, R. M., Gokulan, K., Couvillion, S. P., Bloodsworth, K. J., Eder, E. K., Wong, A. R., Hoyt, D. W., Bramer, L. M., Metz, T. O., Thrall, B. D., Brian, J. D., Demokritou, P. 2020. Effects of ingested nanocellulose on intestinal microbiota and homeostasis in Wistar Han rats. *Nanoimpact*. 18: 100216. <https://doi.org/10.1016/j.impact.2020.100216>

Knauf, F., Brewer, J.R., Flavell, R.A. 2019. Immunity, microbiota and kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*. 15(5): 263-274. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0118-7>

- Komisarska, P., Pinyosinwat, A., Saleem, M., Szczuko, M. 2024. Carrageenan as a potential factor of inflammatory bowel diseases. *Nutrients*. 16: 1367. <https://doi.org/10.3390/nu16091367>
- Korpela, K. 2018. Diet, microbiota, and metabolic health: Trade-Off between saccharolytic and proteolytic 'fermentation'⁵. *Annual Review of Food Science and Technology*. 9: 65–84. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-030117-012830>
- Kumar-Choudhary, A., Sheela-Devi, R. 2014. Imbalance of the oxidant-antioxidant status by aspartame in organs of immune system of Wistar albino rats. *Academic Journals*. 8(8): 229-230. <https://doi.org/10.5897/AJPP2013.3838>
- Li, R. 2014. Microbiome. En *Encyclopedia of Food Microbiology*. Batt, A., Tortorello, M., eds. Academic Press, 2ª ed., pp. 788-792. Nueva York, EE. UU.
- Longdet, I., Eyibo, A., Istifanus, G., Blessing, O., Bogolnaan, A., Denkok, Y. 2018. Determination of the effect of gum arabic on body 'weight'⁶ and some biochemical parameters on albino Wistar rat. *European Journal of Nutrition & Food Safety*. 8(1): 14-19. <https://doi.org/10.9734/EJNFS/2018/37914>
- Man, W.K., Tahirbegi, B., Vrettas, M.D., Preet, S., Ying, L., Vendruscolo, M., De-Simone, A., Fusco, G. 2021. The docking of synaptic vesicles on the presynaptic membrane induced by α -synuclein is modulated by lipid composition. *Nature Communications*. 12(1): Article number 927. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21027-4>
- Marques, C., Meireles, M., Norberto, S., Leite, J., Freitas, J., Pestana, D., Faria, A., Calhau, C. 2015. High-fat diet-induced obesity rat model: A comparison between Wistar and Sprague Dawley rat. *Adipocyte*. 5: 1–11. <https://doi.org/10.1080/21623945.2015.1061723>
- Marrack, P., Kappler, J., Kotzin, B.L. 2001. Autoimmune disease: Why and where it occurs. *Nature Medicine*. 7(8): 899-905. <https://doi.org/10.1038/90935>

⁵Fermentation en inglés es fermentación en español. Este nombre fue dado por Louis Pasteur a la reacción de la glucosa catalizada por la levadura *Saccharomyces cerevisiae* en ambiente anaerobio para obtener alcohol etílico y bióxido de carbono en forma estequiométrica. En los años 70 del siglo veinte en un congreso internacional de expertos en lo que ahora se conoce como biotecnología (biochemical engineering then) se decidió que la palabra fermentación sería solamente para este caso y que las demás se denominarían biorreacciones (bioreactions) y los equipos donde se realizaran sería biorreactores (bioreactors) y no fermentadores (nota de la última autora)

⁶Weight (peso) y mass (masa) no son sinónimos. El peso es una fuerza aplicada a los cuerpos y se mide en Newtons y la masa es una propiedad de los cuerpos y se mide en kilogramos (nota de la última autora)

McCafferty, K., Byrne, C., Yaqoob, M. 2012. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats. The Federation of American Societies of Experimental Biology Journal. 26(11): 1-2. <https://doi.org/10.1096/fj.12-1102LTR>

McHugh, D.J. 2003. A guide to the seaweed industry. FAO Fisheries Technical Paper 441. Food and Agriculture Organization of the United Nations. www.fao.org. Roma, Italia.

McLean, M.H., Dieguez, D., Miller, L.M., Young, H.A. 2015. Does the microbiota play a role in the pathogenesis of autoimmune diseases. Gut. 64(2): 332-341. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308514>

MedicinePlus. 2024. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD, Estados Unidos. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000471.htm>

Mitsuoka, T. 1992. Intestinal flora and aging. Nutrition Reviews. 50(12): 438-446.

Moutinho, I., Bertges, L., Assis, R. 2007. Prolonged use of the food dye tartrazine (FD&C yellow N°5) and its effects on the gastric mucosa of Wistar rats. Brazilian Journal of Biology. 67(1): 141-145. <https://doi.org/10.1590/S1519-69842007000100019>

NCI. 2024. Definición de sarcopenia. Instituto Nacional del Cáncer, Estados Unidos. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/sarcopenia>

Negrete-Lira, S. 2022. Repercusiones de la microbiota intestinal y la dieta en el desarrollo y maduración del sistema inmunológico en ratas hembra y macho de la estirpe Wistar". Tesis profesional (Química de Alimentos). Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM. Facultad de Química. Ciudad de México, México. 132.248.9.195/ptd2022/noviembre/0833114/Index.html

Neyrinck, A., Possemiers, S., Verstraete, W., De Backer, F., Cani, P., Delzenne, N. 2012. Dietary modulation of clostridial cluster XIVa gut bacteria (Roseburia spp.) by chitin-glucan fiber improves host metabolic alterations induced by high-fat diet in mice. Journal of Nutritional Biochemistry. 23: 51-59. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2010.10.008>

OMS. 2021. Hipertensión. [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hypertension#:~:text=La%20hipertensi%C3%B3n%20\(o%20tensi%C3%B3n%20arterial,encefalopat%C3%ADas%2C%20nefropat%C3%ADas%20y%20otras%20enfermedades](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hypertension#:~:text=La%20hipertensi%C3%B3n%20(o%20tensi%C3%B3n%20arterial,encefalopat%C3%ADas%2C%20nefropat%C3%ADas%20y%20otras%20enfermedades)

Palmnäs, M.S.A., Cowan, T.A., Bomhof, M.R., Su, J., Reimer, R.A., Vogel, H.J., Hittel, D.S., Shearer, J. 2014. Low-dose aspartame consumption differentially affects gut microbiota-host metabolic interactions in the diet-induced obese rat. *PLoS ONE*. 9(10): 1-12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109841>

Rasool, R., Ullah, I., Shahid, S., Mubeen, B., Imam, S.S., Alshehri, S., Ghoneim M.M., Alzarea, S.I., Murtaza, B.N., Nadeem, M.S., Kazmi, I. 2022. In vivo assessment of the ameliorative impact of some medicinal plant extracts on lipopolysaccharide-induced multiple sclerosis in Wistar rats. *Molecules*. 27(5): 1608. <https://doi.org/10.3390/molecules27051608>

Restrepo-Gallego, M. 2007. Sustitución de colorantes en alimentos. *Revista Lasallista de Investigación*. 4(1): 35-39.

Risdon, S., Meyer, G., Marziou, A., Riva, C., Roustit, M., Walther, G. 2020. Artificial sweeteners impair endothelial vascular reactivity: Preliminary results in rodents. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 30: 843-846. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.01.014>

Silveira, A.K., Moresco, K.S., Gomes, H.M., da Silva Morrone, M., Grun, L.K., Gelain, D.P., de Mattos Pereira, L., Giongo, A., Rodrigues de-Oliveira, R., Fonseca Moreira, J.C. 2018. Guarana (*Paullinia cupana* Mart.) alters gut microbiota and modulates redox status, partially via caffeine in Wistar rats. *Phytotherapy Research*. 32(12): 2466-2474. <https://doi.org/10.1002/ptr.6185>

Stojanov, S., Berlec, A., Štrukelj, B. 2020. The influence of probiotics on the Firmicutes/Bacteroidetes ratio in the treatment of obesity and inflammatory bowel disease. *Microorganisms*. 8(11): 1-16. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111715>

Sueyoshi, M., Fukunaga, M., Mei, M., Nakajima, A., Tanaka, G., Murase, T., Narita, Y., Hirata, S., Kadowaki, D. 2019. Effects of lactulose on renal function and gut microbiota in adenine-induced chronic kidney disease rats. *Clinical and Experimental Nephrology*. 23: 908-919. <https://doi.org/10.1007/s10157-019-01727-4>

Suez, J., Korem, T., Zeevi, D., Zilberman-Schapira, G., Thaiss, C.A., Maza, O., Israeli, D., Zmora, N., Gilad, S., Weinberger, A., Kuperman, Y., Harmelin, A., Kolodkin-Gal, I., Shapiro, H., Halpern, Z., Segal, E., Elinav, E. 2014. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*. 514: 181-186. <https://doi.org/10.1038/nature13793>

Tobacman, J.K. 2010. Review of harmful gastrointestinal effects of carrageenan in animal experiments. *Environmental Health Perspectives*. 109(10): 983-994. <https://doi.org/10.1289/ehp.01109983>

Vasantharaja, D., Ramalingam, V., Aadinaath-Redy, G. 2014. Oral toxic exposure of titanium dioxide nanoparticles on serum biochemical changes in adult male Wistar rats. *Nanomedicine Journal*. 2(1): 46-53.

Vicente, C. 2018. Estructura química de la goma arábica. https://www.researchgate.net/figure/Estructura-quimica-de-la-goma-arabiga_fig5_324769211

Wang, J., Eltoum, I., Lamartiniere, C. 2002. Dietary genistein suppresses chemically induced prostate cancer in Lobund-Wistar rats. *Cancer Letters*. 186(1): 11-18. [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(01\)00811-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(01)00811-4)

Wei, J., Karsenty, G. 2015. An overview of the metabolic function of osteocalcin. *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 16:93-98. doi: 10.1007/s11154-014-9307-7

Wopara, I., Uwaezuoke, C. A., Ike, A. 2019. The effect of some synthetic food colorants on selected biochemical indices of male Wistar rats. *European Journal of Nutrition and Food Safety*. 10(29): 149-155. <https://doi.org/10.9734/ejnf/s/2019/v10i230107>

Wu, Y.-Y., Qiao, B., Zhang, Q., Jia, W.-Q., Meng, H., Xing, H.-J., Li, Y.-Q., Yang, Z.-S., Yuan, J.-L. 2021. Yifei Sanjie Formula treats chronic obstructive pulmonary disease by regulating lung microbiota dysbiosis. *Research Square*. 1(1): 1-19. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-850383/v1>

Wu, Z.X., Li, S.F., Chen, H., Song, J.X., Gao, Y.F., Zhang, F., Cao, C.F. 2017. The changes of gut microbiota after acute myocardial infarction in rats. *Plos ONE*. 12(7): 1-13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180717>

Xin, F., Takemitsu, M., Atsuta, Y. 2001. Effect of vitamin K2 on lumbar vertebral bone: Histomorphometric analyses in experimental osteoporotic rats. *Journal of Orthopaedic Science*. 6(6): 535-539. <https://doi.org/10.1007/s007760100009>

Zhao, L., Zhang, Q., Ma, W., Tian, F., Shen, H., Zhou, M. 2017. A combination of quercetin and resveratrol reduces obesity in high-fat diet-fed rats by modulation of gut microbiota. *Food Funct*. 8: 4644-4652. DOI: 10.1039/c7fo01383c