



---

# Universidad de Valladolid

Trabajo de Fin de Grado  
Facultad de Medicina

---

## **OBESIDAD Y MICROBIOTA INTESTINAL**

---

Curso 2018-2019

Grado en Nutrición Humana y Dietética

**Autor:** Sonia Concellón Herrero

**Tutor:** Raquel Muñoz Martínez

## RESUMEN

La obesidad se asocia a un estado inflamatorio de bajo grado, producido por una disfunción del tejido adiposo y un cambio en las respuestas inmunitarias de los macrófagos residentes en este tejido. Este estado inflamatorio trae consigo alteraciones en el metabolismo energético. La microbiota intestinal actúa tanto sobre el metabolismo energético, como sobre el sistema inmunitario del huésped, gracias a la producción de los ácidos grasos de cadena corta. Es por ello, por lo que cambios en la composición y funcionamiento de la microbiota intestinal (disbiosis), pueden llevar a un aumento en el aprovechamiento energético de los alimentos y a respuestas inflamatorias. Así una microbiota alterada puede ser considerada como un factor más en el desarrollo o perpetuación de la obesidad; y su modulación con el empleo de probióticos podría ser una estrategia preventiva o de tratamiento para mejorar las comorbilidades asociadas a la obesidad.

Palabras clave: Obesidad, Microbiota, Probióticos, Disbiosis, Ácidos grasos de cadena corta, Metabolismo energético.

### Listado de abreviaturas (por orden alfabético)

<b>AGCC:</b> Ácidos grasos de cadena corta	<b>IL-6:</b> Interleucina-6
<b>AGL:</b> Ácidos grasos libres	<b>IMC:</b> Índice de Masa Corporal
<b>AGS:</b> Ácidos grasos saturados	<b>LPL:</b> Enzima lipoprotina lipasa
<b>BAT:</b> Tejido adiposo marrón	<b>LPS:</b> Lipopolisacárido
<b>DC:</b> Células dendríticas	<b>slgA:</b> Inmunoglobulina A secretora
<b>DM:</b> Diabetes Mellitus	<b>TG:</b> Triglicéridos
<b>FOS:</b> Fructooligosacáridos	<b>TGF- <math>\beta</math>:</b> factor de crecimiento transformante $\beta$
<b>FXR:</b> Receptor nuclear Farnesoide X	<b>TGR:</b> Receptor de membrana plasmática unido a proteína G
<b>GALT:</b> Tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal	<b>TLR:</b> Receptor tipo Toll
<b>GLP-1:</b> Péptido similar al glucagón 1	<b>TNF- <math>\alpha</math>:</b> Factor de necrosis tumoral- $\alpha$
<b>GOS:</b> Galactooligosacáridos	<b>Treg:</b> Linfocitos T reguladores
<b>GPR:</b> Receptor acoplado a proteína G	<b>SNC:</b> Sistema Nervioso Central
<b>HCO:</b> Hidratos de carbono	<b>WAT:</b> Tejido adiposo blanco

# ÍNDICE

<b>Justificación y objetivos</b> .....	3
<b>Contexto y diseño metodológico</b> .....	4
<b>Desarrollo</b> .....	7
1. <u>El problema de la obesidad</u> .....	7
1.1. Factores que intervienen en el desarrollo de la obesidad.....	8
- <i>Factores genéticos</i> .....	8
- <i>Factores ambientales</i> .....	9
- <i>Cambios en la composición de la microbiota intestinal</i> .....	10
1.2. Alteraciones metabólicas en la obesidad.....	10
- <i>Disfunción del tejido adiposo debido a la obesidad</i> .....	13
2. <u>La microbiota intestinal</u> .....	15
2.1. Adquisición y evolución de la microbiota a lo largo de la vida.....	18
2.2. Relación de la microbiota intestinal y el sistema inmune: salud y enfermedad.....	21
2.3. Funciones metabólicas y nutricionales de la microbiota intestinal.....	26
- <i>Fermentación de hidratos de carbono</i> .....	27
- <i>Fermentación de proteínas</i> .....	29
- <i>Fermentación de ácidos biliares</i> .....	30
3. <u>Cambios en la composición y funcionamiento de la microbiota intestinal</u> .....	30
3.1. Disbiosis intestinal: causas y consecuencias.....	31
3.2. Pérdida de la homeostasis intestinal y endotoxemia metabólica.....	32
4. <u>Tratamiento dietético en la modulación de la microbiota intestinal</u> .....	34
4.1. Uso de prebióticos.....	34
4.2. Uso de probióticos.....	35
<b>Conclusiones</b> .....	39
<b>Bibliografía</b> .....	42

## **JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

Hay un alarmante aumento de la obesidad tanto en población adulta como entre los más jóvenes en todos los países, pero especialmente ha habido un gran aumento, sobre todo en los últimos años, en los países de las zonas mediterráneas (donde se incluye a España), que se sitúan con las tasas más elevadas de toda Europa (1). Según la Encuesta Nacional de Salud del año 2017 en población adulta (mayores de 18 años), un 62,5% de los hombres y un 46,7% de las mujeres presentaban sobrepeso u obesidad. Además, se ha producido un cambio en el patrón alimentario, con el abandono de las dietas basadas en cereales integrales, verduras y frutas, a favor de dietas ricas en grasas saturadas, azúcares sencillos y altas en proteínas. Que no han hecho más que incrementar el peso corporal de la población.

En los últimos años se ha habido un gran avance en el conocimiento de la microbiota humana. En concreto, se ha visto como la microbiota intestinal es importante para mantener un adecuado estado de salud, ya que interacciona y produce cambios en multitud de tejidos y sistemas corporales. Actúa en la maduración del sistema inmunitario, como en la regulación de sus respuestas, y en la regulación del metabolismo energético. Así una alteración en la composición y funcionamiento normal de la microbiota intestinal puede conllevar a la aparición de enfermedades, que están relacionadas con el desarrollo y la perpetuación de la obesidad.

Conocer todos los factores que llevan a la obesidad permitirá el desarrollo de estrategias preventivas para disminuir su incidencia, y de tratamientos eficaces para combatirla. Y aquí la modulación de la composición de la microbiota intestinal se plantea como un tratamiento prometedor para combatir el desarrollo de la obesidad y de sus enfermedades asociadas.

Los puntos tratados en este trabajo (obesidad, dieta y metabolismo energético) han sido estudiados ampliamente a lo largo de la carrera de Nutrición Humana y Dietética, ya que son competencias imprescindibles que se deben conocer para el desarrollo adecuado de la profesión de Dietista-Nutricionista. Pero la realización del trabajo me ha permitido adquirir conocimientos nuevos sobre la importancia de la microbiota intestinal, y sobre su interacción con el sistema inmunitario, el cual se va desarrollando conjuntamente con la microbiota. Además, pese a no haber sido desarrollado en el trabajo, he descubierto como también la microbiota intestinal está relacionada con el sistema nervioso central, y puede llegar a regular alguna de sus acciones. Todo esto no es un tema cerrado, sino

que actualmente se están realizando más estudios para determinar verdaderamente la influencia que tiene la microbiota intestinal en el organismo.

Por todo ello **los objetivos planteados** en el presente trabajo han sido:

- Conocer algunos de los cambios que se producen en el tejido adiposo durante la obesidad, a nivel del adipocito y de las sustancias secretadas por las células inmunitarias asociadas (macrófagos).
- Conocer algunas de las funciones de la microbiota intestinal sobre la regulación del metabolismo energético y sobre la regulación del sistema inmunitario asociado al intestino, en respuesta a la bioproducción de ciertos metabolitos.
- Conocer algunos aspectos del tratamiento dietético, principalmente con el empleo de probióticos, en la modulación de la composición y funcionamiento de la microbiota intestinal, para mejorar algunos de los factores que están asociados con la obesidad.

## **CONTEXTO Y DISEÑO METODOLÓGICO**

El presente trabajo se trata de una revisión bibliográfica sobre microbiota intestinal. Dentro del amplio tema de la microbiota intestinal, nos hemos centrado en su relación con la obesidad. Para ello se ha investigado sobre las causas de la obesidad, relacionándolo con los cambios que se producen en el tejido adiposo, y en cómo la microbiota intestinal interviene en la regulación del metabolismo energético y en el sistema inmunitario.

Se han seleccionado tanto artículos de revisión, como experimentales y de metaanálisis. También se han utilizado libros y se han consultado páginas web para obtener algunos datos sobre prevalencia de obesidad y definiciones. Las fuentes utilizadas para la búsqueda de los artículos han sido:

- **PubMed:** ha sido la fuente más utilizada para la obtención de los artículos de este trabajo. Para centrar la búsqueda se han utilizado diferentes palabras clave en inglés, ya que partiendo de "Gut microbiota" se obtenían 24102 resultados. Algunas de ellas han sido "Adipose tissue dysfunction and Gut microbiota", "Adipose tissue dysfunction in obesity", "Gut microbiota and Obesity", "immune system and Gut microbiota", "Mucosal immune system and Gut microbiota", "Acquisition of Gut microbiota", "Gut microbiota modulation with probiotics", "Gut microbiota modulation with prebiotics". Una vez encontrados los artículos, se han utilizado los filtros de tipo de artículo y año de publicación para acotar los resultados.

- **Google Académico:** donde se han utilizado también distintas palabras clave tanto en inglés, como en español para centrar y definir la búsqueda, como “Gut microbiota”, “Funciones de la microbiota intestinal”, “Gut microbiota Disbiosis”, “Microbiota intestinal y sistema inmune”, “Microbiota intestinal y obesidad”.
- **Recursos UVa:** para la búsqueda de libros electrónicos, utilizando Wiley Online Library Books y Springer Link Books y como palabra clave “Gut microbiota”. Los libros han sido seleccionados en función de la fecha de la última revisión, para obtener los resultados más actuales.
- **Páginas web:**
  - o Fundación española de la Nutrición (FEN), de donde se ha obtenido el libro Blando de la nutrición en España (2013)
  - o Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN), para obtener la información sobre el estudio ALADINO (2015)
- **Libros obtenidos de la Facultad de Medicina, UVa,** relacionados con bioquímica y dietética, para tratar generalidades.

La mayoría de los artículos seleccionados fueron publicados entre 2010-2019, aunque algunos son más antiguos, pero fueron escogidos por su especial relevancia. También se han seleccionado artículos citados en otros trabajos, cuando se quería ampliar la información sobre algún punto que se trataba y resultaba de interés para el presente trabajo.

A continuación, se presenta una tabla en la que indica la categoría temática y la posición que ocupan las revistas, a nuestro parecer, más importantes utilizadas para el desarrollo de este trabajo, junto con su factor de impacto. El “*impact factor*” de una publicación científica permite medir el alcance y la mayor o menor importancia de la misma. La información se ha obtenido de la página web “*Web of Science*”.

\*Se utilizaron además artículos de revistas que están presentes en la categoría general *Multidisciplinary Sciences*, estas son:

- *Nature* (factor de impacto de 41.577), puesto 1º en la categoría
- *Science* (factor de impacto de 41.058), puesto 2º en la categoría

Revistas utilizadas	Impact Factor		Cell biology	Endocrinology and metabolism	Food science and technology	Inmunology	Microbiology	Nutrition and dietetic
		Nº revista/categoría	190	142	133	155	126	83
<i>Am J Physiol Endocrinol Metab</i>	4.018	Puesto en la categoría		35				
<i>Ann Nutr Metab</i>	3.051			70				36
<i>Benef Microbes</i>	2.310						76	53
<i>Cell</i>	31.398		3					
<i>Cell Mol Life Sci</i>	6.721		33					
<i>Curr Opin Clin Nutr Metab Care</i>	4.534				27			13
<i>Diabetes</i>	7.273				10			
<i>Endocrinol Nutr</i>	1.268				127			67
<i>Eur J Nutrition</i>	4.423							14
<i>Food Funct</i>	3.289					20		
<i>Front Endocrinol</i>	3.519				52			
<i>Front Immunol</i>	5.511						30	
<i>Front Microbiol</i>	4.019							32
<i>Immunol Lett</i>	2.436						104	
<i>J Cell Biol</i>	8.784		24					
<i>Mol Nutr Metab</i>	5.151					5		
<i>Mucosal Immunol</i>	7.360						18	
<i>Nat Med</i>	32.621		2					
<i>Nat Rev Immunol</i>	41.982						1	
<i>Nutrients</i>	4.196							18
<i>Nutr Hosp</i>	0.845							70
<i>Nutr Rev</i>	5.788							6
<i>Obes Rev</i>	8.483				8			
<i>Trends Endocrinol Metab</i>	3.063				19			
<i>Trends Microbiol</i>	11.776						6	

## **DESARROLLO**

### **1. EL PROBLEMA DE LA OBESIDAD**

La obesidad es una enfermedad inflamatoria crónica de bajo grado producida por una acumulación excesiva de masa grasa <sup>1,2</sup>. Este exceso de masa grasa se produce por un desequilibrio prolongado entre la ingesta calórica y el gasto energético, que da como resultado un exceso de energía que será almacenada en forma de triglicéridos en el tejido adiposo <sup>3</sup>. La obesidad es determinada en la población adulta gracias al Índice de Masa Corporal (IMC), considerando obesidad a un valor igual o superior a 30Kg/m<sup>2</sup> <sup>1</sup>.

Como consecuencia del exceso de masa grasa y del aumento de la secreción de sustancias proinflamatorias, que generan un estado sistémico de inflamación de bajo grado, la obesidad tiene asociados múltiples trastornos y enfermedades crónicas que podrían resumirse en el denominado síndrome metabólico <sup>4</sup>. Existen diferentes guías que tratan de definirlo y que han consensuado los criterios para su mejor diagnóstico, las más utilizadas en la actualidad son las de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y el Panel III de Tratamiento para Adultos del Programa Educativo Nacional sobre el Colesterol de los EEUU (NCEP ATP III). Así podríamos definir el Síndrome Metabólico, como una entidad clínica heterogénea donde aparecen desórdenes metabólicos y vasculares, que son factores de riesgo principales para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. La fisiopatología de la obesidad radica en la resistencia a la insulina, que a su vez es producto del exceso de masa grasa y de la disfunción del tejido adiposo. Como consecuencia se producen alteraciones en el metabolismo de principios inmediatos, tales como glúcidos y lípidos. Así, se produce una alteración en la glucemia, y una mayor secreción de insulina, para tratar de compensar esta resistencia y mantener la glucemia en parámetros normales. Este hecho prolongado en el tiempo genera micro y macroangiopatías que dan como resultado un aumento de la presión arterial y un mayor riesgo de padecer Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Además, se producen alteraciones del metabolismo lipídico, que conducen a dislipemias y exceso de ácidos grasos libres, generando un estado proinflamatorio y protrombótico que deriva en el aumento de la tensión arterial y en la aparición de arterosclerosis; además de contribuir a la resistencia a la insulina. Todo esto trae como resultado un incremento de 5 veces en la prevalencia de DM2, y de 2-3 veces en la enfermedad cardiovascular <sup>5,6</sup>.

Es por ello, que la obesidad se asocia a una mayor tasa de mortalidad debido a las comorbilidades que tiene asociadas. Además de las mencionadas, otras como, síndrome de la apnea obstructiva del sueño, enfermedades digestivas producto de la

alteración y disfunción del tejido adiposo, enfermedades osteomusculares debido al elevado peso, o el aumento del riesgo de cáncer <sup>5</sup>. Además de trastornos psicológicos y de imagen corporal, no menos importantes, que pueden afectar a las relaciones con otras personas <sup>1</sup>.

### **1.1. Factores que intervienen en el desarrollo de la obesidad**

La obesidad es un trastorno muy heterogéneo en su origen, en el que están implicados múltiples y complejos factores. No es solo el resultado de un desequilibrio entre ingesta y gasto, sino de un conjunto de interacciones entre factores individuales o genéticos y factores ambientales <sup>1</sup>. En cuanto a los factores genéticos, estos presentan mayor peso e importancia en el desarrollo de la obesidad a edades tempranas, y se caracterizan por desarrollar obesidades extremas; mientras que los factores ambientales son claves en el desarrollo de la obesidad del adulto <sup>3</sup>.

#### **▪ Factores genéticos**

Entre el 20-70% de las causas de obesidad se pueden explicar por algún factor genético. Pero atribuir la obesidad únicamente a estos factores es un error, ya que en la mayoría de los casos deben confluír tanto factores genéticos como ambientales para finalmente acabar desarrollando obesidad <sup>3</sup>.

Algunas investigaciones sugieren que el desarrollo de la obesidad podría tener su origen durante el periodo fetal, en el denominado "Programming" o programación metabólica, que no es más que una respuesta adaptativa a las influencias nutricionales externas en periodos claves del desarrollo (periodo fetal y lactancia), que dan lugar a una serie de cambios metabólicos que persistirán a lo largo de toda la vida <sup>4,7</sup>. Una obesidad materna durante el embarazo propicia un ambiente proinflamatorio mayor que el que se produciría en madres sanas, generando una mayor resistencia a la insulina y un aumento de la movilización de lípidos, por lo que cuando se produzca el desarrollo del tejido graso del feto (ocurre sobre todo alrededor del segundo trimestre de gestación) este podría captar más cantidad de grasa. Como consecuencia el niño puede presentar un peso elevado para la edad gestacional y este sí es un factor de riesgo para el desarrollo de alteraciones metabólicas, tales como obesidad y DM2 <sup>7</sup>.

También se han identificado genes que influyen tanto en la cantidad de grasa corporal y su distribución, como en la regulación hipotalámica de la ingesta, mediante el hambre-saciedad. Así uno de los genes más implicados y estudiados es el *gen ob*, de la leptina<sup>3</sup>.

- **Factores ambientales**

Los factores ambientales y el estilo de vida actual generan cambios socioculturales que repercuten tanto en el patrón alimentario, como en el número de horas que se dedica a la actividad física. Estos cambios han repercutido y afectado en mayor medida a las personas más jóvenes. Así el estudio ALADINO, (Estudio de Vigilancia de Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo infantil y Obesidad), llevado a cabo por la Agencia Española de Consumo, Seguridad alimentaria y Nutrición (AECOSAN), estimó en 2015 que más del 40% de los niños en edad escolar y adolescentes presentaban sobrepeso u obesidad <sup>8</sup>. Es importante conocer que esta obesidad tiende a perpetuarse en el adulto, y aunque las comorbilidades son menores, en la edad adulta tendrán mayor riesgo de padecer las patologías y los problemas asociados de la obesidad <sup>1</sup>.

Se ha producido un cambio en el patrón alimentario, con un abandono progresivo de la Dieta Mediterránea y una pérdida de las habilidades culinarias. Junto a esto, se han sucedido cambios y mejoras tecnológicas en la industria alimentaria, que traen consigo accesibilidad casi ilimitada y disponibilidad durante todo el año de los alimentos. En consecuencia, se ha incrementado el consumo de carnes y productos cárnicos, en contraposición con una disminución del consumo de cereales, frutas y verduras. Además, ha aumentado el consumo de productos de alta densidad calórica, ricos en grasas y azúcares, que presentan gran palatabilidad y que se ofertan a precios muy económicos y fáciles de consumir, ya que la mayoría de ellos están listos para su consumo. Esto trae consigo un cambio en la composición nutricional, con un aumento del perfil calórico de las comidas; del perfil lipídico, con aumento del consumo de ácidos grasos saturados (AGS); y de azúcares libres. Y hay una relación causal entre dietas ricas en grasa y calorías y el desarrollo de la obesidad; además de que este mayor consumo de grasas y azúcares simples otorga menor saciedad y por tanto un consumo excesivo y pasivo de este tipo de alimentos <sup>1,3,4</sup>.

Unido a esto, ha habido una reducción de la actividad física a causa de la mecanización de actividades laborales, que propicia en numerosas ocasiones estar largas horas sentado. Además, los medios de transporte y un estilo de vida urbano donde predominan actividades de ocio sedentarias (televisión, videojuegos, cine...) ha influido en la disminución de la práctica de ejercicio físico y por tanto en el aumento del sedentarismo <sup>1,3</sup>. En consecuencia, el aumento de la ingesta calórica junto con la disminución de actividad física origina aumento del peso a expensas del aumento de masa grasa corporal.

Finalmente, el modelo económico actual compite con la creación de estrategias preventivas, así como de políticas claras y adecuadas para la promoción de hábitos de vida saludables que consigan frenar esta actual epidemia de obesidad <sup>1</sup>.

- ***Cambios en la composición de la microbiota intestinal***

Entre otros factores, que se tratarán a lo largo de la presente memoria, el consumo de productos de alta densidad energética, ricos en grasa y azúcares, junto con la disminución del consumo de vegetales, también conlleva un cambio en la composición de la microbiota intestinal, denominada disbiosis, que tendrá repercusiones en el metabolismo energético, por lo que podrá ser un factor de riesgo más para el desarrollo de la obesidad o para su perpetuación <sup>9</sup>.

## **1.2. Alteraciones metabólicas en la obesidad**

El desequilibrio entre la ingesta y el gasto contribuye en gran medida al desarrollo de la obesidad, pese a que hay multitud de otros factores asociados. El equilibrio entre la ingesta y el gasto, y por tanto el control del peso, está regulado por numerosos sistemas y señales, donde el eje principal es el sistema nervioso central (SNC) que es capaz de determinar el estado metabólico del organismo mediante las señales que le llegan de los tejidos periféricos, fundamentalmente del sistema digestivo, sistema endocrino y tejido adiposo, al estimular o inhibir neuronas anorexigénicas u orexigénicas <sup>3,4,10</sup>. Así al estimular las neuronas anorexigénicas se produce la liberación de sustancias que inhiben el apetito, y al estimular neuronas orexigénicas se produce lo contrario, se liberan sustancias que estimulan el apetito, como el neuropeptido Y <sup>10</sup>:

- **El sistema digestivo** libera péptidos gastrointestinales, la mayoría de ellos presentan una acción anorexigénica al producirse su liberación tras la ingesta y por tanto aumentan su concentración en sangre durante las horas siguientes a la comida. Son el péptido liberador de gastrina, la colecistocinina y el péptido PYY, que se producen en las células endocrinas del epitelio intestinal y colónico y actúan a nivel del núcleo arqueado del hipotálamo inhibiendo neuronas orexigénicas. Además, algunos péptidos liberados por el sistema digestivo son capaces de estimular la secreción de insulina, hormona anorexigénica, ya que presentan receptores en las células beta pancreáticas, como el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) o el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP). Ambos se denominan incretinas y son segregados por células intestinales, células K y células L respectivamente <sup>11</sup>. La microbiota intestinal sana actúa estimulando la liberación de estos péptidos, sobre todo de las incretinas, gracias a la liberación de sustancias

que interaccionan con determinados receptores de las células L intestinales que estimulan su secreción, y por tanto puede ayudar a mejorar la homeostasis de la glucosa <sup>11,12</sup>. En cuanto a péptidos con acción orexigénica, encontramos la grelina, que aumenta justo antes de las comidas para disminuir su concentración plasmática tras la ingesta. Esta, es liberada por células que recubren el epitelio del estómago y actúa en hipófisis e hipotálamo donde se une a receptores acoplados a proteínas G<sup>10</sup>. Se ha visto como en situaciones de ayuno esta hormona aumenta su concentración significativamente en plasma <sup>3,10</sup>. Además, las señales percibidas del exterior, fundamentalmente por los órganos de los sentidos, tienen repercusión también en el control de la ingesta <sup>4</sup>.

- **El sistema endocrino** libera hormonas tiroideas y hormonas del crecimiento que aumentan el gasto energético y por tanto estimulan la ingesta. También entran en juego las hormonas sexuales que fundamentalmente determinan el tipo de composición corporal. Estas son la testosterona y los estrógenos <sup>4</sup>.
- **El tejido adiposo** está formado por los adipocitos, además de otros tipos celulares asociados, macrófagos, fibroblastos, preadipocitos, o células endoteliales, entre otras <sup>13</sup>; pudiendo diferenciar 3 tipos: tejido adiposo blanco (WAT) cuya principal función es la de almacén de triglicéridos (TG), además de una función endocrina; tejido adiposo marrón (BAT) que almacena lípidos, aunque en menor medida y libera energía en forma de calor, lo que es conocido como efecto termogénico; y tejido beige, con funciones similares al BAT <sup>4</sup>. El WAT es un auténtico órgano endocrino con la capacidad de interaccionar con otros órganos y tejidos, como son el SNC, el sistema muscular o el sistema inmune, entre otros <sup>2,13</sup>. Esto se debe a que secreta multitud de hormonas, citocinas, factores de crecimiento y factores vasoactivos, que en conjunto se denominan adipocinas. Estas adipocinas pueden actuar tanto localmente, como sistémicamente al enviar información sobre las reservas energéticas, y por tanto influir en la regulación de la ingesta, del metabolismo energético, en procesos inflamatorios, o en la coagulación. Entre las hormonas secretadas destacan, la leptina que inhibe el apetito, aumentando la sensación de saciedad gracias a la estimulación a nivel hipotalámico de neuronas anorexigénicas; y la adiponectina con funciones antiinflamatorias y de sensibilización a la acción de la insulina <sup>10</sup>. En cuanto a las citocinas, presentan funciones principalmente inflamatorias, como son el factor de necrosis tumoral-  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ) o la interleucina-6 (IL-6) <sup>14</sup>.

La ingesta calórica va a permitir la obtención de energía procedente de los alimentos para el correcto funcionamiento del organismo. Esta energía es obtenida a través del

metabolismo energético, que no es más que el conjunto de reacciones de oxidorreducción de los principios inmediatos (hidratos de carbono, proteínas y grasa) para obtener energía en forma de ATP <sup>1,4</sup>. La microbiota intestinal produce un aumento de la ingesta calórica ya que, debido a la fermentación de los productos que no han podido ser degradados por las enzimas digestivas e intestinales, produce un aprovechamiento de la energía de los alimentos <sup>11,12</sup>, tal como se estudiará en el apartado 2.3.

En cuanto al gasto energético, es la energía que el organismo consume para llevar acabo correctamente las funciones celulares, además de para mantener una adecuada temperatura corporal y la realización de la actividad física diaria <sup>1</sup>. Este gasto, a su vez está formado por 3 componentes: el metabolismo basal, que representa entre un 60-75% total del gasto energético, es la energía requerida en reposo para mantener las funciones vitales (respiración, frecuencia cardiaca...); el efecto termogénico, que no es más del 10% del total, y consiste en la energía requerida para la correcta asimilación de los alimentos (digestión, absorción, transporte, almacenamiento); y la actividad física, que es el componente sobre el que más se va a poder intervenir para conseguir aumentar el gasto energético total del día, y por tanto es el componente más variable del gasto energético <sup>1,3</sup>.

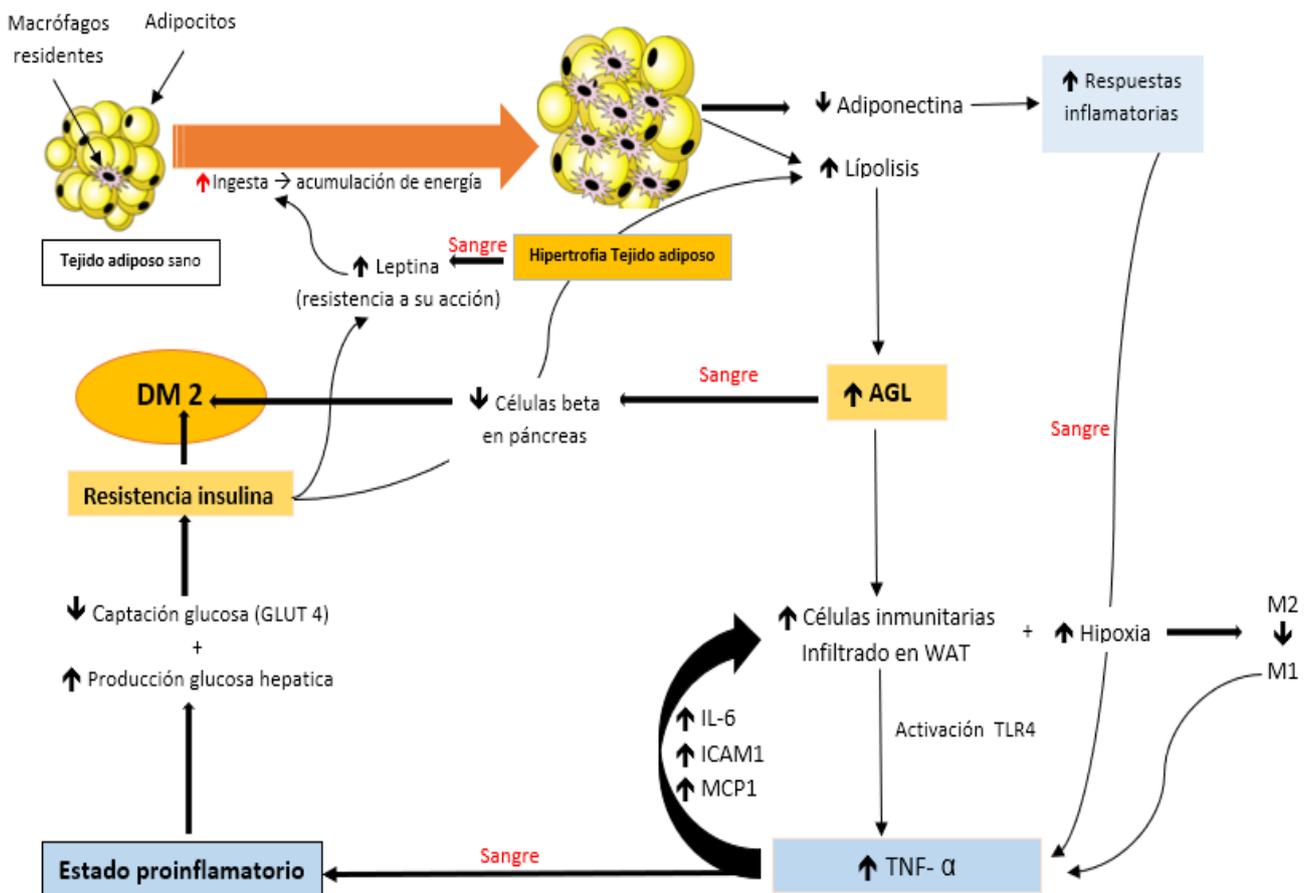
El principal sustrato que el organismo utiliza para la obtención de energía son los hidratos de carbono (HCO). En una situación de exceso de energía, estos HCO pasarán a ser transformados en grasa y con un déficit energético o ausencia de HCO, la grasa será utilizada para obtener energía. Así es como funciona el tejido adiposo, almacenando el exceso de energía en forma de grasa, o liberando ácidos grasos para obtener energía mediante la lipólisis en situaciones de déficit energético <sup>4,15</sup>. Tras la ingesta los TG, contenidos en los quilomicrones, son liberados a la circulación sanguínea y sufren una hidrólisis por la enzima lipoproteína lipasa (LPL) del endotelio, formándose así ácidos grasos libres (AGL) que entran al adipocito para ser almacenados y volver a ser transformados en TG. Cuando se necesita obtener energía de los TG la enzima adipo-triglicérido-lipasa actúa hidrolizándolos, lo que permite la salida de AGL al torrente circulatorio. Esta entrada y salida de AGL es controlado por la acción de la insulina, ya que activa la LPL e inhibe la adipo-triglicérido-lipasa <sup>13</sup>. La microbiota intestinal, y tal como se explicará en el apartado 2.3, actúa estimulando la lipogénesis ya que interviene en la liberación de insulina <sup>16</sup>.

- ***Disfunción del tejido adiposo debido a la obesidad***

La obesidad se asocia con un cambio del tejido adiposo WAT, aumenta de tamaño, cambia su distribución y composición celular y finalmente se ve afectada su función. Se produce una hipertrofia, es decir un aumento del volumen de los adipocitos. También se puede producir una hiperplasia que consiste en el aumento del número de adipocitos, que tienen menor capacidad de almacenamiento de grasa. En el caso de obesidades extremas o muy prolongadas en el tiempo, ambos procesos se producirían por lo que aumentaría el número de adipocitos y además estos se hipertrofiarían <sup>12,14</sup>. Por tanto, como respuesta a la sobrenutrición, el tejido adiposo se expande (hipertrofia e hiperplasia) para acumular la energía y la grasa en exceso y así prevenir la acumulación de lípidos ectópicos y la lipotoxicidad en otros órganos y tejidos <sup>2,13,15</sup>.

La expansión del tejido adiposo conduce a una disfunción del tejido. El tejido tiene una incapacidad de almacenar lípidos, lo que origina un aumento de la lipólisis en los adipocitos, aumentando la cantidad de AGL y su liberación. Los AGL se van a unir a células inmunitarias, presentes en el tejido, principalmente macrófagos, por medio del receptor tipo Toll 4 (TLR-4), activándolas. La activación provoca la producción de citocinas proinflamatorias, tales como TNF-  $\alpha$ , por parte de los macrófagos. TNF-  $\alpha$  activa a los adipocitos estimulando la lipólisis y aumentando la expresión de genes para la IL-6, para la proteína quimiotáctica de macrófagos (MCP-1) y para la molécula de adhesión intracelular (ICAM-1). Estas dos últimas proteínas inducen la entrada de macrófagos al tejido adiposo, como consecuencia se genera un estado proinflamatorio que implica a los adipocitos y a los macrófagos. Al estado proinflamatorio hay que añadir la generación de zonas hipóxicas en el tejido, que conducen a un aumento en la muerte celular por apoptosis de los adipocitos <sup>12,13</sup>. En este ambiente, los macrófagos cambian de tipo y pasan de dar fundamentalmente respuestas de reparación de tejido (macrófagos M2, residentes en tejido sano, que producen IL-10) a dar respuestas fundamentalmente proinflamatorias (macrófagos M1, macrófagos activados que producen TNF-  $\alpha$  e IL-6) <sup>12</sup>. Como consecuencia de este estado proinflamatorio se producen cambios en la función secretora del tejido adiposo. Así, aumentan los niveles de adipocinas secretadas al plasma sanguíneo con función inflamatoria como IL-6 y TNF-  $\alpha$ . Disminuye la secreción de adiponectina, con alto poder antiinflamatorio, aumentando las respuestas proinflamatorias. La secreción de leptina aumenta, ya que guarda relación con los depósitos grasos, pero existe una resistencia a su acción debido fundamentalmente a la resistencia que hay a la insulina <sup>2,13</sup> (*Figura 1*).

Los cambios en el metabolismo energético en la obesidad vienen producidos, por tanto, por los altos niveles de moléculas proinflamatorias y AGL en la circulación sistémica que generan una resistencia a la acción de la insulina. Esta resistencia se traduce, en un aumento de la producción de glucosa hepática y una reducción en la capacidad de captación de glucosa en músculos y tejido adiposo a través del transportador de glucosa GLUT-4 (sensible a la insulina). Debido a esta falta de sensibilidad a la insulina, se produce una disminución de su acción inhibidora de la lipólisis, generándose un círculo vicioso que finalmente acaba en una acumulación de grasa ectópica y en un mayor aumento de la resistencia a la acción insulínica <sup>2,12</sup>. Los altos niveles de AGL prolongados en el tiempo inducen una inhibición de la secreción de insulina por las células  $\beta$  pancreáticas, siendo la apoptosis de estas células una posible causa <sup>14</sup>. La necesidad de mayor producción de insulina y la disminución en la capacidad secretora del páncreas genera una intolerancia a los HCO y una alteración de la glucemia, que acabará con el desarrollo de DM2 <sup>13,14</sup> (Figura 1). La disbiosis de la microbiota intestinal perpetúa toda esta cascada de señalización proinflamatoria y de resistencia a la insulina, como se explicará posteriormente.



**Figura 1: Disfunción del tejido adiposo y sus consecuencias.** AGL: ácidos grasos libres, M1: macrófagos tipo 1, M2: macrófagos tipo 2, ICAM1: molécula de adhesión intracelular, MCP1: proteína quimiotáctica de macrófagos. Figura de elaboración propia.

Debido a toda esta disfunción del tejido adiposo, se genera un estrés oxidativo que propicia el aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS). Los ROS interactúan con los AGL y forman aldehídos reactivos que reaccionan con componentes intracelulares (proteínas DNA o ARN y lípidos) alterándolos. Es por ello, por lo que pueden afectar a las mitocondrias generando una disminución del número, y provocando una disfunción mitocondrial que afecta sobre todo al músculo esquelético y cardíaco, hígado y tejido adiposo. Esta disfunción mitocondrial se debe a la incapacidad de las mitocondrias de atender las demandas energéticas del organismo, por fallo en la fosforilación oxidativa y en la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos, lo que disminuye la capacidad de almacenamiento de lípidos en los adipocitos y produce un aumento de AGL. Todo ello genera mayor estrés oxidativo y un círculo vicioso difícil de romper <sup>2,17</sup>.

El conocimiento de todas las alteraciones del metabolismo energético y de las respuestas que se producen en el sistema inmunitario, implicadas tanto en el desarrollo como en la perpetuación de la obesidad, permitirá la elaboración de estrategias preventivas multidisciplinarias y específicas para evitar su aparición y de mejores tratamientos individualizados para revertirla.

## **2. LA MICROBIOTA INTESTINAL**

El término microbiota hace referencia al conjunto de comunidades microbianas que viven en nuestro organismo, en una relación de simbiosis tanto comensal como de mutualismo. Encontramos comunidades microbianas en todas las superficies del cuerpo expuestas al medio externo; tales como la piel y las mucosas de la cavidad oral, de las vías respiratorias y de los tractos genito-urinario y gastrointestinal. El término microbioma, se refiere al conjunto de comunidades microbianas, sus genes y productos metabólicos, en un determinado ambiente del organismo <sup>18,19</sup>. Los científicos estiman que cerca de 100 billones de microorganismos colonizan nuestro organismo y en torno al 70% de ellos se encuentran en el tracto gastrointestinal, siendo fundamentalmente bacterias <sup>18,20</sup>.

La relación entre el hombre y sus comunidades microbianas representan un largo proceso de coevolución y adaptación dinámica entre ambos. Se trata de una relación de mutuo beneficio; así, por ejemplo, se ha conseguido que la capacidad enzimática y metabólica de ambos se complementen entre sí <sup>21,22,23</sup>. El conocimiento de cómo están estructuradas las distintas comunidades microbianas, la interrelación entre ellas y el huésped es esencial para comprender su implicación en nuestra salud. Así, condiciones en las que se producen alteraciones en la composición de los simbiontes intestinales

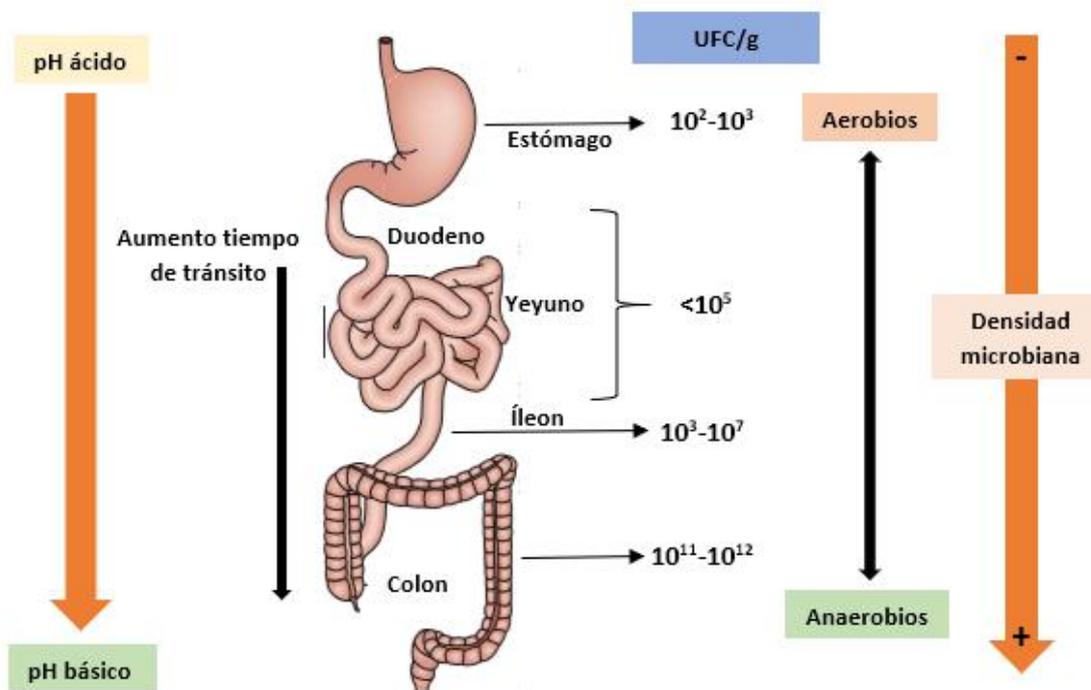
junto con la colonización por patógenos (disbiosis de la microbiota intestinal), pueden llevar a la aparición de diferentes patologías relacionadas fundamentalmente con alteraciones metabólicas y con respuestas no adecuadas del sistema inmunitario <sup>26,34</sup>. El estudio de las comunidades microbianas humanas se lleva a cabo utilizando muestras de DNA (DNA total y/o DNA que codifica para el RNA ribosómico 16S) aisladas a partir de mucosa y heces <sup>19</sup>. En los últimos años ha habido un gran avance gracias al desarrollo y abaratamiento de las técnicas de secuenciación de alto rendimiento <sup>24</sup>.

El microbioma humano más analizado, y en el que vamos a centrar nuestro trabajo, es el correspondiente al intestino. Estudios del microbioma intestinal en adultos sanos han determinado la presencia de dos filotipos predominantes de bacterias: Firmicutes y Bacteroidetes, y en menor medida Actinobacteria <sup>19</sup>. Los géneros principales de bacterias que incluyen el filotipo Firmicutes son *Clostridium* y *Lactobacillus*, el filotipo Bacteroidetes incluye los géneros *Bacteroides* y *Prevotella*; y finalmente *Bifidobacterium* es el género principal perteneciente a Actinobacteria <sup>19,22</sup>. El filotipo es definido como “Un grupo taxonómico caracterizado por el grado de similitud entre secuencias de ADN del gen 16S, y no por las características fenotípicas (funcionalidad de los genes)” <sup>19</sup>. A nivel taxonómico de especie, la microbiota intestinal es más diversa y presenta mayor variabilidad entre personas. En torno a 1000 especies bacterianas distintas colonizan el tracto gastrointestinal, principalmente del tipo anaerobias facultativas <sup>19</sup>.

Estudios filogenéticos y funcionales llevados a cabo por el consorcio europeo MetaHIT (metagenómica del tracto intestinal humano), en el que participó España, han demostrado la existencia de tres enterotipos en el microbioma del intestino de individuos adultos: enterotipo 1 (predominio del género *Bacteroides*), enterotipo 2 (predominio del género *Prevotella*) y enterotipo 3 (predominio del género *Ruminococcus*) <sup>22,25</sup>. Los enterotipos se podrían definir como agrupaciones bacterianas, dominadas por un género, en las que se establecen relaciones de cooperación y de competencia, manteniendo un estado de equilibrio. Los enterotipos muestran diferencias funcionales, funciones que, en cada agrupación, van a permitir usar de manera más eficaz los diferentes nutrientes y combatir patógenos; parecen estar relacionados con características fisiológicas del huésped (tiempo de tránsito intestinal, pH del lumen, etc) y principalmente con el tipo de dieta llevada a largo plazo <sup>23,25</sup>. Así, una dieta rica en grasa de tipo saturado y proteínas animales parece asociarse a una mayor abundancia del enterotipo 1, mientras que dietas ricas en HCO complejos y fibra se asocian al enterotipo 2 <sup>26</sup>.

Debido a que el tracto gastrointestinal presenta diferentes características a lo largo de su recorrido, la densidad y composición microbiana también varía <sup>27,28</sup> (Figura 2). Se pueden encontrar:

- **Tracto gastrointestinal superior** (faringe y esófago), sin gran densidad microbiana debido al paso rápido de alimentos y secreciones.
- **Estómago**, densidad microbiana muy baja por pH ácido. Se encuentran bacterias ácido-resistentes con predominio de anaerobios.
- **Duodeno y yeyuno**, el pH sigue siendo bastante ácido, además de que en duodeno encontramos secreciones antimicrobianas derivadas de la bilis. Por ello se encuentra microorganismos dispersos resistentes a pH ácidos. A medida que se va avanzando por el intestino, se va encontrando una mayor densidad microbiana, por aumento de pH y enlentecimiento del tránsito. En íleon encontramos ya altas proporciones de anaerobios.
- **Colon**, se encuentra la mayor densidad microbiana, en torno a  $10^{11-12}$  UFC/g, fundamentalmente debido a su pH básico, además de que el tiempo de tránsito es mayor que en intestino delgado y los compuestos fermentables son más accesibles a su degradación.



**Figura 2: Densidad microbiana y características del tracto gastrointestinal.**  
 UFC/g: unidades formadoras de colonias por gramo de contenido. Imagen modificada <sup>27</sup>.

Se puede concluir que en el organismo adulto y en condiciones de salud, la microbiota intestinal se mantiene dentro de unos límites de estabilidad, y en constante interacción con las células del huésped, así como con los alimentos, los microorganismos ingeridos

en los alimentos y con posibles patógenos <sup>21</sup>. La microbiota intestinal influye tanto en la estructura como en la funcionalidad intestinal. Es por ello por lo que juega un papel importante en el equilibrio entre la salud y la enfermedad <sup>19,20,22</sup>.

### **2.1. Adquisición y evolución de la microbiota intestinal a lo largo de la vida**

La colonización microbiana parece que empieza ya dentro del útero materno, donde se pueden encontrar microorganismos no patógenos en la placenta y líquido amniótico que pasan al feto en embarazos de mujeres sanas. Esto se ha comprobado debido a que el meconio de los recién nacidos no es estéril <sup>29</sup>.

Los cambios en la microbiota intestinal a lo largo de las etapas de la vida, que se van a comentar a continuación, se muestran en la *Figura 3*.

Después del nacimiento se produce una gran expansión microbiana. Los primeros colonizadores son bacterias anaerobias facultativas, miembros de la familia *Enterobacteriaceae*. En pocos días, el lumen intestinal se vuelve anaerobio como consecuencia del metabolismo de los primeros colonizadores y se desarrollan anaerobios estrictos como los géneros *Bifidobacterium*, (filotipo Actinobacteria), *Bacteroides* (filotipo Bacteroidetes) y *Clostridium* (filotipo Firmicutes). El tipo de parto es relevante en las poblaciones de microorganismos que empiezan a colonizar el inmaduro intestino del recién nacido. Así, si se produce por vía vaginal, la microbiota del recién nacido durante sus primeras semanas es semejante a la microbiota de la piel y la vagina de la madre; conteniendo las familias *Enterococcaceae*, *Streptococcaceae*, *Lactobacillaceae* y *Clostridiaceae*, todas ellas pertenecientes al filotipo Firmicutes y la familia *Bifidobacteriaceae* perteneciente al filotipo Actinobacteria <sup>29</sup>.

Durante los primeros 6 meses de vida el tipo de lactancia será clave para el desarrollo de la microbiota intestinal. La lactancia materna otorga al bebé microorganismo procedentes tanto de la glándula mamaria como de la piel materna <sup>29</sup>. La leche materna tiene un alto porcentaje de oligosacáridos complejos, que la especie humana no puede digerir, lo que estimula el crecimiento de fermentadores del género *Bifidobacterium* (filotipo Actinobacteria) principalmente. La leche materna proporciona alimento al bebe y, además debido a su composición en factores inmunomoduladores e inmunoglobulina A secretora (sIgA), favorece la protección inmune y el correcto desarrollo del sistema inmunitario asociado a la mucosa intestinal del bebe. La sIgA es sintetizada por células plasmáticas (linfocitos B diferenciados para la producción de anticuerpos) de la lámina propia de la glándula mamaria y transportada por las células alveolares a la leche materna. La sIgA endógena se va produciendo lentamente en el lactante a la par que

su sistema inmunitario y puede tardar incluso años en producirse a niveles de los adultos<sup>30</sup>. Por otra parte, la leche materna cuenta con un microbioma cuyo origen todavía no se conoce con exactitud, y que además puede variar en función de la salud materna, y cuyas bacterias pueden pasar al lactante<sup>29,31</sup>. Hacen falta más estudios para determinar cuál es el microbioma “normal” que presenta la leche materna y el impacto de este en la predisposición a determinadas enfermedades futuras del niño<sup>31</sup>.

Con el destete y el comienzo de la alimentación sólida se produce un aumento en la diversidad de microorganismos del tracto gastrointestinal, ya que se empieza a consumir mayor variedad de nutrientes, entre los que se encuentran polisacáridos de las paredes celulares de los vegetales (celulosas, xilanos) que no son digeribles por los humanos, lo que permite el crecimiento de especies bacterianas fermentadoras de carbohidratos complejos pertenecientes al género *Bacteroides* (filotipo Bacteroidetes) y a los géneros *Clostridium* y *Ruminococcus* (filotipo Firmicutes); junto con la disminución progresiva del género *Bifidobacterium* (filotipo Actinobacteria) y la familia *Enterobacteriaceae* debido al menor consumo de leche<sup>22,29</sup>.

Desde los 12 meses a los 3 años, la microbiota intestinal del niño evoluciona desarrollándose una microbiota más semejante a la del adulto, abundante en las familias *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae* pertenecientes al filotipo Firmicutes y las familias *Bacteroidaceae* y *Prevotellaceae* pertenecientes al filotipo Bacteroidetes<sup>29</sup>.

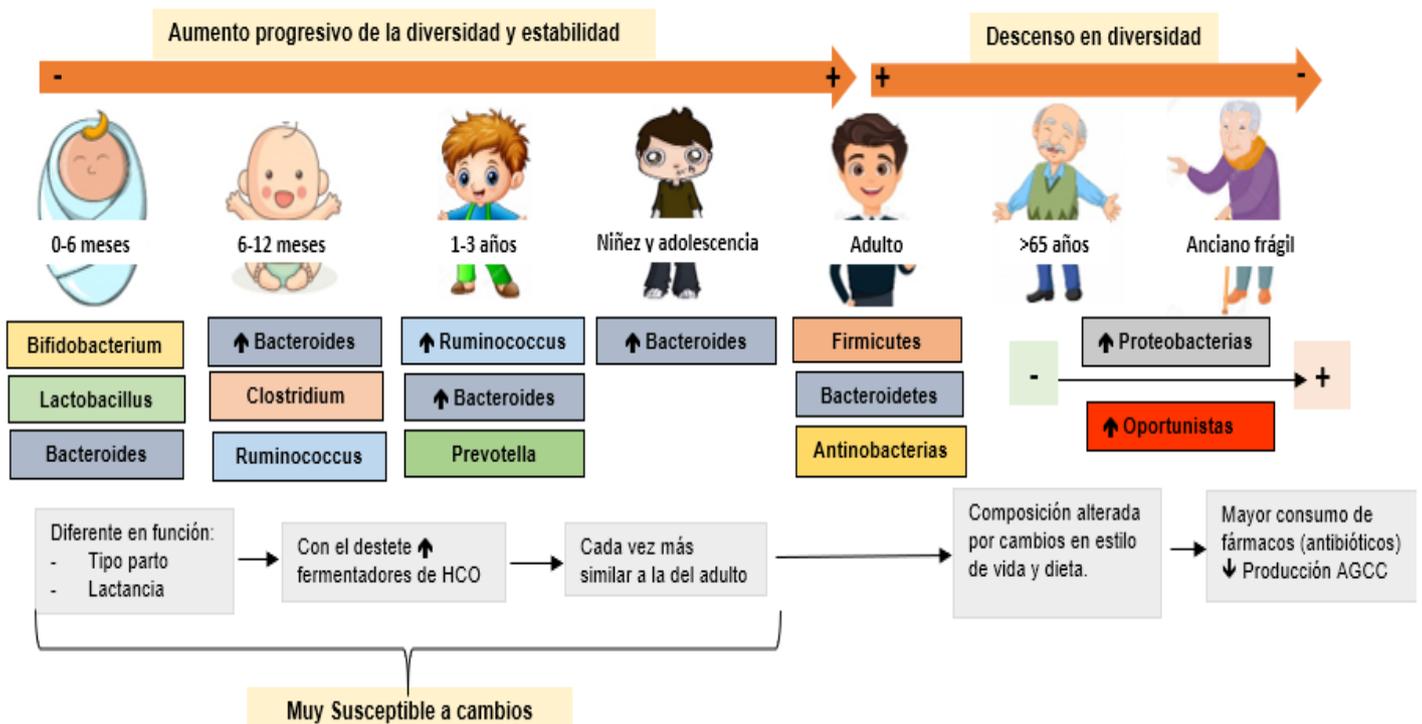
A lo largo de los tres primeros años de vida, la microbiota intestinal es muy inestable, evoluciona adquiriendo una mayor riqueza y diversidad y muestra una gran variabilidad entre individuos. Cabe destacar que es muy susceptible a factores ambientales y va a determinar la composición final de la microbiota en la edad adulta<sup>21,29</sup>. A lo largo de la niñez y adolescencia la microbiota sigue evolucionando; se produce un aumento del género *Bacteroides* (filotipo Bacteroidetes), que va a ser en la edad adulta el género más abundante<sup>22</sup>.

La composición y el establecimiento de la microbiota intestinal va a depender de múltiples factores. Así se ha demostrado que influye el tipo de parto, en los partos por cesárea los recién nacidos presentan menor cantidad de especies de los géneros *Bifidobacterium* y *Bacteroides*, que los nacidos por la vía vaginal, ya que la microbiota se asemeja más a la comunidad bacteriana de la superficie de la piel y es rica en bacterias de los géneros *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, y *Propionibacterium*<sup>21,29</sup>. También influye la prematuridad y la alimentación con lactancia materna o leches de fórmula, ya que la lactancia materna, frente a las leches de fórmula, a parte de todos los beneficios

arriba indicados, favorece el establecimiento, en el intestino del niño, de una microbiota con una composición más uniforme y con abundancia de los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*<sup>18,29</sup>. Otros factores que influyen son la microbiota materna, la localización geográfica, la interacción con otros individuos y animales, y muy especialmente la exposición a fármacos y antibióticos. A lo largo de la infancia y adolescencia, la microbiota intestinal es muy sensible a cambios en los hábitos alimentarios, fisiológicos, metabólicos y hormonales que se van produciendo<sup>18</sup>.

En el adulto, la microbiota es muy diversa, muestra una variabilidad entre individuos menor que la mostrada en las etapas previas y mayor estabilidad, por lo que va a ser más difícil de modificar. Dominan los filotipos Bacteroidetes, Firmicutes y Actinobacteria<sup>18</sup>.

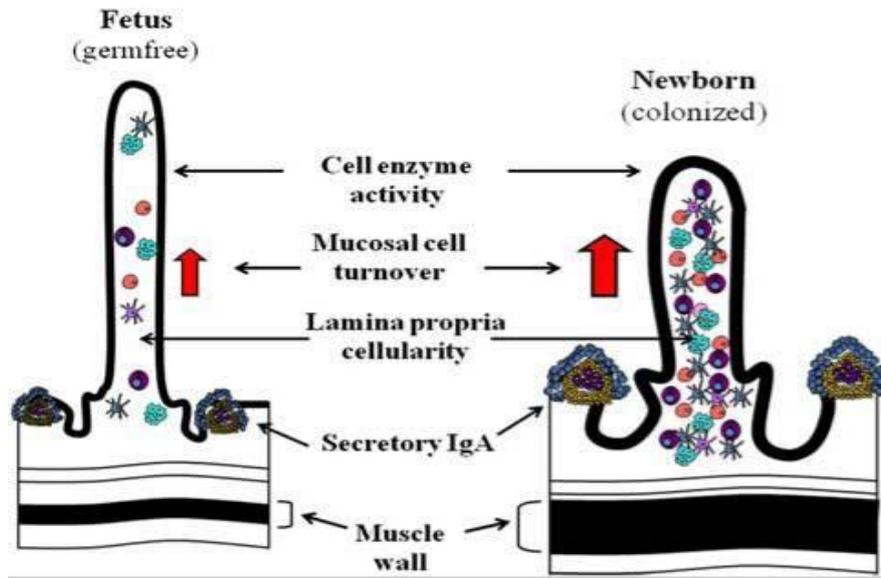
En las personas mayores (>65 años) la diversidad de la microbiota va disminuyendo, pero en ancianos sanos e independientes se mantiene una microbiota de composición y funcionalidad similar a la de adultos sanos. Ya en personas ancianas frágiles, se ha visto como presentan una composición alterada en comparación con adultos sanos, debido a cambios en el estilo de vida, movilidad más reducida, dieta menos variada, disminución de funcionalidad intestinal, uso de medicamentos, etc<sup>18,32</sup>. Parece que existen niveles reducidos de *Bifidobacterium*, *Bacteroides* y *Enterobacteriaceae* y se produce un aumento de la proporción de bacterias anaerobias facultativas y proteolíticas, con aumento del filotipo Proteobacterias y bacterias del género *Clostridium* (*C. perfringens* y *C. difficile*), que pueden actuar como patógenos oportunistas<sup>32,33</sup>. Además, con el envejecimiento, también cambia el perfil de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), fundamentalmente por una ingesta más baja en fibra (dieta menos variada) que ocasiona descenso de las bacterias fermentadoras de HCO (que son las principales productoras de AGCC), produciéndose una reducción en su producción que origina menor aprovechamiento de la energía de los alimentos, y que unido a un probable o hipotético aporte energético bajo puede desencadenar una malnutrición<sup>32</sup>. Además, el descenso de la producción de AGCC también se relaciona con un aumento de enfermedades crónicas asociadas con la inflamación, como enfermedades gastrointestinales, aterosclerosis, caquexia, fragilidad, síndrome metabólico, enfermedades neurodegenerativas, etc. Debido a esta asociación entre microbioma intestinal y envejecimiento, el uso de probióticos y prebióticos podrían tener un papel beneficioso para conseguir una composición de microbiota sana que ayude a un envejecimiento más saludable y contribuya así a una mayor calidad de vida en las personas mayores<sup>32,33</sup>.



**Figura 3:** Evolución de la microbiota a lo largo de las diferentes etapas de la vida. Imagen de elaboración propia. HCO: hidratos de carbono, AGCC: ácidos grasos de cadena corta

## 2.2. Relación de la microbiota intestinal y el sistema inmune: salud y enfermedad

La colonización microbiana del intestino y su interacción con el huésped en las etapas tempranas de la vida, son procesos esenciales para la salud de las personas a lo largo de toda su vida. Estos procesos conducen a un desarrollo anatómico del epitelio intestinal, al desarrollo y maduración del tejido linfóide asociado a la mucosa intestinal (GALT) y al establecimiento de una tolerancia inmune hacia el alimento y hacia la propia microbiota intestinal <sup>20,34</sup>, como se observa en la *Figura 4*. Estos procesos tienen lugar a lo largo de lo que se ha denominado “ventana crítica”, cuya extensión exacta no se conoce, pero que podría extenderse entre el nacimiento y el primer año de vida. Así alteraciones en el desarrollo y composición del microbioma en este tiempo cursan con alteraciones de las respuestas inmunitarias, que originan respuestas de hipersensibilidad a antígenos aparentemente inocuos, y respuestas inflamatorias exacerbadas. Este hecho, aumenta la probabilidad de presentar enfermedades metabólicas e inmunitarias en el futuro, que pueden contribuir al desarrollo de obesidad, asma o atopía, entre otros <sup>35</sup>.



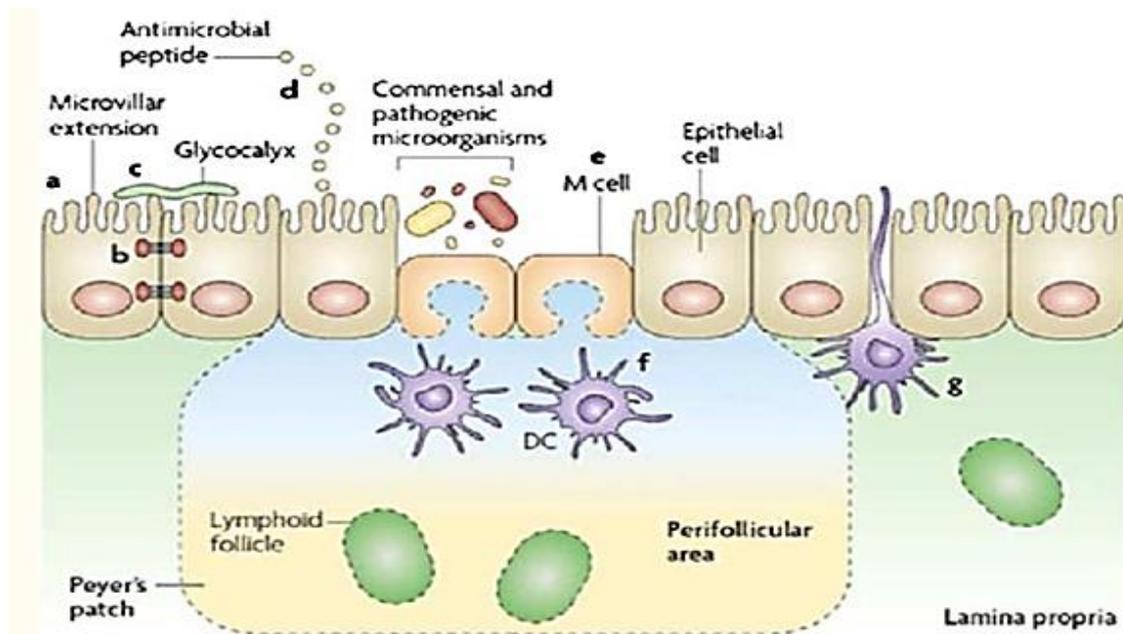
**Figura 4:** Sección transversal de intestino delgado de feto humano, en útero, frente a la misma sección transversal de bebé humano, en ambiente extrauterino. La colonización microbiana del epitelio intestinal en los recién nacidos favorece el correcto desarrollo del tejido linfoide asociado al intestino (GALT), con el aumento significativo de las células inmunitarias presentes en él. También se observa la transformación de un epitelio fino, inmaduro con baja capacidad de proliferación de sus células a un epitelio bien desarrollado, maduro, con una velocidad de renovación elevada (flechas rojas).<sup>34</sup>

La microbiota intestinal es fundamental para la salud de las personas, ya que como se ha mencionado anteriormente, evita la colonización intestinal de los patógenos e interviene en el correcto desarrollo y maduración del sistema inmunológico<sup>18,20</sup>. Pero para comprender esta relación entre sistema inmunitario y tracto gastrointestinal hay que conocer las estructuras que el intestino presenta.

El tracto gastrointestinal está en continua interacción con el medio exterior a través de la toma de alimentos. Está sometido por tanto a una exposición continuada de antígenos y microorganismos foráneos que pueden desencadenar respuestas inmunitarias<sup>27</sup>. Debido a esto tiene que protegerse del medio exterior para evitar la colonización e infección por posibles patógenos. Para ello forma una barrera protectora epitelial (barrera fisicoquímica) y contiene el GALT, los dos elementos que contribuyen a mantener la homeostasis inmune intestinal<sup>20</sup> y que se describen a continuación.

La primera línea de defensa del tracto gastrointestinal es su epitelio, que está formado por diferentes tipos celulares. Así, una única capa de células (enterocitos), responsables de la absorción de nutrientes y agua, unidas fuertemente entre sí mediante uniones estrechas, forman una barrera física que separa el contenido luminal de la lámina propia (tejido conjuntivo subyacente). También se encuentran otros tipos celulares, como células Goblet (células caliciformes) que secretan mucina y células de Paneth que secretan diversas sustancias antimicrobianas, como las  $\alpha$ -defensinas y lisozima, tal

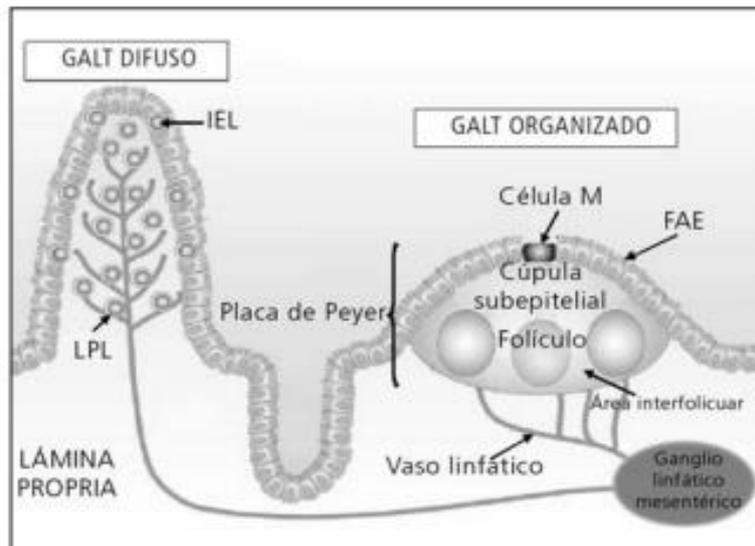
como se ve en la *Figura 5*. Este epitelio, además, se recambia continuamente gracias a la presencia de células madre en la base de las criptas, lo que permite que células infectadas o dañadas sean eliminadas, consiguiendo así que el epitelio esté sano y compacto. Recubriendo este epitelio se encuentra la capa de moco denso, formado por las células Goblet de manera continua. La capa de moco se mezcla con las sustancias antimicrobianas y forma una barrera que impide que los microorganismos puedan alcanzar el epitelio, pero sí permite el paso de nutrientes <sup>34</sup>.



*Figura 5: Representación de las diferentes líneas de defensa intestinal.* a) Microvellosidades b) Uniones estrechas celulares c) Glucocálix d) Péptidos antimicrobianos e) Células M f) Células dendríticas en Placa de Peyer g) Célula dendrítica de reconocimiento. La capa de moco se encontraría por encima del epitelio intestinal, junto con las secreciones antimicrobianas secretadas <sup>34</sup>.

Hay regiones especializadas del epitelio del intestino delgado (epitelio asociado con folículos) que están asociados con el GALT y forman los denominados lugares de inducción (GALT organizado o inductor), por donde entran los antígenos que activan la respuesta inmunitaria. Estas zonas del epitelio cubren a las placas de Peyer, órganos linfoides secundarios, compuestos de varios folículos linfoides y localizados en la lámina propia, en cuyo interior se encuentran numerosas células inmunitarias (células dendríticas, células T, células B, etc.) que desencadenan la respuesta inmunitaria. Las células M, del epitelio asociado con folículos, son enterocitos especializados en la captación y transporte de antígenos al interior de las placas de Peyer (*Figuras 5 y 6*). Por otra parte, los denominados lugares efectoros (GALT difuso o efector), donde las células inmunitarias activadas ejercen su función, se localizan en el compartimento intraepitelial (linfocitos intraepiteliales) y en la lámina propia (linfocitos de la lámina propia), como se observa en la *Figura 6*. Así las placas de Peyer, los ganglios linfáticos

mesentéricos, que forman una barrera entre el sistema inmune mucosal y el sistémico, los folículos aislados y las poblaciones de linfocitos diseminadas forman la estructura del GALT <sup>36</sup>.



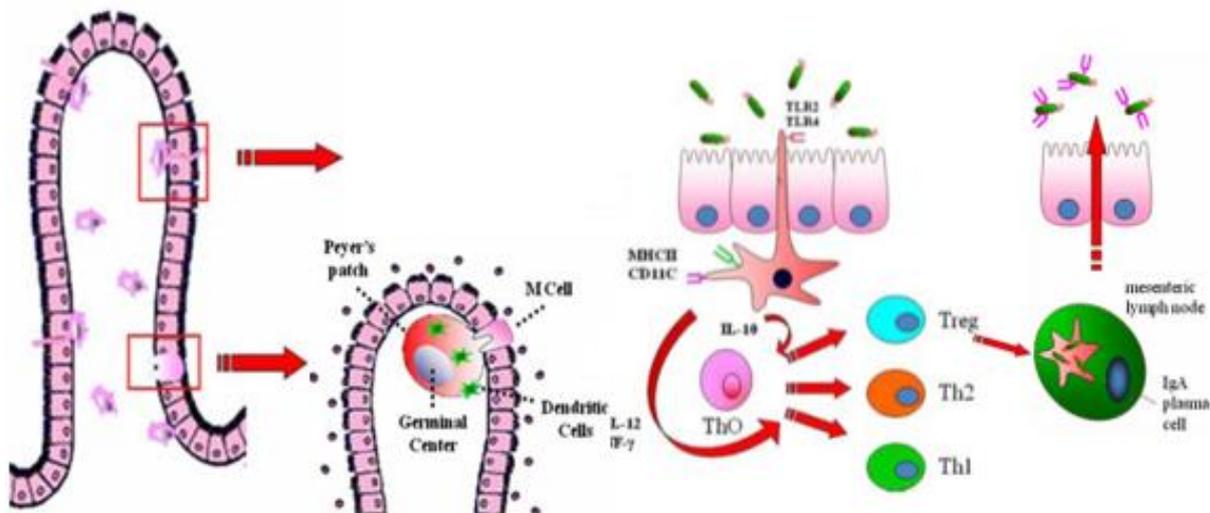
**Figura 6: Representación gráfica de los elementos constituyentes del GALT.** Elementos inductores de la respuesta inmunitaria (GALT organizado), formando el foliculo asociado al epitelio (FAE), y elementos efectoros (GALT difuso), con los linfocitos intraepiteliales (IEL) y los linfocitos de la lámina propia (LPL) <sup>36</sup>.

El GALT debe distinguir entre bacterias patógenas y los microbios comensales, ya que frente a los patógenos deberá desencadenar una respuesta inmunitaria adecuada para defenderse; y frente a las bacterias comensales, tendrá que aprender a generar respuestas de tolerancia <sup>28</sup>. Los mecanismos de defensa en el epitelio intestinal se inician con el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (flagelina, lipopolisacáridos, peptidoglucano etc). En este reconocimiento participan las células M a través de los receptores tipo Toll (TLR), localizados en su membrana plasmática (reconocimiento del medio extracelular) y también a través de receptores intracelulares<sup>37</sup>. Las células M transfieren los antígenos, o microorganismos enteros, a células dendríticas localizadas en las placas de Peyer que los digieren, procesan y presentan en su superficie asociados con moléculas del complejo de histocompatibilidad de la clase II (MHC-II). Otra vía de captación de antígenos luminales es mediante células dendríticas de reconocimiento, que se encuentran entre los espacios paracelulares, y que, gracias a la proyección de sus dendritas, son capaces de captar directamente antígenos en el lumen intestinal. Las células dendríticas (DC) activadas son las encargadas de presentar el antígeno a los linfocitos T vírgenes (Th0) <sup>34,38</sup> (Figura 8).

El muestreo de bacterias comensales promueve respuestas de tolerancia al generar citocinas antiinflamatorias como el factor de crecimiento transformante- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) o IL-10, lo que conduce a la diferenciación de las células Th0 a células T reguladoras (Treg)

que no causan inflamación. Las células Treg secretan citocinas reguladoras (IL-10, TGF- $\beta$ ) que inducen la formación de las células plasmáticas productoras de sIgA. La sIgA es secretada al lumen intestinal y se une a antígenos del alimento y a la microbiota de la luz intestinal evitando su interacción con el epitelio e impidiendo la colonización y el tránsito de bacterias patógenas, que puedan desencadenar una respuesta inmunitaria. Por lo que desempeña un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis al favorecer la tolerancia frente a antígenos inocuos del alimento y de la microbiota comensal <sup>28,30,34</sup> (Figura 7).

Cuando se produce el muestreo de algún patógeno o se producen cambios drásticos en la microbiota intestinal se promueven respuestas inflamatorias. Las células dendríticas activadas generan citocinas inflamatorias (IL-12, IFN- $\gamma$ ) que conducen a la proliferación y diferenciación de las células Th0 en linfocitos Th1 y Th2 los cuales rechazan a los patógenos generando inflamación intestinal <sup>28,34,38</sup> (Figura 7).



**Figura 7: Respuestas inmunitarias del GALT.** Las células M y las células dendríticas de reconocimiento captan microorganismos comensales y posibles patógenos y los presentan a los linfocitos T vírgenes (Th0). La captación de comensales provoca respuestas inmunitarias reguladoras (Treg) que estimulan la secreción de IgA, manteniendo así la correcta homeostasis intestinal. Mientras que la captación de patógenos provoca respuestas inmunitarias inflamatorias (Th1 y Th2) para combatirlos <sup>34</sup>.

Por lo tanto, un incremento en la proporción de células Treg frente a células Th1 y Th2 conlleva un estado de homeostasis entre la microbiota y el huésped. Cuando se produce una disminución en la proporción de células Treg frente a Th1 y Th2 todavía puede mantenerse un equilibrio en la microbiota y se mantiene un estado de alerta “inflamación fisiológica”. Cuando el desequilibrio en la microbiota es muy grande, se genera una disbiosis, caracterizada por un proceso inflamatorio intestinal de mayor grado <sup>39</sup>. En estas situaciones de disbiosis de la microbiota intestinal, se pueden producir alteraciones en la barrera epitelial intestinal y en consecuencia detectar la presencia de

antígenos bacterianos como lipopolisacáridos (LPS) en la circulación sistémica. Esto puede causar una endotoxemia que conlleva al desarrollo de la inflamación metabólica y en última instancia a la aparición de una inflamación crónica de bajo grado en el organismo y resistencia a la insulina <sup>40</sup>. Es importante tener en cuenta que la microbiota no solo es importante para la defensa del GALT, si no que debido a los metabolitos que produce, que son absorbidos y pasan a la circulación sanguínea, también es capaz de modular la respuesta inmunitaria a nivel sistémico. Es por lo que no solo produce respuestas reguladoras en el intestino, sino que también en el resto de los tejidos del organismo <sup>41</sup>.

### **2.3. Funciones metabólicas y nutricionales de la microbiota intestinal**

La microbiota intestinal se nutre a partir de componentes de nuestra dieta (carbohidratos, proteínas, grasas), de secreciones gastro-intestinales (enzimas, moco, péptidos antimicrobianos, inmunoglobulinas etc.) y de células epiteliales desprendidas<sup>22</sup>. El tipo de dieta que se sigue determina la composición de la microbiota intestinal, ya que esta será diferente en función de la disponibilidad de sustratos que estén presentes en el lumen intestinal <sup>19</sup>. Así una dieta rica en HCO complejos no digeribles favorece una mayor diversidad de microorganismos intestinales. Ante la disponibilidad de este tipo de HCO se genera competencia entre los microorganismos, pero también una cooperación que permite optimizar la asimilación y accesibilidad a estos sustratos por un mayor número de bacterias <sup>42</sup>. En estudios observacionales realizados a adultos y niños de diferentes continentes donde existen diferentes patrones alimenticios, se observó que la dieta alta en fibra aumenta el número de Bacteroidetes a expensas del género *Prevotella*, frente a las dietas ricas en proteínas, grasas y azúcares simples, consumidas en la actualidad por el cambio en el patrón dietético, donde hay un aumento de Firmicutes y un cambio en el filotipo Bacteroidetes con disminución sobre todo del género *Prevotella* <sup>43</sup>.

Los microbios presentes en el intestino producen diferentes metabolitos a partir del metabolismo y/o fermentación de HCO, proteínas y ácidos biliares; compuestos tales como la vitamina K y algunos componentes del complejo vitamínico B, incluida la B6 y la B12, cofactores enzimáticos como la biotina, AGCC y ácidos grasos de cadena ramificada <sup>44</sup>. Estos productos del metabolismo microbiano ejercen diferentes funciones en el organismo relacionadas con la homeostasis energética, repercutiendo en el peso corporal, y con la inmunidad, por lo que afectan a la salud del huésped <sup>11,19</sup>.

- **Fermentación de hidratos de carbono**

Al colon pueden llegar diferentes tipos de HCO. En torno al 10-20% del total de HCO que consumimos son resistentes al proceso de digestión <sup>22</sup>. Estos son los almidones resistentes, polisacáridos no almidones (fermentables como pectina, no fermentables como celulosa), oligosacáridos y algunos tipos de di-monosacáridos (azúcares-alcohol). La microbiota intestinal actúa de manera cooperativa sobre estos HCO, para así mejorar su asimilación, ya que los productos de fermentación de unas especies bacterianas sirven a otras bacterias como sustratos. Estas bacterias que actúan de manera cooperativa son sobre todo del filotipo Bacteroidete frente al filotipo de Firmicutes que solo son capaces de asimilar determinados HCO <sup>19</sup>, La mayoría de los HCO que llegan al colon son fermentados por la microbiota intestinal para producir principalmente AGCC y gases <sup>22</sup>. Los AGCC principales que se producen son acetato, propionato y butirato, en una relación molar que varía entre 3:1:1 a 10:2:1 <sup>9,42</sup>.

La producción de AGCC es importante porque regulan la homeostasis energética del organismo al representar entre el 6-10% de la energía total producida por los alimentos en humanos y esta producción, varía en función de la cantidad de HCO y composición de la microbiota intestinal <sup>11,45</sup>. Los ácidos grasos producidos se absorben en el colon. El butirato va a servir de fuente de energía a los colonocitos y el acetato y propionato se distribuyen al hígado y a órganos periféricos y son sustratos para el proceso de gluconeogénesis y de lipogénesis <sup>43,45</sup>. Es por ello por lo que la microbiota intestinal puede generar expansión del tejido adiposo, y en una situación de metabolismo energético positivo que perdura en el tiempo, contribuir a la disfunción del tejido adiposo<sup>19,42</sup>.

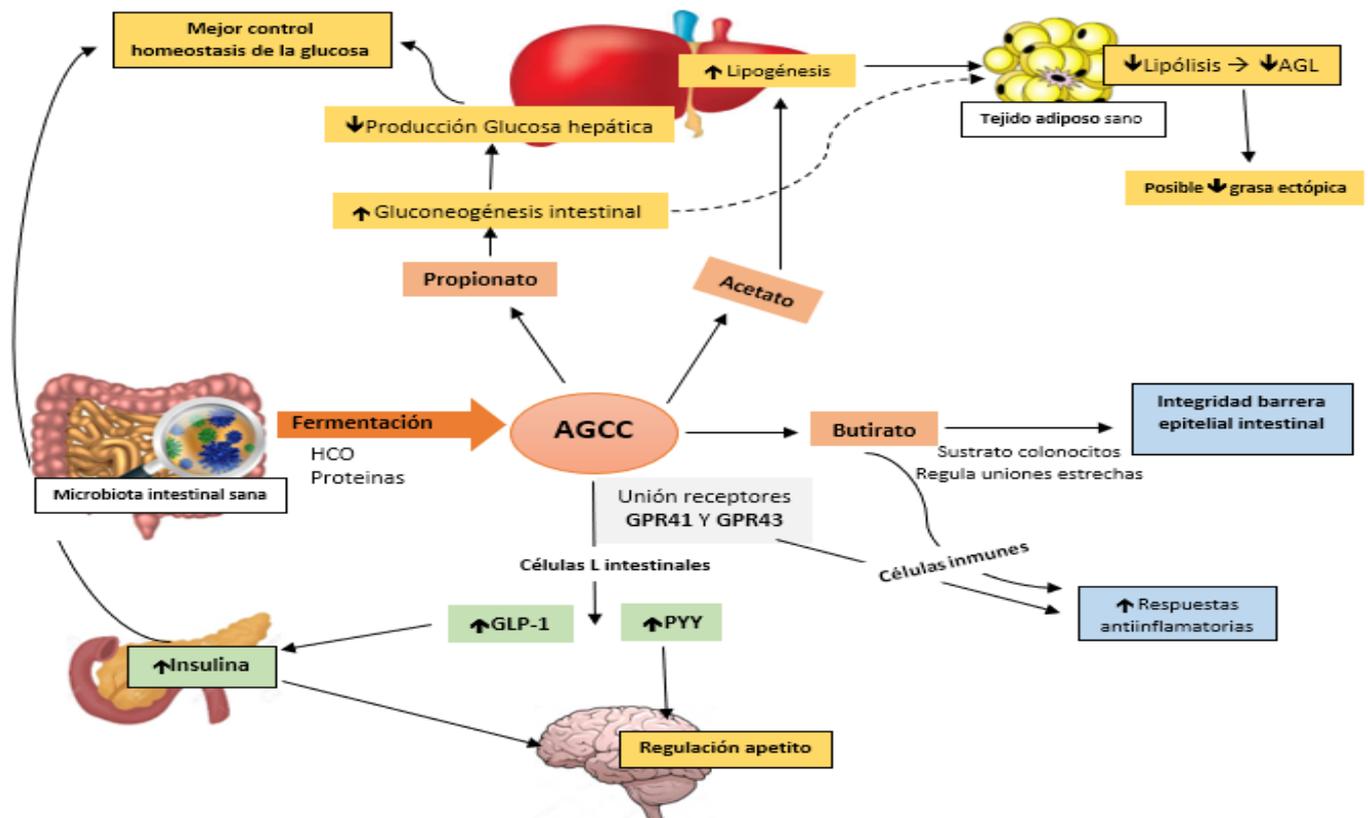
En estudios *in vitro*, realizados con células humanas, y en ensayos *in vivo*, con ratones, se ha comprobado que los AGCC son además moléculas de señalización, ya que se unen a receptores acoplados a proteínas G (GPR), GPR41 y GPR43, que se expresan en diferentes tipos celulares. La respuesta celular generada, tras la señalización a través de estos receptores, depende del tipo celular. Así, la señalización de GPR43 en células inmunes produce una reducción en la producción de citocinas proinflamatorias. Cuando se unen al receptor GPR41 en células L intestinales (células enteroendocrinas), aumentan la secreción de péptido YY y la motilidad intestinal se ralentiza permitiendo de esta forma el máximo aprovechamiento energético de los alimentos. En cuanto a la unión con el receptor GPR43, estimula la secreción de GLP-1 por las células L intestinales consiguiendo aumentar la secreción de insulina, lo que permite mantener la homeostasis de la glucosa <sup>16,45</sup> (Figura 8). Además, la unión a estos dos receptores en

las células L intestinales podría permitir regular el apetito por la acción de los compuestos anorexígenos, PYY y GLP-1, ya que se estimula su secreción <sup>11,45</sup>.

- **El butirato** es un metabolito producido sobre todo por las bacterias pertenecientes al filotipo Firmicutes <sup>9</sup>. Es uno de los AGCC más importante, ya que es el sustrato energético principal de los colonocitos, a lo que hay que añadir un papel regulador en la formación de las uniones estrechas en el epitelio intestinal, permitiendo mantener su integridad <sup>9,16</sup>. En estudios *in vitro* se ha comprobado su efecto inhibitor sobre las histonas deacetilasas, enzimas que impiden la transcripción de proteínas reguladoras encargadas de la apoptosis celular <sup>46</sup>. Por ello el butirato se postula como un metabolito con cierta capacidad anticancerígena, a la que también puede contribuir su papel antiinflamatorio y regulador de las células inmunitarias <sup>16,47</sup> (*Figura 8*).
- **El propionato**, producido fundamentalmente por *Bacteroides* <sup>9</sup>. En estudios *in vivo* en ratones se ha comprobado que tras su absorción estimula la gluconeogénesis en hígado, pero sobre todo en el intestino, y esta gluconeogénesis intestinal reduce directamente la producción de glucosa en hígado, por tanto, junto con la estimulación de incretinas (GLP-1) ayuda a mejorar la homeostasis de la glucosa. Se postula que el propionato podría mejorar la tolerancia a la glucosa gracias a la gluconeogénesis intestinal, ya que se ha visto como el aumento de la gluconeogénesis hepática en ratones puede contribuir a empeorar la tolerancia a la glucosa <sup>9,48</sup> (*Figura 8*).
- **El acetato** es el AGCC más abundante, producido por la mayoría de la especies microbianas intestinales. Es esencial para el crecimiento de otras bacterias comensales que no lo producen <sup>9</sup>. Al absorberse en el colon, llega al hígado donde estimula la lipogénesis de *novo* y la colesterogénesis, y debido a que el propionato en hígado inhibe estas acciones, la proporción de acetato: propionato es importante para determinar cómo el acetato contribuye en mayor o menor intensidad al aumento de las reservas lipídicas en tejido adiposo <sup>16</sup>. El acetato, al estimular la lipogénesis, inhibe la lipólisis en tejido adiposo, lo que contribuye a la reducción de AGL que van desde tejido adiposo a hígado (AGL séricos). La disminución de AGL séricos, se debe también a la inhibición de la lipólisis por el propionato, que es un sustrato gluconeogénico; por ello la acción conjunta de acetato y propionato puede contribuir a disminuir la acumulación de grasa ectópica, como se ha visto en estudios *in vivo* en ratones <sup>49</sup> (*Figura 8*).

- **Fermentación de proteínas**

Aunque la mayoría de las proteínas ingeridas serán metabolizadas y absorbidas por el epitelio intestinal, al colon pueden llegar entre 12-18g. De la fermentación de proteínas y péptidos (fermentación proteolítica) que llegan al colon, principalmente al colon distal, se encargan bacterias de los géneros *Clostridium*, *Bacteroides* y *Lactobacillus*, que contienen multitud de proteasas capaces de digerir estas proteínas <sup>42</sup>. Estos sustratos sirven de fuente de energía, nitrógeno y aminoácidos para las bacterias residentes. Esta fermentación da lugar a metabolitos más diversos que la fermentación de carbohidratos. Se producen metabolitos tales como AGCC (acetato, propionato, butirato) y ácidos grasos de cadena ramificada (isobutirato, 2-metilbutirato e isovalerato); también se produce amoníaco, que será absorbido y metabolizado en el hígado gracias al ciclo de la urea y posteriormente se excretará en la orina, y sustancias potencialmente tóxicas como aminas, fenoles, tioles, indoles <sup>43</sup>. Esta fermentación proteolítica es más intensa en el colon distal, y junto con la menor accesibilidad a sustratos de HCO, el pH del lumen colónico es más neutro y el crecimiento bacteriano se vuelve más lento <sup>50</sup>.



**Figura 8: Representación del papel de los AGCC producidos por la microbiota intestinal en la regulación del metabolismo energético y en la homeostasis intestinal.** La mejora en la homeostasis intestinal se consigue gracias a la mejora en el recambio de colonocitos y en las uniones estrechas celulares, además de por la estimulación de respuestas antiinflamatorias. Todo ello contribuye también, a mantener un mejor control metabólico, al reducir las respuestas inflamatorias. Imagen de elaboración propia. HCO: hidratos de carbono, GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1, PYY: péptido Y, AGL: ácidos grasos libres

- **Fermentación de ácidos biliares**

Los ácidos biliares son producidos en el hígado a partir de colesterol y permiten la formación de micelas para la correcta movilización y digestión de las grasas de la dieta a lo largo del tracto gastrointestinal. Se absorben casi en su totalidad en el íleon terminal y pasan a la circulación enterohepática. Los que no se absorben pasan a colon y debido a sus características antimicrobianas, pueden influir en la composición bacteriana al controlar el crecimiento bacteriano. Los ácidos biliares, a su vez, sufren una metabolización (biotransformación) por acción de enzimas bacterianas formando así los ácidos biliares secundarios que son formas no tóxicas para los microorganismos, sin embargo, pueden ser tóxicas para el huésped, pudiendo producir cáncer de colon <sup>9</sup>.

Los ácidos biliares son además moléculas de señalización al unirse al receptor nuclear, Farnesoide X (FXR) y al receptor de membrana plasmática unido a proteínas G, TGR5. A través de su unión a estos receptores se ha demostrado en ensayos *in vitro* e *in vivo* con ratones, que ejercen un control sobre el metabolismo lipídico, glucídico y sobre la homeostasis energética <sup>9</sup>.

El receptor FXR se encuentra en el hígado y en íleon intestinal y controla la producción y la circulación enterohepática de los ácidos biliares <sup>11</sup>. El receptor TGR5, reconoce principalmente ácidos biliares secundarios, generando un estímulo para la secreción de GLP-1 por las células L intestinales (enteroendocrinas), que, como se ha explicado en el apartado 1, es una incretina que aumenta la secreción de insulina, por lo que su activación puede mejorar la tolerancia a la glucosa. El receptor TGR5 también se encuentra en el BAT, donde su activación promueve termogénesis, lo que aumentaría el gasto energético <sup>45</sup>.

### **3. CAMBIOS EN LA COMPOSICIÓN Y FUNCIONAMIENTO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL**

Los cambios actuales en el estilo de vida llevan al consumo de una dieta alta en grasa y en energía que condiciona en gran parte el actual aumento de la obesidad. La microbiota intestinal por su parte, afecta al metabolismo energético, al aumentar la extracción de energía de los alimentos y tiene un papel esencial en mantener la tolerancia inmunológica, homeostasis intestinal y la estructura de la barrera intestinal. Es por todo ello, que la microbiota intestinal se podría considerar como un factor ambiental más que puede contribuir al desarrollo e instauración de la obesidad y de sus enfermedades asociadas <sup>45</sup>. Las alteraciones en el desarrollo y composición bacteriana en los recién nacidos durante la “*ventana crítica*” van a ser especialmente relevantes ya

que pueden conllevar trastornos inmunológicos y metabólicos que predisponen a enfermedades en el futuro (mayor riesgo de alergia, infecciones gastrointestinales recurrentes, afecciones inflamatorias u obesidad), debido a que tanto el desarrollo de la microbiota como del sistema inmunitario se realiza conjuntamente <sup>51</sup>.

### **3.1. *Disbiosis intestinal: causas y consecuencias***

La disbiosis es un desequilibrio en la composición de la microbiota intestinal, que provoca alteraciones tanto en su funcionamiento, como en las señales que envía a otros órganos y tejidos y en la regulación que produce sobre el sistema inmunitario y el metabolismo energético <sup>52,53</sup>.

Parece que no hay un factor claro que repercuta directamente sobre la composición de la microbiota intestinal alterándola y provocando la disbiosis, sino que más bien se tienen que dar un conjunto de factores para producirlo. Los más destacados son el uso de fármacos, especialmente la utilización de antibióticos, cuyo uso repetido sí que podría desencadenar, por sí solo, alteraciones en la homeostasis bacteriana; y también el tipo de dieta <sup>20,52</sup>.

En cuanto a los antibióticos, atacan indiscriminada a todas las bacterias del organismo sean comensales o patógenos, pero parece que la microbiota de los adultos sanos podría presentar cierta resistencia a la acción de estos, ya que una vez que se abandona el tratamiento se recupera rápidamente la composición y homeostasis normal. El problema viene cuando se hace un uso repetido e indiscriminado de los mismos, ya que la microbiota cada vez presentará mayor dificultad para recuperar su homeostasis normal y por tanto pueden ocasionar un cambio ya permanente en su composición <sup>20</sup>.

En cuanto a la dieta, se puede decir, que la microbiota responde rápidamente a cambios importantes en la dieta, pero se ha visto que para determinar la composición bacteriana en adultos es más importante y pesan más los hábitos que se llevan a largo plazo que un cambio puntual en la dieta <sup>54</sup>. La dieta en niños si tiene especial importancia, ya que su microbiota está en desarrollo y es muy inestable, sobre todo durante la “*ventana crítica*”. Cambios en estas etapas, tendrán repercusiones en la composición de la microbiota adulta y pueden generar, como se ha mencionado anteriormente, mayor predisposición a determinadas enfermedades metabólicas e inmunitarias <sup>35</sup>.

El aumento en el consumo de energía, junto con una dieta alta en grasas, trae consigo no solo un aumento en el peso corporal, sino también un cambio en la composición de la microbiota intestinal. En este sentido, las grasas provocan una mayor producción de

ácidos biliares, que son sustancias antimicrobianas que condicionan la composición de la microbiota intestinal<sup>51,55</sup>. Las dietas ricas en grasa y proteínas animales conllevan una mayor riqueza del enterotipo 1 (con predominio del género *Bacteroides*), frente a las dietas ricas en HCO complejos que se asocian a mayor abundancia del enterotipo 2 (con predominio del género *Prevotella*)<sup>26</sup>. Estas dietas pueden conducir a la aparición de una disbiosis, es decir el desequilibrio en la composición de la microbiota intestinal y en su funcionamiento<sup>52,53</sup> (*Figura 9*). Así la microbiota, o más bien cambios en su composición y tipo de enterotipo dominante, provoca un aumento de la extracción de energía de los alimentos, que generará mayor estimulación de la lipogénesis y por tanto habrá mayor almacenamiento de grasa en los adipocitos<sup>51,54</sup>.

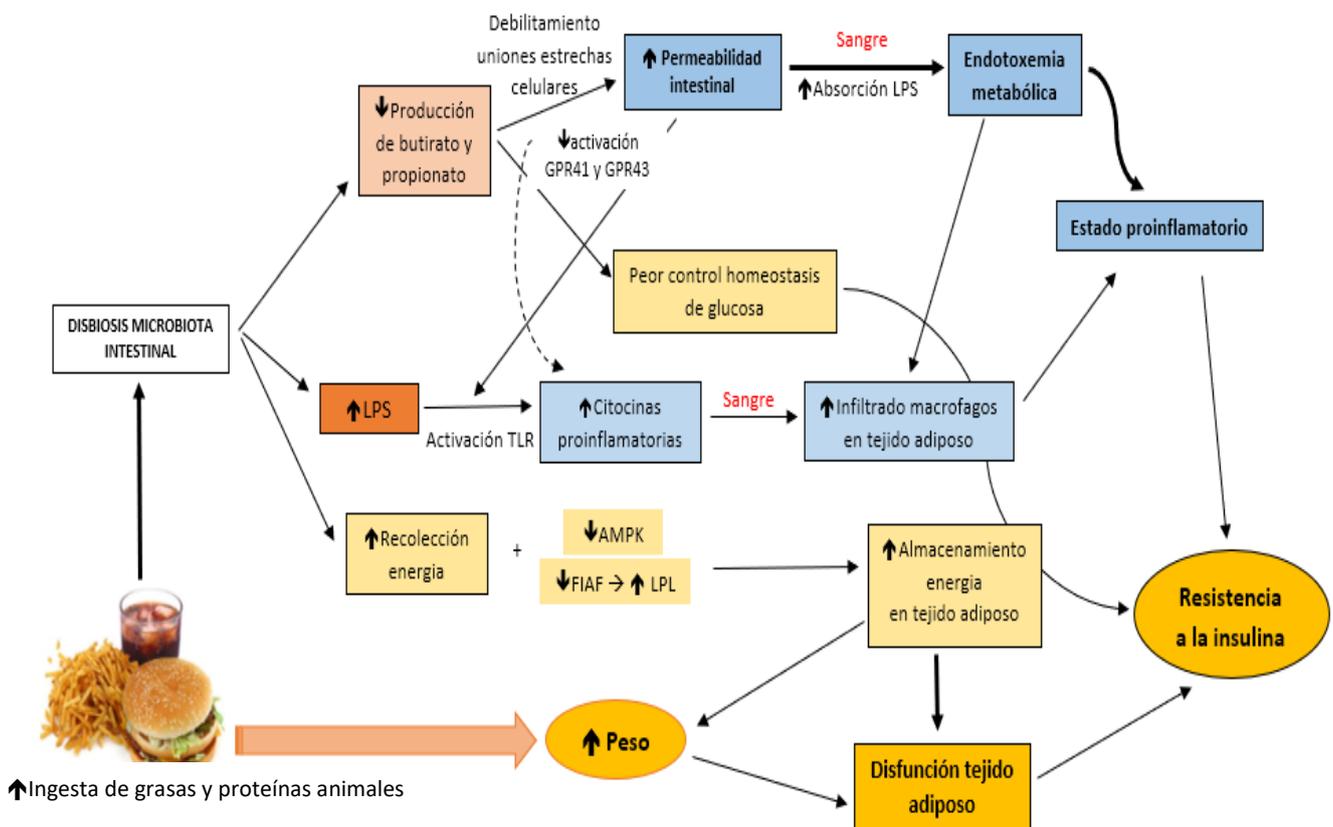
Unido a la mayor extracción de energía de los alimentos, en ensayos con ratones se comprobó como la disbiosis de la microbiota inhibía el factor de adipocitos inducido por ayuno (FIAF)<sup>51</sup>, el cual es una proteína de la familia de las angiopoyetinas, que actúa inhibiendo la enzima LPL, (como se explicaba en el apartado 1.2, es una enzima que hidroliza los TG de los quilomicrones, liberando ácidos grasos que ya pueden, en el tejido adiposo, almacenarse en forma de TG), por lo que su inhibición impide la deposición de TG en los adipocitos<sup>20</sup>. Además, esta disbiosis, también provocó una disminución de la actividad de la enzima proteína quinasa activada por adenosina-monofosfato (AMPK)<sup>51</sup>, la cual es importante para la producción de energía a través de las diferentes rutas metabólicas<sup>11</sup>. La inhibición de FIAF condiciona, que la actividad del enzima LPL sea menor, y la disminución de la actividad de AMPK conduce a una inhibición de la oxidación de ácidos grasos; Todo ello contribuye finalmente a una mayor acumulación de grasa en el tejido adiposo<sup>51</sup> (*Figura 9*).

### **3.2. Pérdida de la homeostasis intestinal y endotoxemia metabólica**

Como se ha visto, la alimentación contribuye a determinar la composición y funcionamiento de la microbiota intestinal. Las dietas ricas en grasas, proteínas y azúcares libres producen una disbiosis de la microbiota, con cambios en los enterotipos a favor de bacterias que producen mayor aprovechamiento de la energía de los alimentos; que unido, al mayor consumo de energía por este tipo de dietas, se incrementa la deposición de lípidos en el tejido adiposo y con el tiempo se produce aumento del peso corporal y finalmente desarrollo de la obesidad<sup>26,51,55</sup>. La obesidad, se relaciona con una inflamación de bajo grado, que condiciona respuestas inmunitarias alteradas que lleva a la disfunción del tejido adiposo y a todas las comorbilidades asociadas (*Figura 1*), como se ha comentado en el apartado 1.

Las dietas altas en grasas y por tanto bajas en fibra, además de alterar la composición de la microbiota, provocan también un cambio en el perfil de los AGCC producidos, con menor producción de butirato y propionato. Esto se traduce en menor activación de los receptores GPR41 y GPR43, junto con la pérdida de las acciones beneficiosas, tanto metabólicas como inmunitarias, que esto conlleva (aumento de la secreción GLP-1, respuestas inmunitarias reguladoras) <sup>54,57</sup>, visto en el apartado 2.3 (Figura 8).

Una de las funciones beneficiosas de los AGCC, especialmente del butirato, es mantener la barrera intestinal. Por lo que, alteraciones en el perfil de los AGCC, producen un debilitamiento de las uniones estrechas celulares y se incrementa la permeabilidad intestinal, que conduce a mayor interacción de las células inmunitarias con la microbiota y el contenido luminal, y a una mayor liberación de endotoxinas (LPS) a nivel de la circulación sistémicas (endotoxemia metabólica) <sup>52,54,55</sup> (Figura 9). La endotoxemia metabólica genera un estado proinflamatorio generalizado, que propicia el aumento de la resistencia a la insulina <sup>51,52,54</sup>; y la mayor inflamación lleva a una mayor infiltración de macrófagos en el tejido adiposo que produce la disfunción del tejido y sus consecuencias <sup>54,56</sup> (Figuras 1 y 9).



**Figura 9: Repercusiones globales de la disbiosis de la microbiota intestinal.** La disbiosis conduce a cambios la homeostasis energética que llevan al aumento de peso corporal, a la disfunción del tejido adiposo y finalmente a la resistencia a la insulina. Imagen de elaboración propia. LPS: lipopolisacárido, TRL: receptores tipo Toll, AMPK: enzima proteína quinasa activada por adenosina-monofosfato, FIAF: factor de adipocitos inducido por ayuno, LPL: lipoproteína lipasa.

## 4. TRATAMIENTO DIETÉTICO EN LA MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

El consumo de fibras y bacterias vivas pueden ser utilizadas con el objetivo de poder modificar la composición de la microbiota intestinal, produciendo aumento de determinadas bacterias comensales beneficiosas. Por ello se estudia, si los prebióticos y probióticos podrían ser utilizados como tratamiento para revertir la disbiosis de la microbiota intestinal, así como sus consecuencias <sup>58</sup>.

### 4.1. *Uso de prebióticos*

Los prebióticos son compuestos fermentables presentes en algunos alimentos, con propiedades y actividades beneficiosas para la salud del huésped al promover cambios en la composición y actividad de la microbiota intestinal <sup>43,59</sup>. Para ser denominado prebiótico se tienen que presentar una serie de características: resistir el proceso de digestión, ser fermentable por la microbiota intestinal y estimular el crecimiento y/o actividad de determinadas bacterias beneficiosas para la salud del huésped <sup>59</sup>.

Actualmente los prebióticos más estudiados, son los fructanos de tipo inulina, fructooligosacáridos (FOS) y galactooligosacáridos (GOS), que están presentes en productos vegetales tales como cebolla, alcachofas, tomate, remolacha y también en la leche, en el caso de GOS <sup>60,61</sup>.

Se ha visto como el mayor consumo de prebióticos, produce el llamado “*cross-feeding*” o alimentación cruzada, al igual que ocurre con el uso de probióticos. Esto consiste en que los productos fermentados de una especie microbiana son utilizados para el desarrollo de otras bacterias presentes en la microbiota. Así la fermentación de los fructanos o mucinas por *Bifidobacterium* y *Lactobacilos* genera lactato y acetato que será fermento por otras especies bacterianas para producir butirato, contribuyendo así a cambios en la capacidad metabólica de las bacterias comensales y al mantenimiento de una microbiota intestinal sana <sup>58,59</sup>.

Los efectos que pueden producir los prebióticos sobre nuestra microbiota no están claros y no han sido demostrados por completo en humanos. Hay que tener en cuenta que para que se produzcan tienen que estar presentes, en la microbiota intestinal del huésped, las bacterias capaces de fermentarlos y, por otra parte, no cualquier dosis parece producir una respuesta beneficiosa; dosis inferiores a 10g de FOS y GOS parece que no aportaron ningún efecto en estudios experimentales con animales <sup>59</sup>.

## **4.2. Uso de probióticos**

Los probióticos son organismos vivos, fundamentalmente bacterias, que cuando se consumen en dosis adecuadas ejercen actividades beneficiosas para la salud del huésped. En la actualidad las que más se utilizan son bacterias del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, junto con alguna levadura. Entre los beneficios atribuidos al empleo de probióticos, están el refortalecimiento de la barrera intestinal, exclusión competitiva de patógenos, producción de AGCC, un mayor recambio de colonocitos, normalización de la microbiota alterada, regulación del tránsito gastro-intestinal, y modulación de la respuesta inmunitaria <sup>58,60</sup>. Hay evidencias probadas científicamente sobre sus beneficios en el tratamiento de enfermedades y alteraciones intestinales diversas. Por ejemplo, en el tratamiento de la diarrea provocada por el uso de antibióticos <sup>58</sup>.

Los probióticos interactúan con los TLR del epitelio intestinal, generando una reducción en la producción de citocinas proinflamatorias, hecho que favorece respuestas inmunitarias reguladoras <sup>58,60</sup>. En este sentido, los AGCC producidos, generan respuestas beneficiosas, especialmente el butirato que favorece la homeostasis intestinal, y mantiene la barrera intestinal <sup>58</sup>.

Si el efecto de los probióticos está relacionado con un efecto en la composición de la microbiota intestinal del huésped, todavía no se ha podido determinar; ya que los resultados de estudios, llevados a cabo con animales y humanos, no son concluyentes. Se cree, que pueden ser los cambios metabólicos que generan, lo que podrían explicar sus beneficios <sup>58,62</sup>.

Por otra parte, se están llevando a cabo estudios de cómo afecta el empleo de probióticos en personas obesas. Así un metaanálisis en el que se incluyeron 15 ensayos aleatorizados controlados, con el fin de examinar los efectos de la suplementación con probióticos sobre el peso corporal, IMC y masa grasa; concluyó que la administración de probióticos produjo una pérdida significativa de peso y reducción del IMC, en comparación con el grupo control, sin cambios significativos en el porcentaje de masa grasa <sup>62</sup>. En otro metaanálisis en el que se examinaron 12 estudios, con el fin de examinar los efectos de la suplementación de probióticos sobre los lípidos plasmáticos en niños/adolescentes y adultos; se concluyó que la administración de probióticos reducía los niveles de colesterol total en sangre y lipoproteínas de baja densidad (LDL), en comparación con el grupo control, sin cambios significativos en los niveles de triglicéridos totales y lipoproteínas de alta densidad (HDL) <sup>63</sup>.

También se están empezando a utilizar los llamados simbióticos, que son la combinación de prebióticos y probióticos. El uso conjunto genera una mayor supervivencia de los probióticos, junto con una mejora en sus actividades beneficiosas. La combinación utilizada debería ser la que mayor eficacia produzca. Sin embargo, al igual que para el empleo de probióticos, hacen falta un gran número de pruebas experimentales, en animales y en humanos, para conocer los mecanismos de acción y entender porque se producen con su utilización respuestas beneficiosas en el organismo<sup>43,60</sup>.

A continuación, se analizará un metaanálisis en el que se determina los efectos del uso de probióticos sobre la obesidad e indicadores clínicos asociados, tales como perfiles lipídicos y parámetros glucémicos <sup>64</sup>. Los parámetros considerados en relación con la obesidad fueron: peso corporal, índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura, masa grasa y % de grasa corporal. Los parámetros considerados en relación con perfiles lipídicos fueron: colesterol total, triacilglicéridos, niveles de lipoproteínas de baja (LDL) y alta densidad (HDL) y sobre el metabolismo de la glucosa fueron: efecto sobre la glucosa en plasma en ayunas, prueba de hemoglobina HbA1c y el índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR).

<i>The Potential Role of Probiotics in Controlling Overweight/Obesity and Associated Metabolic Parameters in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis</i> <sup>64</sup>	
<b>Abreviaturas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>WMD</b>: diferencia de medias ponderada</li> <li>- <b>SMD</b>: diferencia de medias estandarizada</li> </ul>
<b>Objetivo</b>	Examinar los efectos de los probióticos en el control de peso corporal, perfil lipídico y control glucémico en adultos sanos, con sobrepeso y con obesidad
<b>Bases de datos utilizadas</b>	PubMed, Embase y Web of Science, donde se revisaron artículos desde enero de 2008 a julio de 2018. <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Total inicial</b>: 1255 artículos</li> <li>- <b>Total incluidos en metaanálisis</b>: 12 artículos</li> </ul> <i>11 ensayos clínicos aleatorios, doble-ciego, controlados.</i> <i>1 ensayo clínico aleatorizado, ciego, controlado.</i>
<b>Criterios de selección</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sobrepeso y obesidad se midan con el IMC y los participantes presentaran un IMC &gt; 25Kg/m<sup>2</sup>.</li> <li>- Los participantes presenten buen estado de salud.</li> <li>- Ensayos clínicos aleatorios de adultos &gt;18 años.</li> <li>- Resultado principal: cambios en la pérdida de peso en los adultos, con el consumo de probióticos, antes y después de la intervención</li> <li>- Resultados secundarios:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Perfiles lipídicos</li> <li>o Parámetros metabólicos de la glucosa</li> </ul> </li> <li>- En sucesos con varios grupos de intervención (cepas múltiples o varias dosis de probióticos), se incluyó el grupo del mayor número de cepas o dosis junto con el grupo placebo.</li> </ul>

<p><b>Crterios de exclusión</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudios con mujeres lactantes o embarazadas</li> <li>- Participantes con: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Hipertensi3n</li> <li>o Diabetes</li> <li>o Enfermedades inmunol3gicas cr3nicas</li> <li>o Enfermedades tiroideas</li> <li>o Cirugía gastrointestinal</li> <li>o Otras enfermedades cr3nicas</li> </ul> </li> <li>- Estudios con participantes que tomaron adem3s de probi3ticos, prebi3ticos, simbi3ticos, hierbas y otras suplementos.</li> </ul>
<p><b>Características artculos seleccionados</b></p>	<p>Número de cepas de probi3ticos consumidas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 7 estudios &gt;2 cepas</li> <li>- 5 estudios 1 cepa</li> </ul> <p>Dosis de probi3ticos consumidas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosis altas (&gt;10<sup>10</sup>UFC): 7 estudios</li> <li>- Dosis bajas (&lt;10<sup>10</sup>UFC): 5 estudios</li> </ul> <p>Número total de sujetos: 821</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 416 participantes tratados con placebo</li> <li>- 405 participantes tratados con probi3ticos</li> </ul> <p>Duraci3n de suplementaci3n: 8-24 semanas</p>
<p><b>Resultados</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Resultados grupo Probi3tico vs Control:</b></p> <p><b>P3rdida de peso corporal:</b>  WMD [95%CI]; -0,55 [-0,91, -0,19] Kg, P=0.003 reducci3n estadísticamente significativa  - 10 estudios: 641 participantes, 315 con probi3ticos</p> <p><b>IMC:</b>  WMD [95%CI]; -0,30 [-0,43 -0,0,18], Kg/m<sup>2</sup>, P&lt;0.00001 reducci3n estadísticamente significativa.  - 11 estudios: 717 participantes, 357 con probi3ticos</p> <p><b>Masa grasa:</b>  WMD de -0.91 [-1.19, -0.63] kg, P&lt;0.00001 reducci3n estadísticamente significativa.  - 9 estudios: 632 participantes, 311 con probi3ticos</p> <p><b>% masa grasa:</b>  WMD [95%CI]; -0,92 [-1,27, -0,56]%, P&lt;0.00001 reducci3n estadísticamente significativa.  - 6 estudios: 450 participantes, 244 con probi3ticos</p> <p><b>Colesterol total:</b>  SMD [95%CI]; -0,43 [-0,80 -0,07], P=0.02 reducci3n estadísticamente significativa.  - 7 estudios: 479 participantes, 236 con probi3ticos</p> <p><b>Triglic3ridos:</b> no reducci3n significativa  - 7 estudios: 479 participantes, 236 con probi3ticos</p> <p><b>LDL-c:</b>  SMD [95%CI]; -0,41 [-0,77 -0,04], P=0.03 reducci3n estadísticamente significativa.  - 7 estudios: 479 participantes, 236 con probi3ticos</p>

	<p><b>HDL-c:</b> No se lleva a cabo el análisis, debido a que fueron menos de 7 estudios los que mostraban resultados sobre los efectos de los probióticos en el HDL-c</p> <p><b>Glucosa en ayunas:</b> SMD [95%CI] -0,35 [-0,67 -0,02], P=0.04 reducción estadísticamente significativa. - 6 estudios: 436 participantes, 215 con probióticos</p> <p><b>Insulina:</b> SMD [95%CI]; -0,44 [-0,84 -0,03], P=0.03 reducción estadísticamente significativa. - 6 estudios: 436 participantes, 215 con probióticos</p> <p><b>HOMA-IR:</b> SMD [95%CI]; -0,51 [-0,96 -0,05], P=0.03 reducción estadísticamente significativa - 5 estudios: 341 participantes, 166 con probióticos</p>
<b>Limitaciones</b>	<p>-Los ensayos clínicos son de un número de participantes pequeño. -Un estudio no informó sobre dosis y cepa de probiótico utilizada. -Pueden existir cambios de estabilidad de los probióticos en función del tipo de fabricantes.</p>
<b>Conclusiones obtenidas</b>	<p><i>“La suplementación con probióticos podría reducir el peso corporal y la masa grasa y mejorar algunos parámetros del metabolismo de lípidos y glucosa asociados. Por ello el empleo de probióticos se puede convertir en una estrategia para la prevención y tratamiento del sobrepeso/ obesidad en individuos adultos sanos”</i></p>

Los posibles mecanismos que se proponen en el metaanálisis para explicar estos hallazgos son los siguientes: los probióticos son capaces de modular la composición de la microbiota intestinal, aumentando las especies bacterianas productoras de AGCC y reduciendo la presencia de patógenos oportunistas. La barrera intestinal estaría protegida y esto traería consigo una disminución de la inflamación sistémica y de la acumulación de grasa, junto con mejoras en la sensibilidad a la insulina. Por todo ello, la suplementación con probióticos parece tener un efecto positivo sobre la homeostasis metabólica de los sujetos <sup>64</sup>.

Estas mejoras con la ingesta de probióticos, como se ha visto a lo largo del trabajo, podrían deberse a una menor endotoxemia metabólica, al reducir la producción de LPS por la reducción de patógenos oportunistas y aumentando la producción de butirato, ya que aumentan las especies productoras de este. Con esto se consigue mejorar la permeabilidad intestinal e inflamación tanto local como sistémica y por tanto puede tener ciertos efectos beneficiosos para el tratamiento de la obesidad.

## **CONCLUSIONES**

A través del desarrollo del presente trabajo se pueden sacar una serie de conclusiones sobre lo que sucede en el tejido adiposo durante la obesidad:

- La obesidad lleva a una disfunción del tejido adiposo. Este hecho provoca una incapacidad del tejido adiposo para almacenar ácidos grasos y, por tanto, aumenta la lipólisis y la liberación de ácidos grasos libres a la circulación sanguínea.
- El aumento en la producción de ácidos grasos libres genera un estado proinflamatorio dentro del tejido adiposo en el que están implicadas células inmunitarias (macrófagos). Los ácidos grasos libres se unen a los macrófagos generando un aumento de la liberación de citocinas proinflamatorias, junto con un estímulo para la mayor infiltración de células inmunitarias en el tejido adiposo, que finalmente provoca un estado proinflamatorio.
- En el estado proinflamatorio el tejido adiposo secreta adipocinas al torrente circulatorio con función inflamatoria. Como consecuencia hay una perpetuación del estado inflamatorio y cambios en el metabolismo energético, que se traducen en una mayor resistencia a la insulina y finalmente puede conducir a un mayor riesgo de padecer Diabetes Mellitus tipo 2.

En cuanto a la microbiota intestinal, se puede concluir:

- Una microbiota intestinal sana es clave para el correcto funcionamiento del sistema inmunitario y de la homeostasis energética.
- La microbiota intestinal y sistema inmunitario del huésped maduran conjuntamente, lo que favorece respuestas de tolerancia en el epitelio intestinal para conseguir mantener una adecuada homeostasis.
- La producción de ácidos grasos de cadena corta por la microbiota comensal favorece una regulación del metabolismo energético, inhibiendo la lipólisis en el tejido adiposo y aumentando la gluconeogénesis intestinal y las secreciones de incretinas (GLP-1), que llevan a un mejor control de la homeostasis de la glucosa. Además, también induce respuestas reguladoras por parte del sistema inmunitario, inhibiendo las respuestas inflamatorias.
- Dietas altas en grasa o uso de antibióticos, llevan a cambios en la composición y funcionamiento de la microbiota intestinal, generando una disbiosis que conduce a un mayor aprovechamiento energético de los alimentos y a una endotoxemia metabólica.

- La endotoxemia metabólica genera un estado proinflamatorio, por aumento en plasma de lipopolisacárido bacteriano. Todo ello produce cambios en el metabolismo energético que inducen un aumento de peso corporal, a favor de la ganancia de masa grasa.

En cuanto al uso de probióticos, se puede concluir:

- El consumo de probióticos puede producir beneficios en el tratamiento de enfermedades y alteraciones intestinales, debido al fortalecimiento de la barrera intestinal, exclusión de patógenos y la modulación que ejercen sobre el sistema inmunitario. Además, se puede generar aumento de las especies bacterianas productoras de butirato, uno de los ácidos grasos de cadena corta más importante.
- Se están realizando estudios clínicos empleando probióticos para el tratamiento de la obesidad, ya que parece que pueden llegar a modular la composición de la microbiota intestinal alterada, y mejorar ciertos parámetros plasmáticos asociados a la obesidad.
- Pero los estudios sobre el papel de los probióticos realizados en individuos obesos son limitados, por lo que no se puede llegar a conclusiones definitivas y harían falta más estudios y con mayor número de sujetos para determinar verdaderamente las acciones del uso de los probióticos.



## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Varela G. Libro Blando de la Nutrición en España. Madrid: Fundación Española de la Nutrición (FEN). 2013. ISBN: 978-84-938865-2-3.
2. Wang Z, Yuan D, Duan Y, Li S, Hou S. Key factors involved in obesity development. *Eat Weight Disord*. 2018; 23 (3): 267-274. Doi: 10.1007/s40519-017-0428-3
3. Panicker S, Wilding J. Etiopathogenesis of Obesity. En: Agrawal S, editor. *Obesity, Bariatric and Metabolic Surgery*. Springer, Cham (USA); 2016. Doi: 10.1007/978-3-319-04343-2\_2
4. González E. Obesidad: Análisis etiopatogénico y fisiopatológico. *Endocrinol Nutr*. 2013; 60 (1): 17-24. doi: 10.1016/j.endonu.2012.03.006
5. Luengo E, Ordóñez B, Bergua C, Laclaustra M. Obesidad, dislipemia y síndrome metabólico. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2005; 5 (D): 9-21. Doi: 10.1157/13083445
6. Lizarzaburu JC. Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. *An Fac med*. 2013; 74 (4): 315-320. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-55832013000400009](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832013000400009)
7. Tarantal A, Berglund L. Obesity and Lifespan Health: Importance of the Fetal Environment. *Nutrients*. 2014; 6 (4): 1725-1736. Doi: 10.3390/nu6041725
8. Aecosan.es [Internet]. Madrid (España): Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016. Estudio ALADINO. Disponible en: [http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/observatorio/Estudio\\_ALADINO\\_2015.pdf](http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/observatorio/Estudio_ALADINO_2015.pdf)
9. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*. 2018; 57 (1): 1-24. Doi: 10.1007/s00394-017-1445-8
10. Nelson DL, Cox MM. Regulación hormonal e integración del metabolismo de los mamíferos. En: Nelson DL, editor literario. *Lehninger, Principios de bioquímica*. 6º ed. Barcelona (España): Omega; 2015. P. 952-971.
11. Schroeder BO, Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat Med*. 2016; 22 (10): 1079-1089. Doi: 10.1038/nm.4185
12. Rodríguez A, Ezquerro S, Méndez-Giménez L, Becerril S, Frühbeck G. Revisiting the adipocyte: a model for integration of cytokine signaling in the regulation of energy metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015; 309 (8): 691-714. Doi: 10.1152/ajpendo.00297.2015

13. Hajer GR, Van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J.* 2008; 29 (24): 2959-2971. Doi: 10.1093/eurheartj/ehn387
14. Yao K, Duan Y, Li F, Tan B, Hou Y, et al. Leucine in Obesity: Therapeutic Prospects. *Trends Pharmacol Sci.* 2016; 37 (8): 714-727. Doi: 10.1016/j.tips.2016.05.004
15. Rutkowski JM, Stern JH, Scherer PE. The cell biology of fat expansion. *J Cell Biol.* 2015; 208 (5): 501-512. Doi: 10.1083/jcb.201409063
16. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes.* 2016; 7 (3): 189-200. Doi: 10.1080/19490976.2015.1134082
17. Kusminski CM, Scherer PE. Mitochondrial Dysfunction in White Adipose Tissue. *Trends Endocrinol Metab.* 2012; 23 (9): 435-443. Doi: 10.1016/j.tem.2012.06.004
18. López-Goñi I. Microbioma humano: un universo en nuestro interior. *Rev SEBBM.* 2018; 197 (1): 8-14. Disponible en: <https://www.sebbm.es/revista/pdf.php?id=27&isrevista=1>
19. Sebastián J, Sánchez C. De la flora intestinal al microbioma. *Rev Esp Enferm.* 2018; 110 (1): 51-56. Doi: 10.17235/reed.2018.4947/2018
20. Frick JS, Autenrieth IB. The Gut Microflora and Its Variety of Roles in Health and Disease. En: Dobrindt U, Hacker J, Svanborg C, editores. *Between Pathogenicity and Commensalism.* Vol 358. *Current Topics in Microbiology and Immunology.* Berlín: Springer; 2012. 273-289. Disponible en: [https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F82\\_2012\\_217](https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F82_2012_217)
21. Blottière HM, Doré J. The gut microbiota: an integrated interactive system. En: Nibali L, Henderson B, editores. *The Human Microbiota and Chronic Disease: Dysbiosis as a Cause of Human Pathology.* 1ª ed. Wiley Blackwell; 2016. p. 55-66. Doi: 10.1002/9781118982907
22. Ramakrishana BS. Role of the gut microbiota in human nutrition and metabolism. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 28 (4): 9-17. Doi: 10.1111/jgh.12294
23. Dethlefsen L, Mcfall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature.* 2007; 449 (7164): 811-818. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature06245>
24. Morgan XC, Huttenhower C. Chapter 12: Human microbiome analysis. *PLoS Comput Biol.* 2012; 8 (12): 1-14. Doi: 10.1371/journal.pcbi.1002808.
25. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011; 473 (7346): 174-180. Doi: 10.1038/nature09944.

26. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science*. 2011; 334 (6052): 105-108. Doi: 10.1126/science.1208344.
27. Mowat AM, Agace WW. Regional specialization within the intestinal immune system. *Nat Rev Immunol*. 2014; 14 (10): 667-685. Doi: 10.1038/nri3738
28. Guarner F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. *Nutr Hosp*. 2007; 22 (2): 14-19. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112007000500003](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112007000500003)
29. Arieta MC, Stiemsma L, Amenyogbe N, Brown EM, Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol*. 2014; 5 (427): 1-18. Doi: 10.3389/fimmu.2014.00427
30. Kaetzel CS. Cooperativity among secretory IgA, the polymeric immunoglobulin receptor, and the gut microbiota promotes host-microbial mutualism. *Immunol Lett*. 2014; 162 (2): 10-21. Doi: 10.1016/j.imlet.2014.05.008.
31. McGuire MK, McGuire MA. Got bacteria? The astounding, yet not-so-surprising, microbiome of human milk. *Curret Opinion in Biotech*. 2017; 44 (1): 63-68. Doi: 10.1016/j.copbio.2016.11.013.
32. Paul W, Toole O, Jeffery I. Gut microbiota and aging. *Science*. 2019; 350 (6265): 1214-1216. Doi: 10.1126/science.aac8469
33. Vaiserman AM, Koliada AK, Marotta F. Gut microbiota: A player in aging and a target for anti-aging intervention. *Ageing Res Rev*. 2017; 35 (1): 36-45. Doi: 10.1016/j.arr.2017.01.001.
34. Weng M, Walker WA. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. *J Dev Orig Health Dis*. 2013; 4 (3): 203-214. Doi: 10.1017/S2040174412000712.
35. Stiemsma LT, Michels KB. The Role of the Microbiome in the Developmental Origins of Health and Disease. *Pediatrics*. 2018; 141 (4): 1-22. Doi: 10.1542/peds.2017-2437.
36. Ramiro E, Pérez FJ, Castellote C, Franch A, Castell M. El intestino: pieza clave del sistema inmunitario. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008; 100 (1): 29-34. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1130-01082008000100006](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082008000100006)
37. Hevia A, Delgado S, Sánchez B, Margolles A. Molecular Players Involved in the Interaction Between Beneficial Bacteria and the Immune System. *Front Microbiol*. 2015; 18 (6): 1285. Doi: 10.3389/fmicb.2015.01285.
38. Feng T, Elson CO. Adaptive immunity in the host-microbiota dialog. *Mucosal Immunol*. 2011; 4 (1): 15-21. Doi: 10.1038/mi.2010.60.
39. Sansonetti PJ. To be or not to be a pathogen: that is the mucosally relevant question. *Mucosal Immunol*. 2011; 4 (1): 8-14. Doi: 10.1038/mi.2010.77.

40. Geurts L, Neyrinck AM, Delzenne NM, Knauf C, Cani PD. Gut microbiota controls adipose tissue expansion, gut barrier and glucose metabolism: novel insights into molecular targets and interventions using prebiotics. *Benef Microbes*. 2014; 5 (1): 3-17. Doi: 10.3920/BM2012.0065
41. Schijt TJ, Van der Poll T, de Vos W, Wiersinga WJ. The intestinal microbiota and host immune interactions in the critically ill. *Trends Microbiol*. 2013; 21 (5): 221-229. Doi: 10.1016/j.tim.2013.02.001.
42. Requena T, Martínez-Cuesta MC, Peláez C. Diet and microbiota linked in health and disease. *Food Funct*. 2018; 9 (2): 688-704. Doi: 10.1039/c7fo01820g
43. Scott KP, Gratz SW, Sherindan PO, Flint HJ, Duncan SH. The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacol Res*. 2013; 69 (1): 52-60. Doi: 10.1016/j.phrs.2012.10.020
44. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep*. 2006; 7 (7): 688-693. Doi: 10.1038/sj.embor.740073.
45. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012; 489 (7415): 242-249. Doi: 10.1038/nature11552
46. Kaetzel CS. Cooperativity among secretory IgA, the polymeric immunoglobulin receptor, and the gut microbiota promotes host-microbial mutualism. *Immunol Lett*. 2014; 162 (2): 10-21. Doi: 10.1016/j.imlet.2014.05.008.
47. Guarner F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. *Nutr Hosp*. 2007; 22 (2): 14-19. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112007000500003](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112007000500003)
48. Vadder F, Kovatcheva P, Goncalves D, Vinera J, Zitoun C, Duchamp A, et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell*. 2014; 156 (2): 84-96. Doi: 10.1016/j.cell.2013.12.016.
49. Canfora EE, Blaak EE. Acetate: a diet-derived key metabolite in energy metabolism: good or bad in context of obesity and glucose homeostasis? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017; 20 (6): 477-483. Doi: 10.1097/MCO.0000000000000408.
50. Hevia A, Delgado S, Sánchez B, Margolles A. Molecular Players Involved in the Interaction Between Beneficial Bacteria and the Immune System. *Front Microbiol*. 2015; 18 (6): 1285. Doi: 10.3389/fmicb.2015.01285.
51. Luota R, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Reshaping the Gut Microbiota at an Early Age: Functional Impact on Obesity Risk? *Ann Nutr Metab*. 2013; 63 (2): 17-26. Doi: 10.1159/000354896.
52. Weiss GA, Hennet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci*. 2017; 74 (16): 2959-2977. Doi: 10.1007/s00018-017-2509-x.

53. Gérard C, Vidal H. Impact of Gut Microbiota on Host Glycemic Control. *Front Endocrinol.* 2019; 10 (29): 1-13. Doi: 10.3389/fendo.2019.00029.
54. Sonnenburg JL, Bäcked F. Diet–microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature.* 2016; 535 (7610): 56-64. Doi: 10.1038/nature18846.
55. Netto Candido TL, Bressan J, Alfenas RCG. Dysbiosis and metabolic endotoxemia induced by high-fat diet. *Nutr Hosp.* 2018; 35 (6): 1432-1441. Doi: 10.20960/nh.1792.
56. Bleau C, Karelis AD, St-pierre DH, Lamantagne L. Crosstalk between intestinal microbiota, adipose tissue and skeletal muscle as an early event in systemic low-grade inflammation and the development of obesity and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015; 31 (6): 545-561. Doi: 10.1002/dmrr.2617.7.
57. Back KE, Laerke HN, Hedemann MS, Nielsen TS, Ingerslev AK, Gundelund DS, et al. Impact of Diet-Modulated Butyrate Production on Intestinal Barrier Function and Inflammation. *Nutrients.* 2018; 10 (10): 1-19. Doi: 10.3390/nu10101499.
58. Sánchez B, Delgado S, Blanco-Míguez A, Laurenço A, Gueimonde M, Margolles A. Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. *Mol Nutr Food Res.* 2017; 61 (1): 1-15. Doi: 10.1002/mnfr.201600240.
59. Holscher HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes.* 2017; 8 (2): 172-184. Doi: 10.1080/19490976.2017.
60. Quigley EM. Prebiotics and probiotics; modifying and mining the microbiota. *Pharmacol Res.* 2010; 61 (3): 213-218. Doi: 10.1016/j.phrs.2010.01.004.
61. Gálvez J, Rodríguez ME, Camuesco D. Fibra dietética. En Ángel Gil, director. *Tratado de Nutrición: Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición.* 3ª ed. España: Panamericana; 2017. p. 87-109.
62. Borgeraas H, Johnson LK, Skattebu J, Hertel JK, Hjelmessaeth J. Effects of probiotics on body weight, body mass index, fat mass and fat percentage in subjects with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2018; 19 (2): 219-232. Doi: 10.1111/obr.12626.
63. Yan S, Tian Z, Li M, Li B, Cui W. Effects of probiotic supplementation on the regulation of blood lipid levels in overweight or obese subjects: a meta-analysis. *Food Funct.* 2019; 10 (3): 1747-1759. Doi: 10.1039/c8fo02163e.
64. Wang Z, Xin S, Ding L, Ding W, Hou Y, Liu C, et al. The Potential Role of Probiotics in Controlling Overweight/Obesity and Associated Metabolic Parameters in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019; 15 (1): 1-13. Doi: 10.1155/2019/3862971.