



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**“Influencia de la microbiota intestinal en el
desarrollo de obesidad y sus alteraciones metabólicas
asociadas.”**

Autor: Coral Martínez Rodríguez

Fecha: Julio 2020

Tutor: Elisa Fernández Millán

ÍNDICE

1. Resumen.....	3
2. Introducción y antecedentes.....	4
3. Objetivos.....	6
4. Material y métodos.....	6
5. Resultados.....	6
5.1 Influencias dietéticas en la microbiota intestinal y en la obesidad.....	6
5.2 Los AGV, su importancia en la obesidad y en el control del apetito.....	8
5.3 Obesidad como estado de inflamación.....	10
6. Discusión.....	14
7. Conclusión.....	16
8. Bibliografía.....	17

1. Resumen

La vida en los países desarrollados trae consigo un incremento de algunas patologías antes menos frecuentes, entre ellas la obesidad. Esta es una enfermedad multifactorial que, a pesar de tener un importante componente hereditario, está influenciada, en gran medida, por el consumo excesivo de alimentos precocinados o “fast-food”, por la aparición de nuevos aditivos y, sobretodo, por la falta de actividad física. Pero ¿cómo afectan realmente estos nuevos alimentos a nuestro cuerpo? Muchos autores hablan de la importancia de la microbiota intestinal (MI), como el principal conector entre la alimentación, las bacterias, el mundo externo y nuestro organismo.

En este trabajo de fin de grado se analizará la influencia de la dieta sobre la composición de la MI. Se mostrarán cómo los avances en el campo de la metagenómica pueden evidenciar que la MI de un individuo obeso o las de individuos con dietas altas en grasa y azúcares presentan un aumento de especies Firmicutes y Clostridium, y una disminución de Bacteroidetes y Verrumicrobia, en comparación con un individuo sano.

Se estudiará también, la importancia de los ácidos grasos volátiles (AGVs) en el almacenamiento de grasa, así como su contribución a un estado de saciedad al aumentar la producción de ciertos péptidos, entre ellos el péptido anorexigénico YY (PYY) o el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1). Además, se analizará la función de estos AGVs tanto en el control de la sensibilidad a la insulina como en la mejora de la utilización de energía mediante, entre otras cosas, el incremento de la oxidación de grasas.

Por otro lado, se enfocará la obesidad como un estado de inflamación de bajo grado, provocado por la ingesta continuada de dieta alta en grasa. Diferentes investigaciones en este campo, han demostrado que la absorción de grasa a nivel intestinal, promueve la absorción de endotoxinas bacterianas, como es el caso del lipopolisacárido (LPS), un componente de la membrana externa de las bacterias Gram negativas, que tiene un papel importante en la estimulación de la respuesta inflamatoria.

Además, hay numerosos estudios que afirman que este tipo de dietas pueden modificar la permeabilidad intestinal aumentando los niveles séricos de estos LPSs y contribuyendo así a una endotoxemia metabólica.

Por último, se explicarán las diversas estrategias utilizadas para modificar la MI y de esta manera tratar patologías como la obesidad. Entre ellas están los probióticos, los prebióticos, los simbióticos, el ejercicio físico, las dietas ricas en fibra y algunas más novedosas como puede ser el trasplante de la microbiota fecal.

Abstract

The newly developed world brings with it an increase in some previously less frequent pathologies, including obesity. This is a multifactorial disease that, despite having an important hereditary component, is influenced to a large extent, by excessive consumption of fast-food, by the presence of new additives and, above all, by the lack of physical activity. But, how do these new foods really affect our body? Many authors speak of the importance of the intestinal microbiota, as the main connector between food, bacteria, the external world and our body.

In this final degree project, the influence of diet on the composition of MI will be analysed. It will be shown how advances in the field of metagenomics have been able to demonstrate that the MI of an obese individual or those of individuals with high fat and sugar

diets present an increase in Firmicutes and Clostridium species and a decrease in Bacteroidetes and Verrumicrobia, in comparison to a healthy individual.

The importance of short chain fatty acids (SCFA) in fat storage and their contribution to a state of satiety is shown by increasing the production of certain peptides, among them the anorexigenic peptide YY (PYY) or the glucagon-like peptide 1 (GLP-1). In addition, the role of these AGVs will be analyzed both in the control of insulin sensitivity and in the improvement of energy utilization by, among other things, increasing fat oxidation.

On the other hand, obesity will be addressed as a state of low-grade inflammation, caused by continued intake of a high-fat diet. Different investigations in this field have shown that the absorption of fat at the intestinal level promotes the absorption of bacterial endotoxins, as is the case of lipopolysaccharide (LPS), a component of the outer membrane of Gram negative bacteria, which has an important role in stimulating the inflammatory response.

Furthermore, there are many studies that affirm that these types of diets can modify intestinal permeability by increasing the serum levels of these LPSs and thus contributing to metabolic endotoxemia.

Lastly, the various strategies used to modify the MI and thus treat pathologies such as obesity will be explained. Among them are probiotics, prebiotics, symbiotics, physical exercise, high fiber diets and some newer ones such as transplantation of the fecal microbiota.

2. Introducción y antecedentes

La epidemia de obesidad y sus complicaciones metabólicas representan actualmente uno de los problemas más importantes de salud pública¹. Según la OMS, en 2016, más de 1900 millones de adultos tenían sobrepeso, de los cuales, más de 650 millones eran obesos².

La obesidad constituye un factor de riesgo para gran número de enfermedades crónicas, como la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer. El rápido aumento de la prevalencia de esta patología en la adolescencia y la juventud es especialmente alarmante por las posibles tendencias de trastornos asociados y la disminución de la edad media de mortalidad³.

La obesidad es el resultado de un desequilibrio positivo entre la ingesta y el gasto energético, que provoca un aumento de la grasa corporal derivado de procesos biológicos, conductuales y ambientales. Sin embargo, la combinación de estos factores no puede explicar completamente esta patología. La MI, que interconecta genes, y el sistema inmunitario, juegan también un papel fundamental en el desarrollo de la obesidad y sus complicaciones metabólicas¹.

El tubo digestivo alberga un ecosistema bacteriano complejo constituido por 100 billones de bacterias, incluyendo alrededor de 1000 especies diferentes que comprenden más de 3 millones de genes, 150 veces más que el genoma humano.

La MI evoluciona junto con el ser humano adaptándose y conviviendo con él en una estrecha relación simbiótica: la microbiota ejerce funciones metabólicas, nutricionales y protectoras⁴, regulando muchos aspectos de la inmunidad innata y adquirida, ayudando a la maduración de nuestro sistema inmunológico y protegiéndolo frente a la invasión de patógenos y frente al desarrollo de procesos de inflamación crónica.

Sin embargo, la principal manifestación de mutualismo es la capacidad de la MI de extraer energía proveniente del almidón resistente y de los polisacáridos que forman parte de la fibra dietética soluble. Evitando, de esta manera, su pérdida en las deposiciones⁴.

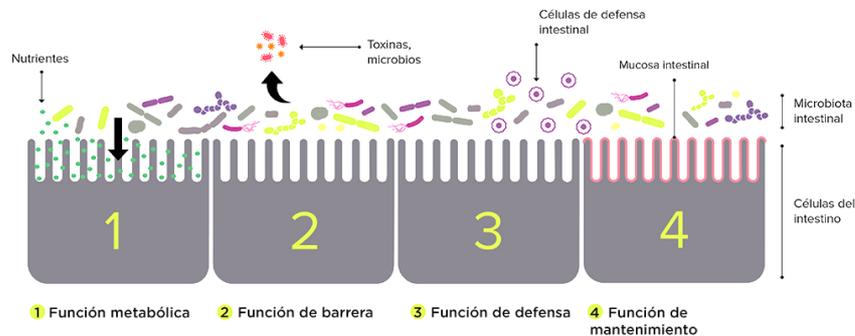


Ilustración 1: Funciones de la microbiota intestinal. Tomada de (36).

Se ha demostrado que la dieta tiene un papel fundamental en la modulación de la composición de la MI. Los individuos con dietas ricas en fibra tienen una mayor diversidad microbiana en comparación con aquellos individuos alimentados con dietas altas en grasa. Las dietas ricas en fibra fomentan el crecimiento de poblaciones bacterianas capaces de fermentar este componente vegetal y producir, consecutivamente, AGV. Estos AGV están muy implicados en procesos metabólicos relacionados, entre otras cosas, con la obesidad¹.

Por otra parte, las dietas ricas en grasa promueven el crecimiento de una microbiota específica, capaz de obtener la mayor energía posible de la misma ingesta calórica diaria. Además, los ácidos grasos de estas dietas pueden alterar la integridad de la mucosa intestinal. Esta barrera intestinal tiene un papel esencial en la protección de los tejidos mucosales y del sistema circulatorio, evitando, en este último, la exposición a moléculas pro-inflamatorias tales como toxinas, antígenos y microorganismos. Su equilibrio condiciona la homeostasis entre el individuo y su entorno ambiental.

La comunidad bacteriana intestinal adulta se caracteriza principalmente por taxones que pertenecen a dos filos, los Firmicutes Gram-positivos y los Bacteroidetes Gram-negativos cuyas proporciones relativas dependen de muchos factores, mientras que las Actinobacterias, Proteobacterias, Fusobacterias y Verrucomicrobia son menos abundantes. Aunque los géneros bacterianos emanan de un reducido número de filos, existe una inmensa diversidad microbiana a niveles taxonómicos más bajos, como especies y cepas, que hacen que la MI sea única para cada individuo.

La relación entre la salud humana y la composición de MI han llevado al estudio de diferentes estrategias dietéticas con el fin de aumentar la población de bacterias beneficiosas que mejoran la salud. Incluyen, de esta manera, la administración de probióticos, prebióticos y simbióticos. Los primeros son microorganismos beneficiosos que viven en el intestino y que mejoran la salud general del organismo, mientras que los segundos son principalmente hidratos de carbono no digeribles cuya fermentación en el colon modifica de forma selectiva la flora intestinal. Por último, los simbióticos son alimentos funcionales que combinan probióticos y prebióticos³.

3. Objetivos

Cada vez hay más evidencias científicas y clínicas que sugieren que la MI interactúa con la genética y la dieta del huésped, así como con otros factores ambientales, que pueden contribuir a la patogénesis de la obesidad y sus complicaciones asociadas.

Por ello, el objetivo que se persigue en este trabajo de fin de grado es analizar y poner de manifiesto el conocimiento actual sobre la relación entre la composición de la MI y la obesidad. Proporcionando evidencias que asocien el desarrollo de un estado proinflamatorio propio de la obesidad con una alteración de la MI consecuencia de una alimentación desequilibrada.

4. Metodología

Se trata de una revisión bibliográfica en la que se ha analizado información de artículos científicos, estudios clínicos realizados en ratones y seres humanos, y revistas de divulgación científica, a partir de diversas fuentes como Pubmed y Scielo.

Se han usado palabras claves como “obesity”, “metabolic disorder”, “microbiota”, “inflammation”, “synbiotics” y sus combinaciones. Además, se ha utilizado información de libros y revistas electrónicas de la Universidad Complutense de Madrid. Toda la información está recogida entre el año 2003 y 2020.

5. Resultados

5.1 Influencias dietéticas en la microbiota intestinal y en la obesidad.

La dieta es el sustrato de todas las reacciones metabólicas de la MI, por ello los hábitos alimenticios del huésped afectan, de forma directa, a la composición intestinal. Desde el momento en que nacemos y durante el desarrollo de nuestra vida, la MI va a estar en continua evolución influenciada tanto por factores internos como externos⁶. De esta manera, el tipo de parto ya determina la composición inicial de la microbiota de los recién nacidos, aquellos niños nacidos por la vía vaginal tienen una MI constituida principalmente por *Lactobacillus*, *Prevotella* o *Sneathia*, mientras que en los niños nacidos por cesárea predomina *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium*.

En el periodo postnatal, se han observado diferencias significativas entre los lactantes alimentados con fórmula y aquellos alimentados con leche materna (**ilustración 2**). Los recién nacidos amamantados contienen una MI más heterogénea y con mayor diversidad taxonómica que los bebés alimentados con leche formulada. En estos últimos se encontró un predominio de Firmicutes y Verrucomicrobia, mientras que en los niños alimentados con leche materna había mayor prevalencia de Bacteroidetes⁷.

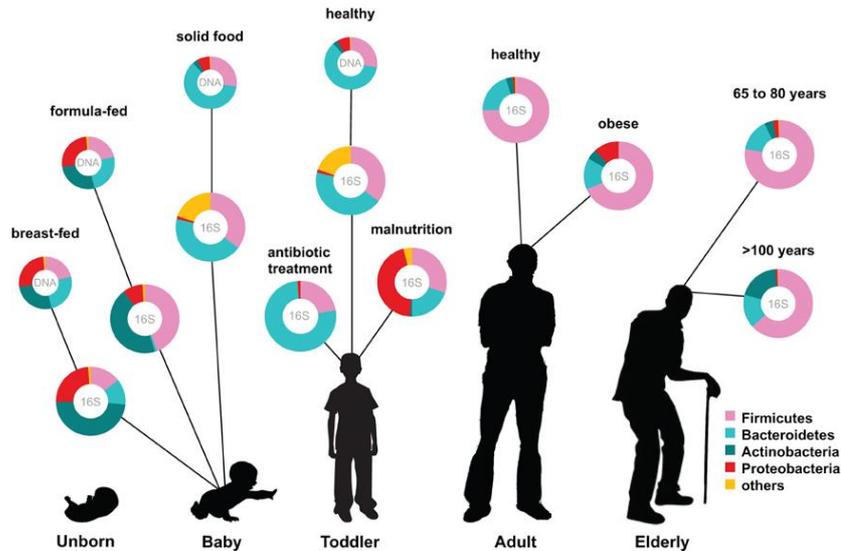


Ilustración 2. Evolución de la MI a lo largo de la vida y alteraciones asociadas. Tomada de (21).

Los efectos de la dieta sobre la MI se ven con mayor claridad al introducir los diferentes alimentos conforme crece el niño. Así muchos estudios se han llevado a cabo en estas etapas tempranas de la infancia para confirmar el efecto de la dieta y el estado de salud en relación con la composición bacteriana. En uno de ellos, realizado por Koenig et al., se guardaron muestras fecales sucesivas de un bebé durante un período de dos años y medio. Utilizando la secuenciación del gen 16S rRNA, los autores corroboraron que conforme introducían la dieta sólida se producían diferentes cambios: aumentaba la diversidad bacteriana (principalmente en Bacteroidetes), se incrementaban los niveles de AGV fecales, se producía un crecimiento de genes asociados con la utilización de carbohidratos y, además, observaron un aumento en la biosíntesis de vitaminas y de la degradación de xenobióticos⁸.

En la edad adulta se alcanza la mayor complejidad de la MI. Está formada por cientos de filotipos donde prevalecen los Bacteroidetes y Firmicutes. Será en este periodo donde se alcanzará un equilibrio que permanecerá estable durante la mayor parte de la vida de un adulto sano. En la vejez los cambios del estilo de vida, el aumento de las enfermedades y, por tanto, la necesidad de medicamentos afectan a la MI y la volverán más dinámica.

Pero se ha demostrado que los mayores cambios en nuestra microbiota aparecen según los tipos de dietas, altas en grasas, altas en fibras, dietas vegetarianas, dietas con alto aporte proteico... Los individuos con dietas grasas desarrollan una MI específica capaz de obtener más energía de la misma ingesta calórica diaria. En este sentido, el aumento de Firmicutes en individuos obesos se podría asociar a un aumento de la capacidad para degradar polisacáridos indigeribles produciéndose, tras su actuación, monosacáridos y AGV capaces de ser absorbidos por el huésped y así rentabilizar más la energía de los alimentos que de otra manera se eliminarían por las heces⁹.

Concretamente, en un estudio realizado en 2010 por De Filippo et al., se comparó la MI de niños que consumían una dieta alta en fibra en Burkina Faso, con la MI de niños que tenían una dieta occidental donde predominan las grasas y los azúcares. Se corroboró que los niños que consumían una dieta alta en grasas tenían una mayor prevalencia en Firmicutes y Proteobacteria que aquellos niños con dietas altas en fibras que, en comparación, tenían una

mayor composición en Bacteroidetes y poseían algunas especies bacterianas exclusivas para la degradación de fibra, como *Prevotella* y *Xylanibacter*¹⁰.

La hipótesis que sostiene que la MI es un factor fundamental en el almacenamiento de grasa viene de la observación de las ratas axénicas (libres de MI), que a pesar de tener un 40% menos de masa corporal consumen un 30% más de alimentos que las ratas convencionales. Así demostraron que el trasplante de MI de animales convencionales a animales axénicos conducía a una elevación significativa de la insulinemia, glicemia y leptinemia aumentando consecuentemente el contenido hepático de triglicéridos (TAG). También se puso de manifiesto que la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL, enzima localizada en la luz de los capilares sanguíneos, que hidroliza los TAG de las lipoproteínas permitiendo, de esta manera, la captación de los ácidos grasos libres resultantes por los tejidos subyacentes) estaba disminuida en animales axénicos, debido a esto sus adipocitos tenían menor tamaño. Esta menor actividad de la LPL se debe a la Fiaf ("Fasting-Induced Adipocyte Factor"), hormona expresada en la mucosa intestinal de los ratones axénicos que se encarga, entre otras cosas, de inhibir a la LPL. La MI de los ratones convencionales inhibe la producción de esta hormona lo que aumenta la producción de LPL⁴

Con la epidemia actual de obesidad y el aumento de la comida procesada aparecen nuevos datos sobre el impacto que tiene estos conservantes y emulsionantes sobre nuestra MI. Chassaung et al. demostraron que el uso de concentraciones relativamente bajas de emulsionantes de uso común como la carboximetilcelulosa y el polisorbato-80, induce alteraciones en la flora intestinal, provocando la reducción de Bacteroidetes y el aumento de la prevalencia de Ruminococcus, Verrucomicrobia y Proteinbacteria. Estos cambios se asociaron con el desarrollo de enfermedades como la colitis o el síndrome metabólico por el aumento de la adiposidad y de los índices glucémicos¹¹.

5.2 Los AGV, su importancia en la obesidad y en el control del apetito

La MI tiene un papel fundamental en el metabolismo y la degradación de muchos compuestos metabólicos. Nos proporciona el 10% de la energía diaria por medio de la fermentación de carbohidratos, proteínas o compuestos no digeribles como la fibra. La fermentación de estos sustratos libera agua, gases (H₂, CO₂, CH₄) y AGV, en su mayoría acetato, propionato y butirato (60%, 20%, 20% respectivamente).

Los AGVs son un sustrato para la gluconeogénesis, que modulan el metabolismo central, al activar receptores acoplados a la proteína G como GPR41 y GPR43, encargados de la liberación de la hormona GLP-1 (**ilustración 3**). Estos AGV son ácidos grasos orgánicos que tienen desde 2 a 6 átomos de carbono y son sintetizados en el colon o en el ciego del huésped⁴.

En comparación con los individuos delgados, los sujetos obesos y resistentes a la insulina se caracterizan por una producción de AGV modificada. Fernandes et al. demostraron que los sujetos con sobrepeso tienen mayor cantidad de AGV en muestras de heces que los sujetos delgados debido a las diferencias en su fermentación colónica¹².

El acetato y el propionato son absorbidos y pasan directamente a sangre. El propionato inhibe la expresión genética de enzimas hepáticas que participan en la lipogénesis, estimula

la glucocongénesis intestinal contribuyendo, así, a la homeostasis de la glucosa y además, parece estar implicado en procesos como la apoptosis¹³.

Por su parte el acetato, una vez captado por el hígado, es uno de los sustratos para la gluconeogénesis y síntesis tanto de TAG como de colesterol¹².

Mientras el acetato y el propionato pasan directamente a sangre el butirato es metabolizado por los colonocitos, siendo ésta su principal fuente de energía. Este AGV estimula el flujo sanguíneo, aumentando la absorción de líquidos y electrolitos, y contribuye, así, al mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal. Además, está muy relacionado con la inducción del estado de saciedad, fomentando la liberación de ciertas hormonas anorexigénicas como son el GLP-1 y el PYY (**ilustración 3**)⁴.

El GLP-1 es una hormona peptídica de la familia de las incretinas, su función fisiológica es estimular la producción de insulina y disminuir las concentraciones de glucagón. La fuente principal de esta hormona son las células enteroendocrinas L de la mucosa ileal y colónica, aunque, también es producido por las células alfa del páncreas y el sistema nervioso central⁴.

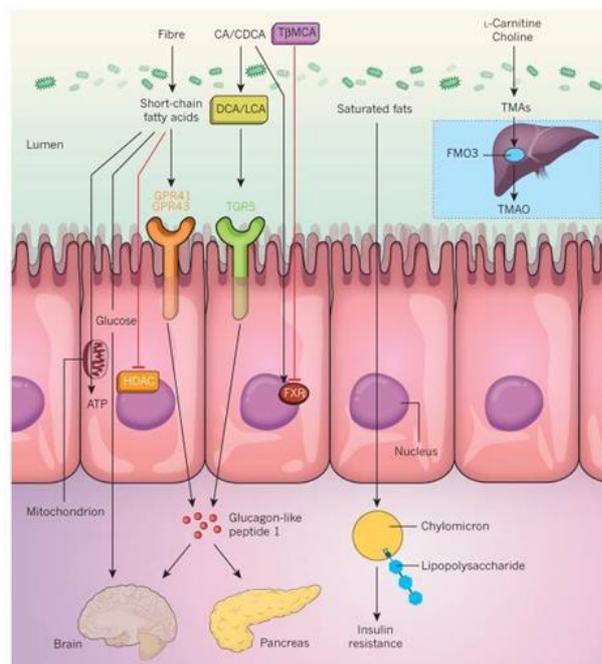


Ilustración 3. La MI interactúa con los componentes y metabolitos de la dieta para formar metabolitos bioactivos que envían señales al huésped a través de distintos mecanismos. Tomado de (22).

Al igual que el GLP-1, el PYY es sintetizado por las células L del intestino y es secretado proporcionalmente a las calorías ingeridas. Esta hormona, como la leptina, actúa a través de un mecanismo hipotalámico reduciendo el apetito y la ingesta de alimento. De esta forma este péptido podría ser una alternativa terapéutica para tener en cuenta en el tratamiento de la obesidad⁴.

Además, según algunos estudios realizados en ratones y humanos, los AGV también reducen la liberación de grelina, hormona reguladora de la homeostasis nutricional y promueven la secreción de leptina, hormona producida en respuesta al aumento de la masa del tejido adiposo que, por una parte regula el apetito estimulando la síntesis de péptidos anorexígenos y por otra parte aumenta el gasto energético, elevando así, la tasa de metabolismo basal y la temperatura corporal¹⁴.

Cani et al. fueron unos de los primeros en comprobar la relación entre la MI y la obesidad. Estos investigadores estudiaron el efecto de los prebióticos a partir de la administración de uno de ellos, la oligofructosa. Demostraron como, durante 3 semanas este prebiótico ayudaba tanto a la disminución de la masa corporal como a la disminución del consumo de alimentos. Así atribuyeron los hallazgos a la menor liberación de grelina y al aumento de las células enteroendocrinas L que producen y secretan las hormonas anorexigénicas¹⁵. Estas células, aparte de su papel en la secreción gastrointestinal, son fundamentales en la motilidad, la absorción, la defensa immune local, la proliferación celular y el apetito.

El consumo de oligofructosa mejoró también los niveles de azúcar y la insulinemia basal en ratas diabéticas y redujo, en animales sujetos a dietas hipercalóricas, la sensación de hambre. Motivados por estos resultados, estos autores realizaron otro ensayo clínico doble-ciego randomizado en voluntarios sanos que fueron alimentados con 16g de diferentes prebióticos durante 2 semanas. Los resultados fueron similares, el consumo del prebiótico aumentó la fermentación y de forma correlativa las concentraciones en sangre de GLP-1 y PYY¹⁶.

Aparte de la importancia del butirato en el control de la sensibilidad a la insulina, se ha comprobado que este compuesto mejora la utilización de energía. El butirato incrementa la función mitocondrial, la termogénesis y la oxidación de grasas, activando así el tejido adiposo a través del circuito neuronal, intestinal y cerebral¹⁴ (**ilustración 3**).

Un estudio realizado en 2019, basado en la determinación de AGV fecales en 952 sujetos normo glucémicos, ha corroborado que la mayor producción de butirato, impulsada genéticamente por el huésped, presenta un papel beneficioso en la función de las células pancreáticas β , mientras que los productos o la absorción del propionato tiene un efecto perjudicial relacionado con el riesgo de DM2¹⁷.

5.3 Obesidad como estado de inflamación

La MI, a través de la producción de determinados compuestos o por medio de compuestos derivados de su estructura (los LPS) estimula distintas cascadas de señalización que permiten una activación basal de baja graduación del sistema inmune. De esta manera, es tolerante con bacterias inofensivas y capaz de generar una respuesta adecuada a los patógenos. En 1989, Strachan observó que el descenso de la carga microbiana debido al aumento de los estándares de higiene, en los países desarrollados, podría llevar a un incremento de las enfermedades autoinmunes¹⁸.

El aumento de los niveles séricos de estos LPS se denomina endotoxemia metabólica. Este proceso está asociado, principalmente, a infecciones y a sepsis pero en los últimos años se ha observado una posible relación con la dietas altas en grasa¹⁹.

En un estudio realizado por Clemente-Postigo et al. se demostró la relación entre los niveles de TAG posprandiales y la elevación de endotoxinas bacterianas después de una dieta con alto contenido en grasa²⁰. Esto proporciona información sobre cómo la interacción entre la MI y el sistema inmunitario podría contribuir al riesgo de obesidad y de enfermedades metabólicas crónicas, como el hígado graso no alcohólico (HGNA)²¹.

Una vez llegan al torrente sanguíneo, los LPSs se unen a la proteína de unión a lipopolisacáridos (LBP) que se encarga de capturar los LPSs y formar el complejo LPS-LBP. Estas proteínas pueden facilitar la transferencia de los LPSs a lipoproteínas. La formación de este complejo puede reducir la actividad biológica del LPS permitiendo, así, su aclaramiento hepático¹³.

De hecho, se ha estudiado que el aumento de las concentraciones circulantes de LPS produce, de forma paralela, un aumento del LBP en infecciones agudas, proporcionando, un mecanismo para su eliminación. Por esta razón, los niveles séricos de LBP son más altos en individuos obesos, lo que confirma un persistente estado inflamatorio de bajo grado en estas patologías⁴.

El complejo LPS-LBP facilita la asociación del LPS con los receptores de reconocimiento celular del sistema inmune innato como los receptores Toll-like (TLRs) o los receptores CD14. Los TLRs constituyen un punto de partida de la inmunidad. Se activan por medio de estímulos procedentes de la dieta (lípidos y proteínas) o estímulos microbianos, informando así a las células del sistema inmune para que respondan adecuadamente. Después de ser activados por un ligando, los TLR interactúan con diversas proteínas que estimulan: la transcripción de distintos sistemas efectores (como MAPKs y NF- κ B), la síntesis de diferentes citoquinas (IL-6, IL-1 β , TNF- α) y la producción de mediadores inmunológicos de inflamación. Todas estas respuestas parecen producir un incremento de la grasa corporal y con ello resistencia a la insulina¹⁹ (**Ilustración 4**).

Modelos animales “knock-out” para TLR4²² o la administración de infusiones subcutáneas de anticuerpos anti-CD14²³ en diversos ensayos clínicos verificaron una disminución de la respuesta inflamatoria tras la exposición a LPS. Este hallazgo respaldó la evidencia de la importancia de los receptores CD14 y TLR4 en la mediación de la respuesta inflamatoria a la exposición de los LPSs.

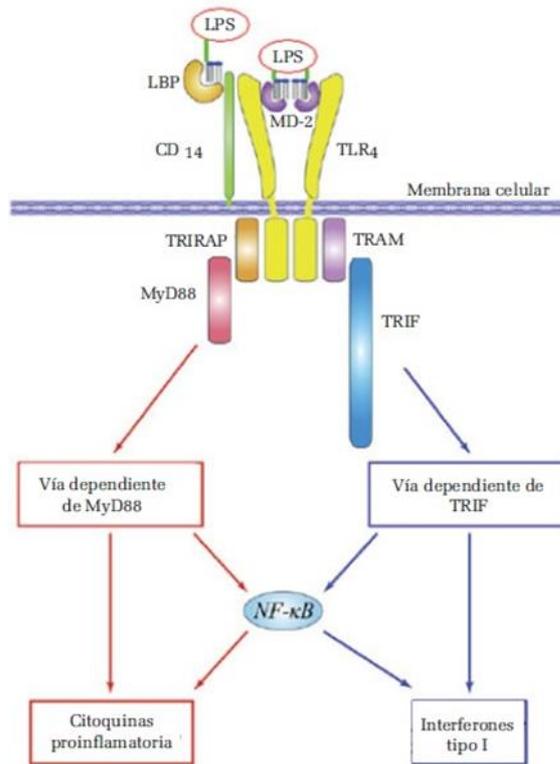


Ilustración 4. Reconocimiento y vías de transducción del LPS. Tomada de (23).

La expresión de TLR4 en células del sistema inmune innato (monocitos, macrófagos y neutrófilos) y células no inmunitarias (adipocitos y células endoteliales) provocan respuestas inflamatorias sistémicas y locales a los lipopolisacáridos, que pueden ser relevantes en el contexto de la obesidad. De hecho, estas vías se han investigado como posibles factores de riesgo tanto para las resistencias a insulina como para enfermedades cardiovasculares²⁴.

Investigadores como Cani et al. pusieron de manifiesto que la endotoxemia experimental crónica está asociada con un aumento del peso corporal, del tamaño del adipocito, de la glucemia y de resistencia a insulina. Confirmaron, también, que esta serie de respuestas se atenuaban en ratones con deficiencia de CD14²⁵.

Estos hallazgos son compatibles con los estudiados por Tsukumo et al. en un experimento parecido con ratones deficientes en TLR4. Estos autores llegaron a la conclusión de que la señalización de LPS a través de las vías TLR4 o CD14 contribuye al riesgo de desregulación metabólica²⁶. Otras investigaciones fueron llevadas a cabo en este campo con ratones pero esta vez, además de ser deficientes en TLR4 eran propensos a la aterosclerosis. Se observó una reducida cantidad de lípidos en la placa de ateroma y una reducción notable en la infiltración de macrófagos²⁷.

El estudio de las respuestas fisiológicas a los LPSs sería incompleto si no se menciona los cambios en la permeabilidad intestinal. La pérdida de integridad de la mucosa intestinal parece producir alteraciones en la permeabilidad de esta capa, facilitando el contacto de las bacterias intestinales con las células del epitelio intestinal y, por lo tanto, incrementa el paso de los LPSs al torrente sanguíneo desencadenando, así, una endotoxemia metabólica.

Resultados similares obtuvieron Jorgensen et al. al realizar un experimento donde administraron un radio-marcador, absorbible por el intestino, por vía colónica a un grupo de pacientes con sepsis y a otro grupo de pacientes sanos. Observaron un aumento en la presencia plasmática de este radiomarcador en los pacientes enfermos, lo que sugiere que el aumento de su permeabilidad intestinal sea la causa principal del incremento de los LPSs en el torrente sanguíneo²⁸.

En investigaciones posteriores se estudiaron las concentraciones plasmáticas de zonulina (proteína crucial en la modulación de la permeabilidad de las uniones estrechas entre las células de la pared intestinal) en una cohorte de 25 pacientes con sepsis en comparación con un grupo control sano. Se encontró un aumento en las concentraciones séricas de esta proteína en los pacientes enfermos. Con estos resultados se pudo demostrar cómo, en individuos con altos niveles de LPSs, estaba aumentada la permeabilidad intestinal y alterada, por ello, la integridad estructural de la mucosa intestinal²⁹.

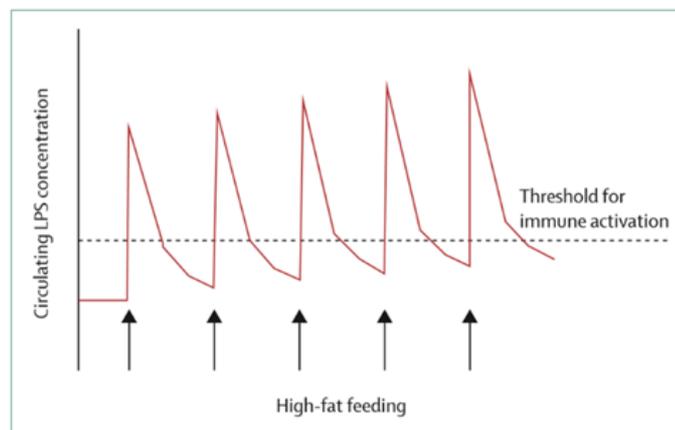


Ilustración 5. Representación gráfica de como la exposición continuada a una dieta alta en grasas puede derivar en un estado de bajo grado inflamatorio. Tomada de (13).

No está del todo claro si la permeabilidad intestinal influye de forma directa sobre la endotoxemia metabólica. Estos cambios, que producen un aumento de LPSs, dependen también, de la variabilidad intraindividual y de la tasa de eliminación del LPS. Sin embargo, si la permeabilidad intestinal, por si misma, es capaz de desencadenar una endotoxemia, también se esperaría que produjese un mayor paso de LPS a través de la mucosa intestinal. Esta secuencia de eventos podría ocurrir de manera pulsátil, por ejemplo, en respuesta a la exposición excesiva de una dieta rica en grasa característica de los sujetos obesos que desencadenaría un estado inflamatorio crónico de grado bajo¹³. **(Ilustración 5)**

Los cambios en la MI, el incremento de la permeabilidad intestinal y la endotoxemia probablemente juegan un papel importante en el desarrollo de un estado de inflamación sistémica de bajo grado. La modulación de esta respuesta a través de la manipulación de la MI para mantener la permeabilidad intestinal es una posibilidad atractiva y merece una consideración adicional, principalmente porque los datos de estudios en animales con prebióticos y probióticos muestran evidencia de la mejora en la permeabilidad intestinal, estado metabólico e inflamatorio¹³.

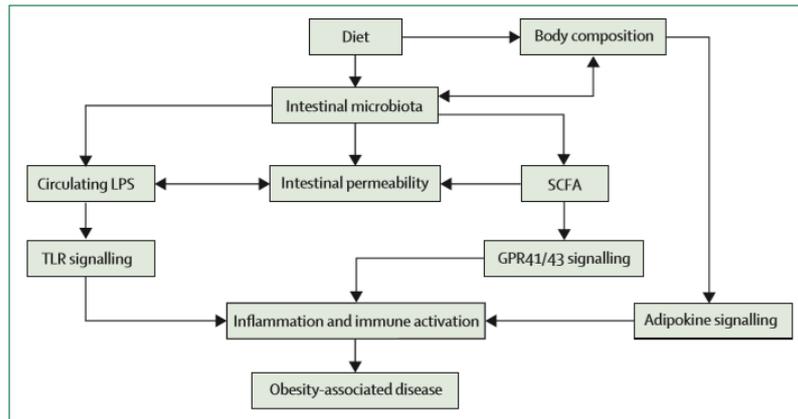


Ilustración 6: Posibles vínculos entre la dieta, la obesidad y sus alteraciones metabólicas. Tomada de (13)

6. Discusión

En la actualidad, se está estudiando la manera de modificar la composición de la MI con el fin de prevenir o tratar los trastornos metabólicos relacionados con la disbiosis, entre ellos la obesidad. Esta enfermedad, además de tener una prevalencia muy alta, representa uno de los problemas de salud más importante debido a los costes de las complicaciones asociadas para el sistema sanitario.

No obstante, el ecosistema microbiano intestinal está fuertemente vinculado a un estilo de vida sano y, por lo tanto, la forma más eficiente de tener un buen control de éste es a través de una dieta equilibrada y saludable¹.

En general, la pérdida de peso inducida por el tipo de dieta se asocia con una mayor diversidad de genes bacterianos intestinales y una reducción del estado crónico de inflamación. Las dietas específicas se asociaron con ciertas comunidades bacterianas intestinales. Mientras que el género *Bacteroides* se relacionó con una dieta rica en proteínas, el género bacteriano *Prevotella* se asoció con una dieta rica en fibra⁹. Entre los diferentes tipos de dieta, la dieta mediterránea con el consumo de verduras, legumbres, aceite de oliva virgen extra, frutas, pescados, carnes blancas y cereales parece promover una óptima composición bacteriana.

Sustancias alimenticias específicas como el café, el té verde, el vino³⁰ y los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 pueden aumentar la riqueza bacteriana intestinal y restablecer la relación Firmicutes a Bacteroidetes. Estos productos tienen un alto contenido en polifenoles y a partir de ellos, la MI produce metabolitos muy beneficiosos como es el caso del butirato³¹.

El ejercicio físico puede modular, también, la composición del microbioma intestinal, esto se corroboró en un estudio en el que aumentaron las especies bacterianas promotoras de la salud, como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia hominis* y *Akkermansia muciniphila*, en mujeres activas en comparación con mujeres sedentarias³².

Los alimentos que contiene prebióticos (como el almidón resistente, polisacáridos no almidonados, oligosacáridos...) pueden alterar, de manera positiva, la composición de la MI. Tras el tratamiento prebiótico, las bacterias que fermentan los diferentes AGVs como

Lactobacilli y *Bifidobacteria* aumentan, causando una reducción de la endotoxemia y una mejora del metabolismo glucémico⁶.

Otro enfoque terapéutico es el uso de probióticos (como las especies de *Lactobacilos* y *Bifidobacterias*). Un estudio reciente ha demostrado que la administración de probióticos, prebióticos o simbióticos contribuye a una disminución del peso corporal y/o masa grasa en individuos obesos, y produce, además, mejoras metabólicas en pacientes con NAFLD y diabetes mellitus tipo 2 (DM2)³³.

Sin embargo, algunas investigaciones posteriores han afirmado que la modulación de la composición de la MI por medio de suplementos simbióticos puede presentar efectos muy reducidos sobre el peso corporal y la circunferencia de la cintura en sujetos con sobrepeso³⁴. Por lo que son necesarios más estudios para corroborar las posibles propiedades beneficiosas anti-obesogénicas, hipocolesterolémicas, antihipertensivas y antiinflamatorias de estos prebióticos y probióticos.

A pesar del efecto beneficioso del tratamiento con antibióticos sobre la erradicación de patógenos bacterianos, se ha observado que la administración de antibióticos en la infancia tiene efectos negativo, a lo largo del tiempo, sobre la MI aumentando, de este modo, la predisponibilidad al sobrepeso infantil. Estas líneas de investigación manifiestan la importancia del uso correcto de los antibióticos. Tanto los tratamientos a corto plazo como las dosis subterapéuticas de antibióticos se asocian con una alteración de la MI que afecta a diferentes rutas metabólicas, incluido al metabolismo de AGVs³⁵

En los últimos años otra de las estrategias terapéuticas que se están utilizando son los suplementos de AGV o trasplantes fecales de donantes; estos estudios han permitido entender mejor las funciones de la MI y su asociación con la pérdida de peso y la mejora metabólica.



7. Conclusión

Diversas evidencias científicas, anteriormente mencionadas, han demostrado el importante papel que tiene la MI en la regulación del metabolismo energético. Además de su función en el rescate colónico de energía, contribuye al almacenamiento de grasa en el tejido adiposo favoreciendo el desarrollo de obesidad.

La llegada de métodos más sofisticados, como la electroforesis en gel con gradiente de desnaturalización, microarrays, hibridación fluorescente in situ o las secuenciaciones de nueva generación, han ampliado nuestro conocimiento sobre la MI y han permitido establecer asociaciones cada vez más específicas entre el metabolismo y la inmunidad con los diferentes componentes de la microbiota.

La llegada de estas técnicas demuestra que la línea de investigación está tan solo en su inicio, y que son necesarios más estudios en profundidad que incluyan metagenómica, transcriptómica y metabolómica avanzada para definir más claramente la relación entre la MI y sus metabolitos microbianos con la salud y los trastornos metabólicos.

Se ha demostrado que la MI de los individuos obesos está alterada, en comparación con los individuos sanos. La dieta rica en grasa, característica de los sujetos con sobrepeso, favorece el crecimiento de una MI capaz de extraer toda la energía posible de esos alimentos. Esta dieta altera la permeabilidad intestinal generando endotoxemia. De este modo, se puede transmitir la respuesta inflamatoria a tejidos como el hígado o el tejido adiposo activando señales que alteren el metabolismo lipídico y el desarrollo de resistencia a insulina.

El consumo de prebióticos y probióticos ayudan a mantener la homeostasis de la MI. Ambos se consideran herramientas dietéticas para prevenir las alteraciones anteriormente descritas y estimular aquellos mecanismos que aumenten la sensación de saciedad.

Mediante esta revisión y análisis bibliográfico, se puede concluir que la influencia de la microbiota intestinal en el desarrollo de la obesidad debe tratarse, en la mayoría de casos, como una consecuencia directa de una incorrecta alimentación.

8. Bibliografía

- 1) Vallianou N., Stratigou T., Christodoulatos G.S., Dalamaga M., Understanding the Role of the Gut Microbiome and Microbial Metabolites in Obesity and Obesity-Associated Metabolic Disorders: Current Evidence and Perspectives. September 2019, Volume 8, Issue 3, pp 317–332
- 2) OMS. Organización Mundial de la Salud [internet]. WHO. World Health Organization; 2016. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- 3) Sanz Y., Santacruz A., Dalmau J. Ecofisiología Microbiana y nutrición. Instituto de agroquímica y tecnología de alimentación (IATA). Valencia 2009; 67(9): 437-442
- 4) Morales P., Brignardello J., Gotteland M. The association of intestinal microbiota with obesity. 2010. Pag 1020-1025.
- 5) Hu HJ, Park SG, Jang HB, Choi MK, Park KH, Kang JH, et al. Obesity alters the microbial community profile in Korean adolescents. PLoS One. 2015; Vol 10.
- 6) Million M., Lagier J., Yahav D. Gut bacterial microbiota and obesity. Clin Microbiol Infect 2013; Vol 19. Pag 305-313.
- 7) Koenig J.E., Spor A., Scalfone N., et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. Proc Natl Acad Sci. 2011; Vol 108. Pag 4578–85.
- 8) Kunnackal G., Mullin G.E. The gut Microbiome and Obesity. Springer science+Business Media New York 2016; Vol 18. Pag 45-52.
- 9) Tinahones F.J. La importancia de la microbiota en la obesidad. Esp Endocrinol Pediatr 2017; Vol 8. Pag 15-20.
- 10) De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M., et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. Proc Natl Acad Sci. 2010; Vol 107. Pag 14691–6.
- 11) Chassaing B., Koren O., Goodrich J.K., et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. Nature 2015; Vol 519. Pag 92–96.
- 12) Fernandes J., Su W., Rahat-Rozenbloom S., Wolever T.M., Comelli E. M. Adiposity, gut microbiota and faecal short chain fatty acids are linked in adult humans. Nutr Diabetes 2014; Vol 4. Pag 121.
- 13) Cox A., West N.P., Cripps A.W. Obesity, inflammation, and the gut microbiota. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015. Vol 3. Pag 207-215.
- 14) Vallianou N., Stratigou T., Christodoulatos G.S., Dalamaga M. Understanding the role of the gut microbiome and microbial metabolites in obesity and obesity-associated metabolic disorders: Current evidence and perspectives. Springer Science+Business Media 2019; Vol 8. Pag 317-332.
- 15) Delzanne N., Cani P.D., Daubioul C. et al. Impact of inulin and oligofructose on gastrointestinal peptides. Br J Nutr 2005; Vol 95. Pag. 157-161.
- 16) Cani P.D., Lecourt E., Dewulf E.M., Sohet F.M., Pachikian B.D., et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. Am J Clin Nutr 2009; Vol 90. Pag. 1236-43.

- 17) Sanna S., van Zuydam N.R., Mahajan A., Kurilshikov A., Vich Vila A., Vosa U., et al. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. *Nat Genet.* 2019.
- 18) Strachan D.P. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*; Vol 299. Pag. 1259-1260.
- 19) Farias M.M., Silva C., Rozowski J. Microbiota intestinal: Rol en obesidad. *Revista Chil nutr* 2011; Vol 38 (2). Pag 228-233.
- 20) M. Clemente-Postigo, M.I. Queipo-Ortuño, M. Murri, et al. Endotoxin increase after fat overload is related to postprandial hypertriglyceridemia in morbidly obese patients. *J Lipid Res* 2012; Vol 53. Pag. 973-978.
- 21) Icaza- Chavez M.E. Microbiota intestinal en Salud y enfermedad. *Revista de gastroenterología de Mexico.* 2013; Vol 78 (4). Pag 240-248.
- 22) Qian C., Cao X. Regulation of Toll-like receptor signaling pathways in innate immune responses. *Ann N Y Acad Sci* 2013; Vol 1283. Pag 67-74.
- 23) Olszyna D.P., Verbon A, Pribble J.P., et al. Effect of IC14, an anti-CD14 antibody, on plasma and cell-associated chemokines during human endotoxemia. *Eur Cytokine Netw* 2003; Vol 14. Pag 158-62.
- 24) Manco M., Putignani L., Bottazzo G.F. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk. *Endocr Rev* 2010; Vol 31. Pag 817-844.
- 25) Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; Vol 56. Pag 1761-1772.
- 26) Tsukumo D.M., Carvalho-Filho M.A., Carvalheira J.B., et al. Loss-of-function mutation in Toll-like receptor 4 prevents diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; Vol 56. Pag 1986-1998.
- 27) Michelsen K.S., Wong M.H., Shah P.K., et al. Lack of Toll-like receptor 4 or myeloid differentiation factor 88 reduces atherosclerosis and alters plaque phenotype in mice deficient in apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; Vol 101. Pag 10679-84.
- 28) Jorgensen V.L., Nielsen S.L., Espersen K., Perner A. Increased colorectal permeability in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2006; Vol 32. Pag 1790-1796.
- 29) Klaus DA, Motal MC, Burger-Klepp U, et al. Increased plasma zonulin in patients with sepsis. *Biochem Med* 2013; Vol 23. Pag 107-111.
- 30) Queipo-Ortuño M.I., Boto-Ordóñez M., Murri M., et al. Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers. *Am J Clin Nutr* 2012; Vol 95. Pag 1323-1334.
- 31) Lau L.H.S., Wong S.H. Microbiota, obesity and NAFLD. *Adv Exp Med Biol.* 2018; Vol 1061. Pag. 111-125.
- 32) Bressa C., Bailen-Andrino M., Perez-Santiago J., Gonzalez-Soltero R., Perez M, et al. Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. *PLoS One.* 2017; Vol 12.
- 33) Crovesy L., Ostrowski M., Ferreira D., Rosado E.L., Soares-Mota M. Effect of *Lactobacillus* on body weight and body fat in over weight subjects: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *Int J Obes* 2017; Vol 41. Pag 1607-1614.
- 34) Hadi A., Alizadeh K., Hajianfar H., Mohammadi H., Miraghajani M. Efficacy of synbiotic supplementation in obesity treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2018; Vol 1. Pag 1-13.

- 35) Ottman N., Smidt H., De Vos W.M. and Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do?. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2012; Vol 2. Pag 104.
- 36) Biocodex. Microbiota institue. [internet]. Accedido en abril 2020. Disponible en: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/es/intestinal>