

TRABAJO FIN DE GRADO
GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA



OBESIDAD Y MICROBIOTA INTESTINAL

Autora: Lucía Pollo Vegas
4ºCurso de NHYD
Facultad de Medicina
UVA

Tutor: Dr. Antonio Orduña
Catedrático de Microbiología
Facultad de Medicina
UVA

RESUMEN

La creciente prevalencia de la obesidad por una parte, y los avances tecnológicos en las técnicas genéticas por otra, han despertado gran interés por las causas de la obesidad y en concreto han permitido explorar un nuevo campo de investigación en la etiopatogenia de la obesidad. Numerosos estudios han establecido una relación causal entre el microbiota intestinal que coloniza el tracto digestivo y el desarrollo de obesidad o sobrepeso, así como, la relación entre la obesidad, el cambio de los hábitos alimentarios y la modificación de la microbiota intestinal. En este sentido, a la microbiota intestinal se le considera como un factor endógeno que afecta al desarrollo de la obesidad. Por otra parte, la relación entre determinados géneros bacterianos y la obesidad han dado lugar a nuevas posibilidades terapéuticas de la obesidad. Así, en los últimos años el uso de prebióticos y probióticos ha despertado un gran interés en los investigadores nutricionales y han sido propuestos como posible vía alternativa como tratamiento de la obesidad, gracias a su capacidad para mejorar los parámetros bioquímicos y la modulación de la microbiota intestinal.

PALABRAS CLAVE: Microbiota intestinal (MI), obesidad, grasas.

ABSTRACT

The increasing prevalence of obesity on the one hand, and technological advances in genetic techniques on the other, have aroused great interest in the causes of obesity and in particular have allowed explore a new field of research in the pathogenesis of obesity. Numerous studies have established a causal relationship between the gut microbiota that colonizes the digestive tract and the development of obesity or overweight, and the relationship between obesity and eating habits change and modification of the gut microbiota. In this regard, the gut microbiota is considered as an endogenous factor affecting the development of obesity. Moreover, the relationship between certain bacterial genera and obesity have led to new therapeutic possibilities of obesity. Thus, in recent years the use of prebiotics and probiotics has aroused great interest in nutritional researchers and have been proposed as a possible alternative route for the treatment of obesity, thanks to its ability to improve the biochemical parameters and modulation of the gut microbiota.

KEYWORDS: Gut microbiota, obesity, faty

ÍNDICE

- JUSTIFICACIÓN.....	Pag. 1
- OBJETIVOS.....	Pag. 2
- MÉTODOS.....	Pag. 2
- INTRODUCCIÓN.....	Pag.3-16
● OBESIDAD.....	Pag.3
• Concepto de obesidad.....	Pag.3
• Fenotipos de obesidad.....	Pag.4
• Datos epidemiológicos de la prevalencia de obesidad.....	Pag.5
• Etiología de la obesidad.....	Pag.6-9
• <i>Factores metabólicos y neuroendocrinos.....</i>	<i>Pag.7</i>
• <i>Factores genéticos.....</i>	<i>Pag.8</i>
• <i>Factores ambientales.....</i>	<i>Pag.8</i>
• <i>Factores nutricionales.....</i>	<i>Pag.9</i>
• Obesidad y riesgo para la salud.....	Pag.9
● MICROBIOTA INTESTINAL.....	Pag.10
• Evolución de la microbiota intestinal.....	Pag.10-12
• Funciones de la microbiota intestinal.....	Pag.13-16
• <i>Funciones metabólicas.....</i>	<i>Pag.13</i>
• <i>Funciones tróficas.....</i>	<i>Pag.13</i>
• <i>Funciones neuronales.....</i>	<i>Pag.15</i>
• <i>Funciones inmunológicas.....</i>	<i>Pag.15</i>
• <i>Funciones de protección.....</i>	<i>Pag.16</i>
- DESARROLLO.....	Pag.17-28
● RELACIÓN ENTRE LA MICROBIOTA Y LA OBESIDAD.....	Pag.17-28
• Influencia de la microbiota intestinal en el desarrollo de la obesidad.....	Pag.19-22
• <i>Modificación de la barrera intestinal.....</i>	<i>Pag.19</i>
• <i>Aumento del suministro de las calorías totales.....</i>	<i>Pag.20</i>
• <i>Aumento de LPL.....</i>	<i>Pag.21</i>
• <i>Endotoxemia, aumento de la permeabilidad intestinal y sistema de endocarabionides.....</i>	<i>Pag.21</i>
• Dieta e influencia en la microbiota intestinal.....	Pag.22-25
• <i>Dieta alta en grasa e influencia en la MI.....</i>	<i>Pag.23</i>
• Uso de Prebióticos y Probióticos en el tratamiento de la obesidad.....	Pag.26-28
• <i>Efecto de la fibra como prebiótico.....</i>	<i>Pag.28</i>
-CONCLUSIONES.....	Pag.29-30
-BIBLIOGRAFÍA	
-ANEXO	

JUSTIFICACIÓN

Durante décadas las cifras de prevalencia de la obesidad han ido ascendiendo, convirtiéndose en los últimos años en números poblacionales alarmantes, por lo que se ha convertido en una de las enfermedades no transmisibles más prevalentes a nivel mundial. Recientes publicaciones han alertado del impacto sobre la salud y el enorme coste económico que esto supone.

La **Organización Mundial De La Salud (OMS)**, ha advertido en el último Congreso Europeo de Obesidad (Praga 2015), sobre las proyecciones de expansión de sobrepeso y obesidad para el año 2030, mostrando unas cifras realmente alarmantes y alertando que, “Europa sufrirá una crisis de obesidad de enormes proporciones”, donde, el 89% de los hombres sufrirá sobrepeso y 48% obesidad.¹

Las estimaciones del coste económico que supondría el tratar las enfermedades crónicas inducidas por el sobrepeso y obesidad, indican que en la actualidad podrían ser una carga insostenible para los sistemas de salud públicos. La OMS estima que, el cuidado de las patologías de los adultos con sobrepeso y obesidad representa el 6% del gasto general en salud de los países europeos.²

España se encuentra situada entre los países donde se espera un incremento importante de la enfermedad, con cifras aproximadas al 30% para la obesidad y 70% para el sobrepeso.²

Por ello, es importante conocer factores que influyen en este aumento de la obesidad para poder actuar sobre ellos de una manera eficaz, por medio de estrategias, programas o nuevos tratamientos.

En los últimos años han aparecido un número importante de publicaciones que investigan sobre la influencia de la microbiota intestinal (MI) en la aparición o mantenimiento de la obesidad.

Aunque aún no está del todo claro, se han descubierto datos sorprendentes sobre el mutualismo entre el organismo humano y la MI, por lo que, en el momento actual se considera a la MI como uno de los posibles factores implicados en la obesidad y se plantea como posible vía alternativa de tratamiento.

OBJETIVOS

En la presente revisión bibliográfica se plantea profundizar en el conocimiento de la situación actual de la obesidad y de su relación con la MI, por lo que nos hemos establecido como objetivos específicos:

1. Conocer la situación actual en el conocimiento entre la relación simbiótica entre la MI y el organismo humano, así como su posible implicación en la patogenia de la obesidad.
2. Conocer la situación actual sobre el uso de prebióticos y probióticos como posible vía alternativa de tratamiento en la obesidad.
3. Conocer la situación actual en el conocimiento sobre la implicación dietética en la relación con MI, organismo humano y obesidad.

Esta revisión se toma como la base para diseñar un proyecto de investigación que podría ser mi tesis doctoral.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos científicos en las distintas bases de datos de Ciencias de la Salud: Pubmed, Medline, Scielo, atendiendo, entre otras, a las palabras o términos claves, “obesidad”, “microbiota intestinal”, combinadas, “interacciones”, “inflamación” “fibra”, “modulación de los prebióticos”.

Además se realizó una búsqueda bibliográfica en revistas de alto impacto, como es *Nature*, *Science*, *New England Journal of Medicine*, en las bases de datos disponibles de la Universidad de Valladolid.

INTRODUCCIÓN

OBESIDAD

CONCEPTO DE OBESIDAD

La obesidad se define como, la enfermedad caracterizada por un acúmulo excesivo de grasa corporal, como consecuencia de un ingreso calórico superior al gasto energético del individuo. ²

Para poder catalogar a un individuo como obeso o con sobrepeso, es necesario cuantificar la proporción de grasa corporal existente, lo cual, se puede realizar por diferentes técnicas, como son, la resonancia magnética, tomografía computarizada y la hidrodensimetría, entre otras. Dichas técnicas no son utilizadas en la práctica diaria, ya que suponen un coste elevado, por lo que se tiende a utilizar técnicas antropométricas y el índice de masa corporal (IMC).

El IMC es la razón existente entre el peso en kilogramos y la talla al cuadrado en metros, y se trata de uno de los principales criterios antropométricos para realizar el diagnóstico del sobrepeso y la obesidad, debido que esta estrechamente relacionado con la grasa corporal.

Existen diferentes tablas que definen los grados de sobrepeso y obesidad. La Sociedad Española para el estudio de la obesidad (SEEDO) y la OMS han establecido las siguientes relaciones. (Tabla 1 y 2)

<20	Delgadez
20-25	Peso normal
25-30	Exceso de peso
30-40	Obesidad Moderada
>40	Obesidad Mórbida

18,5-24.9	Normopeso
>25	Exceso De Peso
25-29.9	Sobrepeso
30-34,9	Obesidad Grado I o moderada
35-39.9	Obesidad Grado II o severa
>40	Obesidad Grado III o Mórbida

FENOTIPOS DE OBESIDAD

Se debe destacar que, existen dos tipos de obesidad según **la distribución de grasa corporal** y dependiendo el tipo, es considerado como un factor de riesgo añadido, ya que se ha observado que el metabolismo de la grasa **abdominal previsceral** y la **periférica** es distinto. Por ello, la distinta distribución de grasa en el cuerpo juega un papel importante en la génesis de comorbilidades.²

- **Obesidad abdominal o androide** (*central o troncular*). Más frecuente en varones y la grasa tiende acumularse en la parte superior del tronco, en torno a la cintura y esta compuesta por grasa subcutánea y previsceral. La obesidad de este tipo se ha demostrado que su tejido adiposo es metabólicamente más activa, por lo que las comorbilidades son mas frecuentes.
- **Obesidad gluteo-femoral o ginoide** (*periférica*). Es más frecuente en mujeres y la grasa se acumula a nivel de las caderas y muslos. Tejido adiposo metabólicamente menos activo y se asocia a menos comorbilidades.

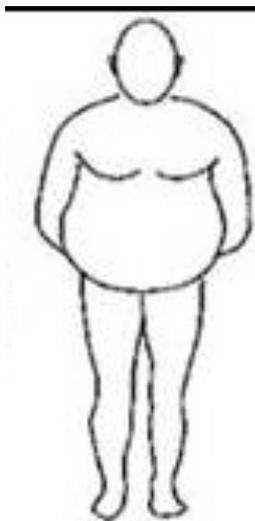


Figura 1. Obesidad tipo Androide



Figura 2. Obesidad tipo Ginoide

Fuente: FOTOS DE RESPYM (Revista salud publica y nutrición) volumen 11. No 2 abril-junio 2010

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA PREVALENCIA EN OBESIDAD Y SOBREPESO¹

Cabe destacar que las cifras de obesidad son realmente alarmantes, y desde la década de los ochenta la OMS ha venido advirtiendo de la importancia de abordar el problema de la obesidad de forma prioritaria, por ello, el abordaje de la obesidad es una de las prioridades de la sanidad pública internacional.

En este sentido la prevalencia de obesidad infantil, cada vez mayor, se asocia a un cambio de estilo de vida y al ambiente obesogénico en el que la población infantil crece.

Según los datos publicados en página WEB oficial de la OMS, desde 1980 la prevalencia de la obesidad ha sufrido una tendencia continua al aumento, llegando a doblar el número de personas obesas y con sobrepeso en todo el mundo a las personas con normopeso. En 2014, más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales, 600 millones eran obesos. Esto supone que, el 39% de las personas adultas de 18 o más años tenían sobrepeso, y el 13% eran obesas.

En todo el mundo, el número de lactantes y niños pequeños (de 0 a 5 años) que padecen sobrepeso u obesidad aumentó de 32 millones en 1990 a 42 millones en 2013. Sólo en la Región de África de la OMS, el número de niños con sobrepeso u obesidad aumentó de 4 a 9 millones en el mismo periodo. Incluso, en los países en desarrollo con economías emergentes (clasificados por el Banco Mundial como países de ingresos bajos y medianos) la prevalencia de sobrepeso y obesidad infantil entre los niños de edad preescolar supera el 30%.

Las estimaciones de la OMS dicen que, si se mantienen las tendencias actuales el número de lactantes y niños pequeños con sobrepeso aumentará a 70 millones para el 2025 y sin una intervención mantendrán el sobrepeso durante la infancia, adolescencia y la edad adulta.

Cabe destacar, que la distribución geográfica de la obesidad a nivel mundial no es homogénea. Los países industrializados, con mayor nivel socioeconómico, se caracterizan por tener mayores índices de obesidad.

ETIOLOGÍA DE LA OBESIDAD

La obesidad es un trastorno crónico y puede considerarse como un síndrome de etiología multifactorial, en el que se han implicado múltiples factores ambientales y genéticos.

Existen múltiples estudios sobre la obesidad enfocados en distintos ámbitos, con resultados dispares, lo que indica que su etiología no está del todo clara. Su origen se relaciona con un conjunto complejo de factores, de tipo biológico, conductual y ambientales, por lo que resulta complicado conocer en cada caso particular cuál es el responsable del desarrollo de la enfermedad.

En este sentido y para profundizar en la etiología de la obesidad hemos de diferenciar las dos grandes formas de obesidad:²

1. Obesidad primaria, simple o exógena, idiopática

Podemos hablar de obesidad primaria como el resultado de un desequilibrio a largo plazo entre ingesta y gasto energético, dando lugar a un balance positivo de energía cuyo exceso se acumula, esencialmente, en los depósitos grasos, regulado por múltiples vías que incluyen metabólicos, hormonas y neuropeptidos.

Es la más frecuente, un 95% de los casos es de esta naturaleza y su etiopatogenia se conoce parcialmente.

2. Obesidad secundaria o sindrómica

Originada por afectaciones a nivel del sistema nervioso central, como trastornos hipotalámicos, endocrinopatías o síndromes dismórficos de origen genético. Algunos ellos son los siguientes:⁴

- Síndrome de Prader-Willi
- Síndrome de Laurence-Moon-Bield
- Síndrome de Cohen
- Síndrome de Alstrom-Hallgren.

En el resto del trabajo solo nos centraremos en la obesidad primaria, por lo que es oportuno hablar de los distintos factores etiológicos implicados:

1. Factores metabólicos y neuroendocrinos

Un individuo debe ingerir una cantidad de energía en forma de alimentos que satisfaga sus necesidades energéticas, y dicha ingesta es regulada a través de un complejo sistema nervioso y hormonal, que integra al centro hipotálamo-hipófisis, sistema límbico y distintas señales de naturaleza hormonal.³

Podemos hablar de una regulación de la ingesta por medio de señales eferentes elaboradas fundamentalmente a nivel hipotalámico, donde residen los centros directamente implicados en la ingesta de alimentos y en la regulación del gasto energético. Pero para que el hipotálamo cumpla su papel de órgano efector, debe integrar una serie de señales aferentes procedentes de vías periféricas, del propio hipotálamo, del sistema límbico, áreas corticales y subcorticales.

La información periférica es compleja, y se encuentra integrada por una serie de neurotransmisores que afectan a la ingesta con carácter orexígeno o anorexígeno. Además, estas señales pueden ser de corto o largo plazo.³

- **De corto plazo:** Son las relacionadas con el estatus metabólico de los sustratos energéticos, que lógicamente son consecuencia del estatus endocrino del organismo, y así mismo, en gran medida del estatus de hormonas gastrointestinales (grelina, colecistocinina..)
- **De largo plazo:** Son un grupo de distintas hormonas que informan a largo plazo al encéfalo de los depósitos corporales de energía, hablando en concreto de los depósitos de grasa, ya que los de glucógeno comparativamente con los de grasa son mucho más inferiores. Entre estas hormonas destaca la leptina, pero también son muy importantes la insulina, diferentes citocinas, como, TNF-alfa e interleukina-1Beta.

Estas últimas hormonas pertenecen a la familia de las citoquinas inflamatorias, por lo que la obesidad se asocia con un estado de inflamación crónica. Además, el individuo obeso presenta niveles elevados de éstas y otras moléculas proinflamatorias, y en particular TNF-alfa, lo que contribuye al estado de inflamación.

Todos los procesos implicados en la información, integración y respuesta, se llevan a cabo por una gran cantidad de proteínas (hormonas, receptores, enzimas...) las cuales se codifican a través de la expresión de los genes correspondientes, cuya activación o no depende de muchos factores exógenos y endógenos, de ahí el gran interés por la genómica de la obesidad.

En los últimos años ha habido un gran avance en el establecimiento del mapa genético de la obesidad humana, que muestra que existen más de 450 genes, biomarcadores y regiones cromosómicas que se asocian con genotipos de la misma. Asimismo, se conoce que existen mutaciones presentes en ciertos genes, que se relacionan con una aparición temprana y severa de la obesidad.

2. Factores genéticos

Desde hace tiempo, se conoce sobre la existencia sobre los factores genéticos en la incidencia de la obesidad, los cuales han sido demostrados con estudios observacionales, donde se relaciona el IMC de padres e hijos gemelos mono y dicigóticos, tanto de padres biológicos como de padres adoptivos.³ Ello ha permitido establecer que el riesgo de padecer obesidad infantil es inferior al 10% si los padres presentan normopeso, de alrededor de un 50% si uno de ellos es obeso, y de hasta un 80% si ambos muestran obesidad.³

Hasta el momento se ha demostrado la relación existente de 32 genes del genoma humano con el IMC. Sin embargo, en el estudio que realizó Spelites et al² en 2010, con 249.796 individuos voluntarios observó que de 18 loci que tenían relación con la obesidad, la contribución en el IMC de la población solo se presentó en un 2% de los casos. ²

Las seis lesiones monofónicas principales que producen desordenes endocrinos y que conllevan obesidad en humanos son:²

- A. Deficiencia congénica de leptina
- B. Defectos en el receptor de leptina
- C. defectos en la pro-hormona convertasa I
- D. Deficiencia en la proopiomelanocortina (POMC)
- E. Defectos en el receptor de la melanocortina-4
- F. Defectos en el receptor gamma-2 en el peroxisoma proliferador activado

Ahora bien, la genética por si sola no basta para explicar el desarrollo de la obesidad, sino que la mayor o menor expresión de la misma viene a su vez modulada por los factores ambientales, ya que solo estamos hablando que solo un 2% de los casos de origen genético.³

3. Factores ambientales

A lo largo de los años se ha creado un ambiente *obesogénico*, que promueve al aumento de las cifras de obesidad.

En dicho ambiente, la industria alimentaria ofrece una amplia gama de productos alimentarios de alta densidad calórica y de perfil nutricional poco correcto, a precios bajos y accesibles, por lo que incita a su consumo. A esto le añadimos el cambio de estilo de vida, donde la actividad física se ha visto mermada gracias a las comodidades existentes, como son los medios de transportes y la tecnología, entre otros.

4. Factores nutricionales

Esta claro, que el aumento de la ingesta y la disminución de la actividad física promueve un balance positivo de la energía. El cambio de mentalidad, el trabajo y la oferta de productos, típico de sociedades industrializadas, favorece el cambio de hábitos de ingesta de alimentos, y el aumento de las raciones servidas, tanto a nivel domestico como en restauración.

Además, la alta ingesta de cereales refinados y productos azucarados hace que aumente la carga glucémica de la dieta, que condiciona una respuesta insulinémica que se le asocia a un mayor apetito postprandial y a una disminución de la capacidad de oxidación grasa, favoreciendo así el depósito de grasas en el organismo.

OBESIDAD Y RIESGO PARA LA SALUD

Distintos estudios muestran que la obesidad se relaciona con una mayor morbimortalidad.

El IMC está directamente relacionado con un mayor riesgo de mortalidad , debido a que, cuanto mayor es el sobrepeso en un individuo mayor es el riesgo de padecer otro tipo de comorbilidades.³

Algunas de ellas son las siguientes:

Hipertensión arterial: En general, el aumento del peso del 20% respecto al peso ideal se asocia a un riesgo relativo ocho veces mayor de presentar hipertensión.

Cardiopatías: La presencia de hipercolestolemia es mas elevada en el sujeto obeso que en la población general. Existe una relación positiva entre el peso corporal y los niveles de triglicéridos, colesterol total, LDL y colesterol VLDL plásmaticos, así como una correlación negativa entre el peso corporal y el colesterol HDL, lo que supone un riesgo elevado de sufrir cardiopatía isquémica. Además, la obesidad produce un aumento del volumen circulante, del volumen diastólico del ventriculo izquierdo y del gasto cardiaco, responsable a medio-largo plazo de hipertrofia y dilatación ventricular izquierda, por ello, la insuficiencia cardiaca es más frecuente en obesos hipertensos.

Diabetes Mellitus: La obesidad se asocia a un incremento de la secreción de insulina e hiperinsulinismo que se presenta debido a la resistencia periférica de la hormona y a una disminución de sus receptores.

Esteatosis hepática y litiasis biliar: Existe una relación existente entre la obesidad y la génesis de colelitiasis, debido al aumento de la síntesis de colesterol que se produce en la obesidad.

Patologías osteomusculares

MICROBIOTA INTESTINAL

La (MI) es el conjunto de microorganismos presentes a lo largo del tubo digestivo, que conviven y crecen con el en un estado de **mutualismo**, de tal manera, que la MI ejerce funciones nutricionales, metabólicas y protectoras que la vuelven indispensable para el huésped. Y en el sentido opuesto el tubo digestivo le entrega los nutrientes y condiciones adecuadas para su crecimiento y desarrollo de la MI.⁵

Los datos sobre la MI son llamativos. Es heterogénea y se estima que puede estar integrada por más de 100 billones de microorganismos, incluyendo como mínimo 1000 especies bacterianas distintas y más de tres billones de genes, 150 veces más que el genoma humano.

El número de células microbianas en el lumen es 10 veces mayor que las células eucariotas del organismo, lo que representa entre 1-2kg de peso corporal.⁶

La presencia de la MI impacta fuertemente en la expresión de genes implicados en la defensa del organismo, la regulación de la función intestinal de barrera, protección frente patógenos, como en la evaluación del epitelio y la digestión/absorción de nutrientes en la mucosa intestinal del huésped, contribuyendo significativamente a nuestra fisiología y metabolismo.⁷

EVOLUCIÓN Y VARIACIÓN DE LA MI

La MI es cuantitativa y cualitativamente variable a lo largo del tiempo, ya que so muchos los factores que pueden influir en su implantación y modificación.

Un feto en el útero se considera prácticamente estéril tanto interna como externamente, por lo que se puede decir que existe prácticamente MI, y es en el momento del parto cuando es rápidamente colonizado tanto por microorganismos maternos, como del ambiente. Dependiendo del tipo de parto, natural o por cesárea, la alimentación, artificial o leche materna y el ambiente del bebe varia el tipo de MI.⁸ Cabe destacar, que existen evidencias sobre la existencia de bacterias en muestras de líquidos amnióticos y sangre de cordón umbilical obtenidos de madres y neonatos sanos, y en el meconio de niños nacidos tanto por parto natural como por cesárea.² La importancia de estas primeras colonizaciones es grande ya que se sabe por los estudios de metagenómica de la microbiota, que las primeras exposiciones del bebé al ambiente cumplen un papel decisivo en la adquisición de la MI.⁹

Después de 3 o 4 semanas del nacimiento la MI comienza a estabilizarse y es a la edad de 3 años cuando existe una MI estable, y será básicamente la existente en la edad adulta. Aún a pesar de esta estabilidad se ha observado que con la edad surge un cambio en la proporción de Bacteroidetes/Firmicutes, siendo mayor a edades más tempranas. Esta proporción va disminuyendo con la edad, de forma que Firmicutes disminuye siguiendo una tendencia opuesta a

las Bacteroidetes que aumenta. Las consecuencias y la razón de este cambio aun no están claras. además. Por otra parte, se ha observado, que la MI entre familiares de mismo grado es similar, lo cual hace pensar que posiblemente la MI sea heredable en un sentido más amplio.⁹

Las primeras bacterias colonizadoras en el momento de nacer son bacterias anaerobias facultativas, estreptococos y coliformes, posteriormente predominan las bacterias anaerobias estrictas de los géneros *Clostridium*, *Bacteroides* y *Bifidobacterium*.

Las bacterias que predominan en las primeras semanas del nacimiento (*Streptococcus*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*) están también relacionadas con los grupos bacterianos representativos en la leche materna. Estas bacterias pueden producir un ambiente reductor favorable para la colonización de bacterias anaerobias (*Bifidobacterias*, *Bacteroides* y *Clostridium*).²

La introducción de la alimentación complementaria también influye en la MI que va evolucionado hasta los 2-4 años de edad, la cual va a permanecer estable, sufriendo pocos cambios, hasta la edad adulta.

La MI difiere de un individuo a otro. Solo 1/3 de la MI es común a la mayoría de la población, mientras que los otros dos tercios de la MI son específicos de cada persona.⁶

Al parecer, las poblaciones dominantes suelen permanecer estables a lo largo del tiempo. Sin embargo, la población bacteriana puede sufrir variaciones a lo largo del tiempo, debido a varios factores:⁹

- **La Edad:** EL número de *Clostridium spp.* aumenta a lo largo de la vida, mientras que el de *Bifidobacterium spp.* disminuye. En ancianos es más frecuente el aislamiento de *Clostridium difficile*, mohos y enterobacterias que en individuos jóvenes.
- **Tipo de Dieta:** Se ha observado que en comunidades con dieta occidental, caracterizada por alto contenido en grasa, proteínas de origen animal y baja en fibra, parece contener mayores niveles de *Bacteroides spp* y *Clostridium spp* y menos niveles de bacterias lácticas en comparación con la de comunidades orientales.
- **Ambiente:** La microbiota ambiental compite con la MI pudiendo desplazar a algunas de sus especies.
- **Uso de antibióticos:** Actúan de forma selectiva sobre grupos bacterianos de la MI, haciéndoles desaparecer y favoreciendo el desequilibrio entre las especies bacterianas e incluso su sustitución.

Gracias a las nuevas técnicas de secuenciación del gen 16srRNA se ha comenzado a identificar los phylum dominantes en el intestino humano, siendo tres los principales:^{2,10}

- **FIRMICUTES:** Es el phylum más abundantes y contiene alrededor de 200 géneros, incluyendo *Lactobacillus*, *Mycoplasma*, Bacilos y *Clostridium* y *Enterococcus*.
- **BACTEROIDETES:** Incluye especies *Bacteroides*.
- **ACTINOBACTERIA:** Es el género que se presenta en menor proporción.

La MI no solo difiere de un individuo a otro, sino que dentro de uno mismo, a lo largo del tubo digestivo los géneros son diferentes cuantitativamente y cualitativamente hablando.

El esófago contiene microorganismos que llegan con la saliva y los alimentos. En el estómago y duodeno albergan un reducido número de microorganismos debido a su pH ácido que se adhieren a la superficie mucosa o en tránsito, ya que las secreciones ácidas, biliares y pancreáticas destruyen la mayor parte de los microorganismos ingeridos y el peristaltismo impide la colonización estable en la luz.⁷

A lo largo del yeyuno y el íleon el número de microorganismo aumenta y ya es en el colon donde nos encontramos con la mayoría de la microbiota comensal.⁸

En la siguiente tabla se resume:

Tabla 3 Composición de la MI en el ser humano

Localización	Grupos Bacterianos	Concentracion UFC
Esófago	<i>Streptococcus</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Veillonella</i>	10 ¹ -10 ³ /ml
Esófago	<i>Bacteroides</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Streptococcus</i>	10 ⁷ /ml
Duodeno	<i>Bacteroides</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Lactobacillus</i>	10/ml
Yeyuno + Íleo	<i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Enterobacterias</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Streptococcus</i>	10 ⁹ /g
Colon	<i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Metanobacterias</i> , <i>Pseudomonas</i> <i>Estafilococcus</i> , <i>Streptococcus</i>	10 ¹⁴ /g

Fuente: ²

FUNCIONES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

La MI del ser humano actúa como un órgano virtual exteriorizado, metabólicamente adaptable y flexible, así como rápidamente renovable. Cumple un papel importante en el huésped ya que le atribuye funciones sumamente importantes para el organismo humano, por lo que la estabilidad de dicha microbiota es fundamental para el buen estado del mismo.

Los estudios con colonización intestinal controlada han permitido, hasta el momento, atribuirle las siguientes funciones: ^{5,7,11}

1. Funciones Metabólicas

La MI desarrolla una importante actividad en organismo humano proveyéndole de grandes capacidades metabólicas, ya que es capaz de metabolizar los sustratos o residuos no digeribles, como el moco endógeno y los detritus celulares. La gran diversidad del microbioma bacteriano de la MI proporciona una gran variedad de enzimas y vías bioquímicas distintas de los recursos propios del anfitrión que aumenta sustancialmente la capacidad metabólica del intestino.

Recientemente se ha demostrado comparando ratones libres de gérmenes y ratones colonizados por la MI distal convencional, que aumenta la capacidad del hospedado para extraer energía de la dieta y almacenarla en forma de triglicéridos en el tejido adiposo, de tal manera, que existe un aumento del peso, tal que, los ratones libres de gérmenes una vez convencionalizados aumentaron un 42% su masa grasa y disminuyó un 7% su masa magra.²

Uno de los motivos por los que hay un aumento del peso cuando existe MI es debido a que, las bacterias pertenecientes a dicha microbiota poseen enzimas capaces de digerir los polisacáridos presentes en la pared celular de las plantas (Xilano, pectina, almidón, banano e inulina) los cuales, no son digeribles para los mamíferos, y que a través de la fermentación bacteriana en la mucina del hospedador pueden ser degradados, lo que produce productos intermediarios, como el lactato, succinato, dióxido de carbono, hidrógeno, metano, etanol, ácido láctico y ácidos grasos de cadena corta (AGCC) (**acetato, butirato y propionato**). Son estos últimos los responsables del aporte energético de la fermentación bacteriana, la cual puede llegar a proveer aproximadamente el **10% de la energía en el ser humano**. Por lo que, aquellos animales exentos de MI no podrán aprovechar esta energía.

La fermentación no solo aporta energía extra para el anfitrión, sino que también favorece la absorción de iones (Ca, Mg, Fe) en el ciego, la producción de vitaminas (K, B12, biotina, ácido fólico y pantoténico), así como la síntesis de aminoácidos a partir del amoníaco o la urea.

Otro de los motivos por los que la MI y sus metabolitos promueven el aumento de la masa grasa, es por su capacidad para regular la expresión de genes implicados en la transformación y absorción de los carbohidratos de la dieta y lípidos complejos en el anfitrión.

Dicha absorción de glucosa y lípidos promueve el aumento de la insulinemia. Ambos son estímulos lipogénicos que promueven la expresión de ARNm en el hígado que codifica dos enzimas claves en la síntesis de *novo* de AG, las cuales son, Acetil-CoA carboxilasa y ácido grasa sintasa y con ello, el la hipertrofia del tejido adiposo.¹⁰

Esto fue demostrado tras la inducción del transportador de monosacáridos (contrantransportador Na⁺/glucosa) de ratones colonizados con *B. thetaiotaomicron*, cepa caracterizada por su capacidad transporte, union y digestión de carbohidratos complejos por la presencia de numerosas glicosilhidrolasas.⁸

Además, la colonización microbiana reduce los niveles circulantes del factor adiposo inducido por ayuno (Fiat, *fasting-induced adipose factor*) en el intestino y el músculo esquelético y los los niveles hepáticos de la proteína quinasa activada por AMP fosforilada, que en conjunto contribuyen a la reducción de la oxidación de grasa y al aumento de su almacenamiento.

Determinados componentes de la microbiota comensal también regulan los lípidos séricos y el colesterol, al participar en el reciclaje de los ácidos biliares. Otras enzimas bacterianas catalizan principalmente la desconjugación, deshdroxilacion y absorción de los lípidos de la dieta a través del intestino.¹¹

Las bacterias fecales comensales también reducen el colesterol a coprostanol y, por lo tanto, aumentan sus excreción en heces.

2. Funciones Tróficas

Las bacterias intestinales ejercen un control sobre la proliferación y diferenciación de las células epiteliales. Esto es así debido a que la fibra no digerible para el organismo humano es el principal sustrato energético de la MI, la cual va a ser fermentada a nivel del colon. Es este proceso el que permite la obtención de AGCC, siendo el butirato la principal fuente energética del colonocito, lo cual, promueve el “turn-over” de las criptas colónicas.

Se ha observado en animales criados en condiciones de asepsia, una disminución del “turn-over” de células epiteliales en comparación con animales control colonizados por flora convencional. Además, se ha demostrado, que animales que no adquieren su flora natural tienen un desarrollo anormal, tal es que, hay deficiencias en el aparato digestivo (pared intestinal atrofiada y motilidad alterada), metabolismo de bajo grado (corazón, pulmones e hígado de bajo peso, con gasto cardiaco bajo, baja temperatura corporal y cifras elevadas de colesterol en sangre), y sistema inmune inmaduro (niveles bajos de inmunoglobulinas, sistema linfático atrofico).⁵

3. Funciones neuronales

En la regulación del círculo hambre-saciedad se encuentran implicados una serie de hormonas (leptina) y neuropéptidos, tanto orexígenos (grelina) como anorexígenos (colecistocinina, GLP-1, péptido torisan-tirosina (PYY)). Se ha observado que la MI también podría interactuar con dichos compuestos.

En primer lugar, la leptina, es una hormona producida en el tejido adiposo blanco, cuya función principal es informar a los centros nerviosos hipotalámicos de la ingesta, de la magnitud de las reservas grasas, actuando por tanto, en la regulación del peso corporal. En los individuos obesos los niveles séricos de leptina se encuentran muy elevados, pero existe una resistencia a la leptina, por lo que no existe un control de la ingesta por su parte y un estado de inflamación crónica derivado de la inducción de citoquinas tipo Th1 proinflamatorias.

Se ha observado que los niveles séricos de leptina en ratones libres de gérmenes son muy bajos, y cuando son colonizados por microbiota comensal dichos niveles aumentan. Esto es debido a que los AGCC, producto de la fermentación bacteriana a nivel intestinal, actúan como ligando para los receptores G acoplados a proteínas, como el Gpr41, expresado en intestino, colon y adipocitos, que tras ser activados estimulan la expresión de hormonas pépticas (PYY) que participan en el apetito y el metabolismo energético.

4. Funciones inmunológicas

Las bacterias pertenecientes a la MI comensal pueden residir en nuestro organismo sin provocar una reacción inflamatoria, gracias a la coevolución y mutualismo con el organismo humano, lo cual ha logrado generar mecanismos de tolerancia por parte del sistema inmunitario. De tal manera, que las células dendríticas (DC), presentes en la lámina propia intestinal, son células presentadoras de antígenos, las cuales reconocen señales químicas a través de los receptores de membrana *Toll like* (TLR), que serán presentadas a los linfocitos T reguladores para ser reconocidos como microorganismos no patógenos y así poder coexistir sin derivar una reacción inflamatoria.

Los receptores de membrana TLR desempeñan un importante papel, ya que constituyen el punto de partida de la inmunidad innata, que se activa en respuesta a los estímulos microbianos o derivados de la dieta, e informa a las células inmunocompetentes para que respondan adecuadamente a estos. Tras su activación por un ligando, los TLR actúan con diferentes proteínas que activan la transcripción de distintos sistemas efectores, como MAPKs y NF- κ B, la síntesis de diversas citocinas y mediadores inmunológicos de inflamación.

En este sentido se ha demostrado que tanto el lipopolisacárido (LPS) de las bacterias gramnegativas como los ácidos grasos saturados de la dieta pueden activar el TLR4 (principal receptor de lipopolisacárido bacteriano) e inducir la síntesis de citocinas (TNF- α , IL-6 e IL-1 β) y

quimiocinas proinflamatorias relacionadas con la inducción de resistencia a la insulina y el aumento de la adiposidad, tanto en adipocitos como en macrófagos.

Por lo que se ha demostrado que, la endotoxemia metabólica, caracterizada por los niveles serios de LPS, puede ser un factor inflamatorio causante del aumento de peso corporal, la resistencia a la insulina y la diabetes en modelos animales sometidos a una dieta rica en grasas. Por lo contrario, la inhibición de la flora bacteriana por medio de antibióticos da lugar a una reducción de los niveles séricos de LPS y de la inflamación de bajo grado, así como de la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2, lo cual demuestra el vínculo entre la MI y ciertos trastornos metabólicos.²

Por otro lado, la MI regula muchos aspectos de la inmunidad innata y la adquirida, hecho que se ha observado en animales libres de gérmenes. El tejido linfoide asociado a mucosa intestinal (GALT), es inmaduro, carece de placas de Peyer, reducción del número de células plásticas, bazo y nódulos linfáticos anormales y vellosidades intestinales inmaduras.²

5. Funciones de protección

La MI comensal desempeña un efecto barrera ante patógenos exógenos, debido a que ocupan un espacio o nicho ecológico compitiendo por los recursos y nutrientes, lo cual impide que otras bacterias extrañas se implanten. Además, para atenuar su acción protectora, son capaces de segregar sustancias antimicrobianas que llevan a cabo una acción bactericida, inhibiendo la proliferación de bacterias oportunistas.

De esta manera son capaces de mantener un equilibrio dentro del ecosistema intestinal y poder realizar todas sus funciones.

DESARROLLO

RELACIÓN ENTRE LA MICROBIOTA Y OBESIDAD

Pese a que a la obesidad se le atribuye una etiología multifactorial, el aumento del consumo calórico y la disminución de la actividad física, se consideran como principales contribuyentes para el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, la MI ha surgido como posible factor endógeno influyente en la epidemia de obesidad.

En los últimos años la MI y su genoma han sido ampliamente estudiados, y se han relacionado con la obesidad, al observar diferencias significativas entre la composición de a MI de animales obesos y animales con normopeso.

Los primeros estudios que relacionan la obesidad con la MI, informaron de un aumento del número de bacterias del phylum Firmicutes y una disminución de los niveles de bacterias del phylum Bacteroidetes en la MI ratones obesos Ob/Ob (causada por una mutación del gen de la leptina) y ratones con normopeso.^{9,14}

La MI de ser humano obeso se comporta de la misma forma que la del ratón obeso: el porcentaje de Firmicutes es mayor y el de Bacteroidetes menor, en comparación con los sujetos normopeso.⁹

En el caso contrario, el estudio realizado por Ley *et al*² en el 2006, observó un aumento en la población de Bacteroidetes en individuos obesos sometidos a una dieta hipocalórica durante un año, este aumento fue paralelo a la pérdida de peso.²

Por lo tanto podemos pensar según estos estudios, que la obesidad y el cambio de peso esta relacionado con la modificación de la MI.

La bibliografía no es del todo clara en cuanto a los cambios de MI en la obesidad, ya que algunos estudios difieren de esta hipótesis, observando una asociación opuesta a estos, un aumento de bacteroidetes en obesos.^{12,14}

Cabe destacar que, otros estudios iniciales contaban con limitaciones, como el pequeño tamaño muestral. Otros diferían en el tipo y diseño del estudio (adultos, adolescentes, embarazadas) y algunos comparaban antes y después de la pérdida de peso, por lo que no eran comparables. Además diferían también en la metodología y técnicas utilizadas en el estudios como la secuenciación de genes, 16 rRNA, FISH, y la PCR cuantitativa.

Con el paso del tiempo se han realizado más estudios en los cuales se sigue encontrando una asociación entre la MI y la obesidad.¹⁵

Ahora bien, ¿Es la obesidad la responsable de estos cambios en la composición de la MI o la modificación de la MI precede al sobrepeso y actúa como un factor predisponente para padecer obesidad?

Son varios los estudios que enfocan sus investigaciones hacia el descubrimiento sobre si existe una predisposición para adquirir un tipo de MI dominante u otra y como afectan los distintos factores, en en la implantación de la MI, y por tanto, se convierta en un factor predisponente para el desarrollo de la obesidad en algunos individuos.

Kalliomäki *et al*¹⁶ en un estudio prospectivo realizado en Finlandia sobre de 49 lactantes entre los 6 y 12 meses de edad, mostrando por primera vez que, la MI alterada puede preceder al desarrollo de la obesidad. En su estudio se observa que, los niños con sobrepeso a los 7 años de edad tenían niveles más altos de *Staphylococcus aureus* y los niveles más bajos de bifidobacterias durante la infancia.¹⁷ Sin embargo, la modificación de la MI solo es uno de los factores que puede promover la génesis de la obesidad.¹⁶

Como se ha dicho anteriormente, la implantación de la MI inicial esta sujeta a varios factores, como el tipo de parto, alimentación y el ambiente. También se observa que hay un factor genético y hereditario que influye en la población de la MI.

En el estudio observacional realizado por Santacruz *et al*¹⁷ sobre mujeres embarazadas, mostraron que, existen diferencias entre la MI en mujeres embarazadas con peso normal y sobrepeso. Tras el embarazo, aquellas mujeres que tuvieron una ganancia excesiva de peso, presentaban modificaciones en la MI. Los neonatos de estas mujeres tenían pesos mayores al nacer que los de las mujeres con peso normal. Esto sugiere, la posible transferencia de MI alterada de madres con sobrepeso al recién nacido, ya que utilizan microbiota materna como inóculo para el desarrollo de su MI.¹⁷

Además, se ha observado que hermanos gemelos, que no conviven juntos y no están expuestos a factores ambientales similares, presentan un patrón de MI es más parecido parejas estables que conviven en el mismo ambiente y compartiendo alimentos.¹⁸

Por otra parte, el trasplante de MI de personas obesas o con normopeso a ratones libres de gérmenes, demostró que los ratones que recibían la MI procedente de personas obesas desarrollaban obesidad. Por lo contrario los que recibían la MI de personas con normopeso se mantenían en valores normales. Por lo tanto, parece que el fenotipo obeso puede ser transferido por medio de la MI, lo que sugiere una relación causal entre la MI y el desarrollo de la obesidad.

11,19

Por lo tanto, se ha postulado, que este cambio en la MI de los sujetos obesos es la responsable, en parte, de la ganancia de peso. El genoma de la MI tomada en su conjunto, posee una capacidad codificante muy superior a la del genoma humano, y contribuye de forma muy significativa al metabolismo global del organismo, por lo que se le ha considerado como un órgano equivalente al hígado.² Además, se sabe que, la MI cumple funciones muy importantes en el organismo humano, como la degradación de nutrientes o la síntesis de sustancias necesarias para el hombre. Por lo tanto, cuando cambia su composición, dichas funciones se ven alteradas, lo que podría traer como consecuencia la obesidad.

Con todos estos datos intuimos que la MI juega un papel importante en la obesidad, pero ¿Cómo puede influir la MI en dicha enfermedad? ¿Cuál es su papel?

INFLUENCIA DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN EL DESARROLLO DE LA OBESIDAD

En 2004, Bäckhed *et al*²⁰, demostraron que los ratones libres de gérmenes, a pesar de consumir un 30% más de alimento que sus congéneres convencionales (con microbiota), tenían un 42% menos de grasa total y al ser colonizados por microbiota de ratones convencionales, incrementaron, en solo 10 días, su grasa corporal total en un 57%, todo ello, pese a la disminución del consumo de alimentos y al aumento de actividad.²⁰

El mecanismo exacto por el cual la MI contribuye a la obesidad aun no está del todo claro, sin embargo, se han sugerido algunas rutas metabólicas supuestamente bajo influencia de dicha microbiota, las cuales podrían contribuir al desarrollo de la obesidad:

1. Modificación de la barrera intestinal

La barrera intestinal previene contra la pérdida de agua y electrolitos y la entrada de antígenos y microorganismos en el cuerpo, mientras que permite el intercambio de moléculas entre el huésped y el medio, así como la absorción de nutrientes en la dieta. La integridad de esta barrera permite un estado de homeostasis entre el organismo y el ambiente intestinal, así como un correcto estado inmunológico y el estado de tolerancia adquirida por las defensas orgánicas frente a las bacterias comensales. Ahora bien, esta barrera intestinal puede ser modificada por varios factores, entre ellos se encuentra la modificación en la población bacteriana, el estilo de vida y los factores dietéticos como el alcohol y las dietas de alta densidad energética, lo que conlleva un aumento en la permeabilidad intestinal, relacionado con la obesidad.

En los siguientes apartados se hablará de otros factores implicados, pero siempre se ha de tener en cuenta lo aquí hablado, ya que el aumento de la permeabilidad intestinal es un punto clave.

2. Aumento del suministro de calorías totales

Una de las funciones de la MI es la fermentación de los carbohidratos complejos procedentes de la dieta y la obtención de AGCC (acetato 60%, propionato 20% y butirato 20%), lo cual, produce grandes beneficios para el organismo humano.

Estos AGCC inducen saciedad y la disminución de la ingesta, al unirse al receptor G acoplado a proteína (GPR) en el intestino. Esta unión induce la secreción de la hormona PYY, la cual tiene un efecto anorexígeno, al disminuir el vaciamiento gástrico y la motilidad intestinal. Se han detectado autoanticuerpos contra neuropéptidos clave que regulan el apetito (no solo hacia la hormona PYY sino también, hacia otras implicadas en la regulación del apetito, como es la leptina) en suero de sujetos humanos y ratas. La homología entre las secuencias de estos neuropéptidos y las proteínas de algunos miembros de la MI ha sugerido que la microbiota podría influir en su producción y, por tanto, en la conducta alimentaria, perdiendo el efecto anorexígeno otorgado por la hormona PYY y la leptina.^{11,21}

Por otro lado, el acetato actúa como un sustrato para la síntesis hepática de colesterol y lípidos. El propionato actúa como sustrato para la neoglucogénesis en el hígado y se ha demostrado que puede aumentar la adipogénesis e inhibir la lipólisis en el tejido adiposo de ratones. Ambos, proporcionan un aumento del aprovechamiento de la energía y por consiguiente, de los depósitos grasos y el peso.²²

No obstante, es importante destacar que, el butirato es la fuente energética principal del colonocito y su falta de producción podría causar modificaciones en la estructura del epitelio intestinal que conlleva un aumento de la permeabilidad intestinal de moléculas. Entre estas moléculas son destacables los lipopolisacáridos producidos por la propia microbiota, que inducen el estado de inflamación de bajo grado.

En condiciones normales, la fermentación de polisacáridos por la MI es una función muy importante. Ayuda al rescate de energía para el mayor aprovechamiento de los alimentos y a la producción de vitaminas.

Cuando la MI se encuentra alterada, se observa que las concentraciones en el colon distal de ácidos grasos de cadena corta no son iguales en ratones obesos y ratones con normopeso, siendo mayores en los primeros, y la cantidad de energía excretada en heces es menor. Lo cual no está indicado que la capacidad de absorción de energía a partir de los alimentos es más eficiente en el animal obeso. Esto induce a pensar, que la función realizada por la MI de barrera intestinal se encuentre alterada y aumente la permeabilidad de sustratos o que las bacterias predominantes en el obeso son más eficientes que las del individuo con normopeso.⁹

Sin embargo, puede ser posible que las calorías adicionales proporcionadas al huésped mediante la fermentación no sean suficientes para inducir cambios significativos en el peso.^{22,23,24}

3.Aumento de LPL

La lipoproteína lipasa (LPL) es una enzima localizada en la luz de los capilares sanguíneos de la mayoría de los tejidos del organismo. Su función es degradar los triacilglicérolos que circulan en sangre asociados a VLDL y quilomicrones. De esta forma la LPL permite captar los ácidos grasos resultantes de la degradación y utilizarlos como reserva o como fuente de energía.

La actividad de esta enzima se ve afectada en ratones libres de gérmenes, debido a que en ellos existe una mayor expresión del factor inducido por el ayuno (FIAT), y una menor expresión de LPL, lo que sugiere que FIAT es un inhibidor de la actividad de la LPL. Una vez que los ratones son convencionalizados la expresión del FIAT es inhibida y por tanto aumenta la expresión de LPL, y con ello, una mayor captación de triglicéridos por los adipocitos.^{21,22,24}

La presencia de MI aumenta la expresión de LPL y en animales obesos los niveles de lípidos sanguíneos son mayores que en animales con normopeso, por lo que cabe pensar que la actividad de la LPL está aumentada y con ello, la captación de lípidos a nivel intestinal.

4.Endotoxemia, aumento de la permeabilidad intestinal y sistema endocannabinoides.(BCE)

La endotoxemia es característica de la obesidad, en la cual, hay estado de leve de inflamación crónica, debido al aumento de citocinas en sangre (TNF-alfa, Leptina,..). Esta endotoxemia puede ser inducida por los lipopolisacáridos (LPS), componentes externos de la membrana celular de las bacterias gram-negativas y tienen la propiedad de inducir inflamación. Los LPS pueden acceder a la circulación por difusión directa a través del aumento de la permeabilidad intestinal o a través de su incorporación con los quilomicrones. El aumento de LPS a nivel circulatorio se denomina endotoxemia. Los LPS son capaces de unirse a los receptores TLR-4 e inducir la síntesis de citoquinas inflamatorias, promoviendo el estado inflamatorio en la obesidad.

Como los animales libres de gérmenes no están expuestos a LPS, su resistencia al desarrollo de obesidad puede estar relacionado con una estimulación reducida de las vías inflamatorias.²¹

La endotoxemia también está relacionada con el consumo excesivo de grasa, debido que aumenta la permeabilidad en el intestino y coopera en la incorporación de LPS a los quilomicrones. Además, la ingesta excesiva de grasa está relacionada con un aumento de la leptina circulante, la cual está directamente relacionada con el estado de inflamación leve en la obesidad.

El BCE es muy importante en el contexto de la obesidad, ya que regula la ingesta de alimentos por la acción reguladora en la expresión de péptidos anorexígenos y orexígenos. El sistema BCE tiene dos receptores, que pueden ser activados por lípidos endógenos (Anandamide, etanolamina N-araquidonoil,) y estos, a través de una cascada de reacciones pueden modular la expresión génica. Ratones obesos presentan concentraciones más elevadas de Anandamide, lo cual sugiere que los sujetos obesos tienen mayor tono de activación del sistema BCE.^{21,22,23,24}

Por lo tanto, se ha observado una relación causal entre la modificación de la MI intestinal y la génesis de la obesidad, su implicación en el metabolismo de los nutrientes, aprovechamiento de energía y su contribución al estado de inflamación leve.

Pero, ¿Porque cambia la MI en animales y personas obesas?

Esto es un punto que aun o esta del todo claro, ya que la variabilidad interindividual de la MI es muy notable, se comparten 1/3 de las bacterias presentes en el intestino, mientras que los otros 2/3 son variables de persona a persona, ya que hay varios factores implicados en su modificación, como son la edad, las infecciones, el medio ambiente, el uso de antibióticos y la dieta.

Además, como se a dicho anteriormente, el papel hereditario, la predisposición genética y ambiental juegan un papel muy importante en la adquisición de un tipo de MI dominante u otra.

Cabe destacar, que uno de los factores más influyentes en la obesidad es el tipo de dieta. Se ha postulado que, el cambio de dieta no solo es importante en la obesidad, sino que esta estrechamente relacionado con la modificación de la población intestinal bacteriana.

DIETA E INFLUENCIA SOBRE LA MI

Existe la evidencia de que el valor nutricional de los alimentos influencia en parte la estructura y el funcionamiento de intestino y el tipo de comunidad microbiana del intestino humano; y que la comida, a su vez, da forma a la microbiota y su vasta colección de genes microbianos.²³

Por otro lado, en los últimos años ha habido un cambio en los hábitos alimentarios. La ingesta calórica ha aumentado hasta un 22%, estimando un consumo medio de 2754 kcal/persona/día. El perfil de macronutrientes también se ha modificado, de forma que el consumo de grasas y proteínas supera todas las recomendaciones. Además, los hidratos de carbono son preferiblemente de tipo refinado y no complejo. A ello se añade un bajo consumo de frutas, verduras y legumbres. Los porcentajes estimados por la Federación Española de Nutrición (FEN) son de 42% para los hidratos de carbono, 40% para las grasas y 14% para las proteínas y 4% alcohol. Este es el perfil típico del estilo de vida occidental y de los países industrializados.²⁵

El análisis de la MI ha mostrado diferencias significativas en las poblaciones bacterianas entre individuos de a distintos países con diferentes hábitos alimentarios. Por lo que se piensa que el consumo de alimentos y la dieta en general juega un papel importante sobre la MI, pudiendo ocasionar cambios dentro del ecosistema intestinal y modificar el estado inflamatorio de bajo grado y por tanto favorecer la génesis de obesidad.²³

Esto queda reflejado en un estudio comparativo de la MI de los niños que viven en Italia con los que viven en Burkina Faso, realizado por Karlsson *et al*²⁶ mostró marcadas diferencias entre las poblaciones. Los niños de Burkina Faso, consumían mayores cantidades de polisacáridos de plantas que los niños italianos, tenían niveles más altos de *Prevotella*, junto con mayores niveles de AGCC, lo que probablemente esta vinculado al aumento de la fermentación de polisacáridos vegetales no digeribles.²⁶

Dietas Altas en Grasa y Microbiota Intestinal

En los últimos años se ha asociado la dieta alta en grasa con un cambio en la MI intestinal, y esta a su vez con la obesidad. Estudios recientes con animales han demostrado que cuando han sido sometidos a dietas altas en grasa, se produce un cambio a nivel poblacional en la MI y modificaciones en el estado de inflamación de bajo grado.

Estos estudios, basados en métodos de secuenciación del Gen ribosomal 16SrARN, han demostrado que los Firmicutes, Bacteroidetes y Actinobacteria constituyen más del 90% de los phylums existentes en la MI. La mayoría de los datos aportados hasta ahora son a nivel observacional del phylum, pero numerosos estudios han identificado el potencial impacto de una o varias especies que pueden desempeñar un papel importante en el metabolismo del individuo.

10,27,29

El estudio realizado por Cani *et al*²⁸ en 2007 fue el primero que demostró, que mediante la administración de una dieta alta en grasas en ratones, durante 4 semanas se produce un cambio significativo en la población microbiana. Observó un número reducido en bacteroidetes y bifidobacterias, mientras que no hubo cambios en la relación Lactobacilli/Enterococos. La misma intervención se realizó durante 14 semanas y se obtuvieron resultados similares, destacando la disminución poblacional de Bacteroidetes. Por otro lado, Murphy *et al*³⁰, encontró resultados similares, siendo en este caso, un aumento de phylum Firmicutes en aquellos ratones ob/ob alimentados con una dieta alta en grasas y una disminución de Proteobacteria y Bifidobacterium spp.^{28,30}

Turnbaugh *et al*¹⁹, utilizaron enfoques metagenómicos para demostrar que la obesidad inducida por la dieta se asocia al aumento del género Mollicutes, y a la disminución de Bacteroidetes. Dentro del phylum Firmicutes aumentaron *Clostridium innocum*, *Eubacterium dolichum* y *Catanibacterium mitsuokai*.¹⁹

Por otro lado, Nappo *et al*³¹, Administró una dieta alta en grasas y una dieta alta en carbohidratos a individuos sanos y a individuos con diabetes tipo II. Los resultados mostraron que, la dieta alta en grasa provocaba alteraciones en los biomarcadores sanguíneos, tanto en sujetos sanos como en sujetos diabéticos. En el caso contrario, la comida alta en carbohidratos no provocaba alteraciones significativas.

El conjunto de estos estudios en animales apoyan la teoría de que la obesidad y las dietas altas en grasas podrían estar involucrados directamente en la modulación de la composición de la MI, tanto a nivel de phylum como de género y a la contribución en la génesis de la obesidad, así como en la contribución al estado de inflamación de bajo grado.³⁰

Los estudios en seres humanos observan un cambio a nivel del phylum, siendo mayores los niveles de Firmicutes. Sin embargo existen controversias en relación con Bacteroidetes.

Pero las dietas altas en grasa no solo conllevan un cambio en la población intestinal bacteriana, sino también influye en el estado de inflamación en el tracto gastrointestinal asociado a la obesidad. De tal manera, que se observa, un aumento de los niveles circulantes de LPS bacteriano, el cual interactúa con los receptores TLR4 que promueve la génesis de citoquinas proinflamatorias en macrófagos.

Ahora bien, si la dieta alta en grasa promueve estas modificaciones, ¿Que influencia tiene la dieta equilibrada sobre la MI?

Santacruz *et al*², realizó un estudio sobre muestra de 36 adolescentes obesos (50% hombres y 50% mujeres), los cuales fueron sometidos a un aumento de la actividad física y a una dieta con restricción calórica entre el 10-40% dependiendo del IMC de los sujetos. El consumo máximo de energía fue de 1800 kcal/día para las mujeres y 2200 kcal para los hombres. La distribución de los macronutrientes era, de 50% para hidratos de carbono, 30% de grasa y 20% de proteína, una dieta equilibrada, durante un periodo de 10 semanas. Destacar, que el consumo de fibra aumento durante el estudio (17 gr/día a 21 gr/día) y como prebiótico se tomo un yogur al día.

Tras la intervención se dividió a los participantes en dos grupos, aquellos que habían presentado una bajada de peso mayor (>4kg) y otro grupo con aquellos sujetos que la bajada de peso fue menor(<2kg). Se tomaron muestras fecales antes y después de la intervención y se analizaron por medio de secuenciación del gen 16SRNA por PCR reactiva y FISH.

Observaron que, la estrategia pautada tiene influencia sobre la composición de la MI. Siendo tal que, una reducción del peso se asocia a un aumento de los grupos *Bacteroides* o la relación *Bacteroides-Prevotella* y *Lactobacillus*, mientras que se observan reducciones en el grupo *E. rectale* - *C. coccoides*, en aquellos adolescentes que presentaron pérdida de peso significativa y no en aquellos que no presentaron pérdida.²

Los grupos bacterianos más susceptibles al cambio de dieta fueron *Bacteroides frággilis* y *Lactobacillus*, que mostraron correlaciones negativas con la ingesta de carbohidratos y PUFA ingeridos, sugiriendo su posible manipulación a través de la misma.

En cuanto a las especies del género *Bifidobacterium*, los recuentos de *B.logum* y *B. adolescentis*, se redujeron en el total de la población de adolescentes obesos tras la intervención. Especies que participan activamente en la utilización de polisacáridos complejos en el colon.

En cuanto al grupo *Lactobacillus* se detectaron aumentos en la microbiota de toda la población adolescente después del tratamiento. Este aumento presentó correlación con la pérdida de peso y el z-score del IMC, asociándose a la pérdida de peso de modo positivo. Sin embargo, la función de las cepas del género *Lactobacillus* en la obesidad sigue siendo un tema de debate.

El incremento del grupo Bacteroides asociado a la pérdida de peso en adolescentes podría estar implicado en la mejora de parámetros metabólicos, por la generación de propionato, que podría inhibir la síntesis de lípidos a partir de acetato.

En adolescentes con sobrepeso también se observó que la disminución de *E. rectale* - *C. coccoides* y *Clostridium histolyticum* se correlacionaba con la pérdida significativa de peso.

E. rectale y *C. coccoides* son unos de los principales implicados en la fermentación colónica y en la producción de butirato en la parte dista del colon. La reducción de este grupo bacteriano podría contribuir a la disminución en la habilidad de extracción de energía por su parte. Pero esto aun no esta del todo claro, ya que el butirato ejerce un efecto positivo al inducir sensación de saciedad por su contribución en la formación del péptido similar al glucagón-1.

También han demostrado que la MI inicial individual puede influir en la eficacia de las intervenciones basadas en cambios en el estilo de vida, ya que aquellos individuos que presentaron mayor pérdida de peso se caracterizo por tener nivel iniciales más elevados de *B. fragilis*.

Como ha demostrado este estudio, la modulación de la MI es posible a través del establecimiento de hábitos saludables, como es una dieta equilibrada, la práctica regular de ejercicio físico y una restricción calórica.

No obstante, también son otros los factores implicados en la génesis de la obesidad y la modificación de la MI. Como bien se ha observado en el estudio de Santacruz *et al* ², algunos de los individuos no presentaron pérdida de peso (13 de 36) y en ellos no se observaron cambios significativos en la MI, lo cual apoya la hipótesis de que poseemos una MI muy variable entre individuos, y que afecta al genotipo. En estos casos, las nuevas terapias que aplican el uso de prebioticos y probióticos podrían se efectivas, ya que existen evidencias sobre su posible papel en la modulación de la MI.

USO DE PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

Se ha observado por medio de estudios realizados mayormente en animales, pero también en humanos, que la MI de animales y sujetos obesos puede ser modificada por medio del uso de prebióticos y probióticos y que dicha modificación resulta beneficiosa dentro del contexto de la obesidad.

De forma breve, cabe destacar el concepto actual de prebióticos y probióticos.

Los probióticos, se definen como “ingrediente alimentario microbiano vivo que, al ser ingerido en cantidades suficientes, ejerce efectos beneficiosos sobre la salud de quien lo consume.” Varias especies han sido estudiadas y propuestas como posibles probióticos. Son, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, combinadas con *Streptococcus thermophilus*, las cuales están presentes en yogures y otros productos lácteos fermentados.¹⁰

Un probiótico para poder cumplir su función en el colon, debe ser capaz de:

- Ser resistente a los jugos gástricos o ser consumido con un alimento, que actuando como vehículo, le permita sobrevivir al paso por el estómago y la exposición a la bilis.
- Debe poder ejercer sus efectos beneficiosos en el huésped mediante su crecimiento y/o actividad en el cuerpo humano.

Los prebióticos son sustratos procedentes de la dieta del individuo, capaces de obviar la digestión y asimilación en el intestino delgado y llegar intactos al colon, donde son susceptibles a la fermentación bacteriana.

Los sustratos aceptados como prebióticos incluyen a la inulina, la lactulosa, los fructooligosacáridos (FOS) y los galactooligosacáridos (GOS). Otros tipos, como los almidones resistentes o los oligosacáridos son objeto de investigación.¹⁰

Ahora bien, ¿Cuál son los beneficios atribuidos a los prebióticos y los probióticos?

Hay que destacar, que los estudios realizados difieren mucho unos de otros, tanto en el diseño, cepa o suplemento alimenticio utilizado, tiempo de intervención y tamaño muestral.

No obstante, todos ellos llegan a conclusiones similares y observan evidencia positiva en el uso de estos suplementos como tratamiento en la obesidad.

Haremos un resumen con las cepas más estudiadas y los resultados obtenidos: ¹¹

- Ratas alimentadas con leche fermentada por *L.gasseri* SBT2055 durante 28 días dio origen a una reducción del tamaño de los adipocitos blancos, y niveles séricos bajos de leptina en comparación con ratas control.³²
- Ratas diabéticas inducidas por alto consumo en fructosa durante 8 semanas a las se administró *L. acidophilus* NCD14 y *L.casei* NCDC19, mejoraron los marcadores de glucemia sanguínea y el metabolismo lipídico.³³
- Ratones libres de gérmenes fueron colonizados con MI de bebé humano y se les administró durante 28 días un simbiótico de *L.paracasei* NCC2461 y *L.rhamnosus* NCC4007. En ellos se observó una disminución en lipoproteínas plasmáticas VLDL y LDL. En el mismo modelo de ratones se administró galacto-oligosacárido combinado con *L.rhamnosus* NCC4007, se observó una reducción de lipoproteínas y triglicéridos plasmáticos, además de reducción de lípidos renales.³⁴
- Santacruz et al, administraron en un modelo animal de obesidad *B.pseudocatenuatum* CET7765 observaron que tras su administración mejoró la función de macrófagos en la fagocitosis, tanto en animales obesos como en controles, lo que refleja una mejora en el mecanismo de defensa frente a patógenos. También se observó una modificación en la población bacteriana, aumentando la abundancia de *C.coccoides* y del género *Bifidobacterium* y reduciendo la familia *Enterobacteriaceae*.³⁵
- La administración de un prebiótico muy estudiado, la oligofructosa, en distintos modelos animales, durante periodos entre 4 y 14 semanas mostró una mejora en los marcadores inflamatorios (LPS y citoquinas), una disminución de la permeabilidad intestinal, una mejora a la tolerancia a la glucosa y redujo el apetito y el consumo de alimentos.³⁶

Los resultados observados mediante el uso de probióticos en modelos animales nos sugieren que estas cepas estudiadas podrían ser utilizadas como posibles estrategias para mejorar los parámetros bioquímicos y aquellos relacionados con la inflamación de bajo grado en la obesidad. Además, producen una modulación favorable de la MI en animales obesos, dirigiéndola al modelo de animales con normopeso. Pero aun no esta claro cuales son las cepas implicadas en la obesidad y las que deberían ser modificadas, por lo que aun no se puede hablar de un modelo de probiótico a utilizar en el tratamiento de la obesidad.

Los posibles efectos de los probióticos y prebióticos también han sido estudiados en modelos humano. Los resultados apoyan los posibles efectos beneficiosos de la ingesta de prebióticos sobre los biomarcadores del metabolismo de los lípidos, la glucemia, la presión arterial y el peso corporal.³⁶

Cepas, como *Lactobacillus plantarun*, *L. acidophuilus* *Bifidubacterium longum* son las más estudiadas y se relacionan con la mejora de dichos parámetros.

Efecto de la Fibra como prebiótico

La fibra, no solo es fundamental en la regulación del ritmo y tránsito intestinal, sino que también gracias a su fermentación en el colon y a la consiguiente producción de AGCC, generando energía y proporcionando efectos metabólicos a nivel sistémico y a nivel del colon.

No todas las fibras o carbohidratos no digeribles tienen capacidad prebiótica. De hecho, parece que las bacterias del colon toman preferiblemente como sustrato fermentable aquellos carbohidratos de pequeño tamaño (oligosacáridos), más que los de mayor tamaño (polisacáridos). Por ello, los FOS, GOS y la inulina son los tres tipos de carbohidratos propuestos como posibles prebióticos.³⁸

Los efectos positivos del uso de probióticos se explican en parte por ser susceptibles a fermentación por las MI y producir AGCC. El beneficio final viene dado gracias a que, dichos AGCC tienen capacidad para regular la expresión de péptidos anorexígenos, como el GLP-1, PYY, promoviendo la saciedad. En su conjunto, podrían estar involucrados en el control de la ingesta de alimentos.²⁷

Además, se le atribuye un efecto modulador sobre las bacterias del colon. Haciendo pues, que el número de Actinobacteria y tipos específicos de bifidobacterias como, *B. adolescentis* aumente en el colon, conduciendo así, al cambio de MI propuesto como favorable para el organismo humano.³⁹

El tratamiento de individuos obesos mediante prebióticos ha sido probado en un número limitado de estudios. Aún así, hay grandes indicios de evidencia favorable a su uso.

Un ensayo clínico reciente realizado por Parnell *et al*³⁹, que suplementó a individuos obesos durante tres meses con 21g/día de inulina, obtuvo resultados que mostraron indicios favorables sobre el uso de prebióticos. Se observó un mantenimiento del peso junto con una disminución del apetito, con niveles plasmáticos de PYY y GLP-1 más elevados tras una comida. En individuos sanos tuvo un efecto similar en cuanto a los niveles sanguíneos de PYY y GLP-1, por lo que la ingesta disminuyó, pero el peso se mantuvo constante. Esto apoya la hipótesis de que los prebióticos promueven el mantenimiento del peso, probablemente, gracias a la extracción de energía a través de la fermentación.³⁹

CONCLUSIONES

Así pues, han sido muchos los estudios que han demostrado que existen diferencias entre las poblaciones intestinales microbianas de individuos obesos e individuos con normopeso, al igual que en modelos animales. Las diferencias encontradas han sido fundamentalmente a nivel de phylum (aumento de *Firmicutes* y disminución de Bacteroidetes), pero a nivel de género y especie existen pocos estudios. Por otra parte, las diferencias entre individuos en cuanto a la MI es muy grande, y por ahora resulta imposible diseñar una estrategia común dirigida hacia la modulación específica de la MI como tratamiento en la obesidad.

En este caso surge la necesidad de descifrar el genoma de las bacterias que conviven con el ser humano y tienen influencia en los procesos fisiológicos y patológicos, como ha propuesto la comisión Europea y los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, por medio del **Proyecto del Microbioma Humano**. Esto permitirá conocer la diversidad bacteriana en términos taxonómicos de géneros y especies y así poder actuar sobre aquellos que sean responsables o estén implicados en la obesidad. Las evidencias existentes por ahora, muestran que, el microbioma es más parecido en individuos sanos, a pesar de las diferencias interindividuales, y por tanto, se pretende conocer este mapa genético para así, designarlo como el “normal” o “estándar”, y así poder diseñar estrategias de modificación de la MI en aquellos sujetos susceptibles.

Ahora bien, se ha propuesto a la MI como un posible factor endógeno en la etiopatogénia de la obesidad. Su estabilidad es sumamente importante para el mantenimiento de los marcadores bioquímicos y el aprovechamiento de energía eficiente. Dicha microbiota, es variable entre individuos y varía a lo largo del ciclo vital, sujeto a varios factores. Uno de ellos, sumamente importante, es la MI presente en las mujeres embarazadas, tanto antes de la concepción, como su cambio ligado al aumento excesivo de peso durante la gestación. El neonato es practicante estéril y comienza su colonización en el momento del parto, con microbiota procedente de la madre, el tipo de alimentación y el ambiente. Por lo tanto, surge la necesidad de incidir en la ganancia correcta de peso durante el embarazo y el fomento de la lactancia materna, por su papel protector frente a la obesidad. De esta manera, podemos diseñar una estrategia preventiva frente a la epidemia de obesidad infantil que ha surgido en los últimos años.

Por otro lado, cabe destacar que, la obesidad es el resultado final, a largo plazo, del consumo excesivo de energía y la disminución del gasto calórico y aunque la MI juegue un papel importante es su etiología no es la causa mayor en su génesis. Es preciso recordar, que el mutualismo entre MI y el organismo humano ha sido un mecanismo adquirido y gracias a él, en épocas de escasez de alimentos, el aprovechamiento de los alimentos era más eficaz, haciendo que el ser humano pudiera vivir con pequeñas cantidades de comida.

Por lo que yo pregunto, ¿Tienen más efecto en la gran epidemia de obesidad, el aumento del consumo de energía, la disponibilidad de nuevos alimentos de alta densidad energética, la abundancia de productos manufacturados, y la gran cantidad de comida presente en los países industrializados, junto con el aumento de las comodidades que conlleva una disminución del gasto calórico, o la MI como tal?

Muchos estudios han demostrado una relación causal entre el cambio de hábitos, la ingesta excesiva de grasa y la modificación de la MI, que conlleva un aumento de la permeabilidad intestinal y alteraciones en los biomarcadores sanguíneos, favoreciendo el estado inflamatorio y el depósito de grasa.

Volviendo a insistir, independientemente del tipo de MI presente en el individuo, la ingesta energética excesiva, junto a la disminución de la actividad física son factores con un gran peso en la etiopatogenia de la obesidad.

Para ello es necesario el diseño de estudios donde se pueda demostrar que el cambio de hábitos alimentarios, la excesiva ingesta de grasa, junto a la escasez de consumo de frutas, verduras, hidratos de carbono complejos y legumbres, con la relación entre la obesidad y la modulación de la MI.

El uso de prebióticos y probióticos como estrategia en aquellos individuos susceptibles se ha propuesto como posible tratamiento. Hasta el momento no existen evidencias consistentes en el uso específico de estos suplementos, pero si hay indicios en la mejora del estado de la obesidad.

Por ello, la educación nutricional, y la reconducción personal de las kcal de la dieta, ajustando las necesarias para cada individuo, junto con la disminución del sedentarismo, sería la estrategia óptima para la obesidad. Si a ello le sumamos, el cambio de hábitos alimentarios, el aumento del consumo de alimentos como, verduras, frutas y legumbres y leches fermentadas, alimentos que podemos considerar con cierto papel de probióticos y prebióticos, sería una buena estrategia preventiva hacia la obesidad.

Destacar que, el impacto de los factores de estilo de vida no dietéticos sobre la MI ha sido ampliamente ignorada, el tabaquismo, la falta de ejercicio y las partículas suspendidas en el aire procedentes de la contaminación, no han sido tenidos en cuenta y pueden afectar significativamente al intestino grueso y potencialmente a la MI.

La mejora de las técnicas de análisis y la confección de un mapa genético del microbioma humano son los mayores objetivos establecidos en el proyecto del microbioma humano, el cual será el punto clave para descifrar la implicación de la MI en la obesidad y el desarrollo de un tratamiento efectivo en la misma. También es necesario el diseño de estudios observacionales en individuos desde edades tempranas donde el impacto de la dieta sea evaluado, ya que si está demostrado su relación.

BIBLIOGRAFIA

- 1. Organización Mundial de la Salud.(Sede Web).OMS. Enero 2015; citado 10 febrero 2015. Nota descriptiva Obesidad y sobrepeso. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>.
- 2. Arlette Santacruz López Y. Influencia de la microbiota intestinal en la obesidad. (Tesis Doctoral). Valencia: Instituto de Agroquímica y Tecnología de los alimentos (IATA-CSIC). Universidad de Valencia; 2012
- 3. Mataix J y Salas J. Obesidad. En: Mataix Verdú J. NUTRICIÓN Y ALIMENTACIÓN HUMANA.II Situaciones fisiológicas y patológicas. 2ª ed. Madrid: Ergon;. 2009.1431-1467.
- 4. López Alvarenga J.C. Genética en la obesidad. Endocrino Nutr. 2004 Vol.12, 4 Suppl 3:96-101
- 5. Guarner F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. Nutr. Hosp. 2007; 22 Suppl 2:14-9
- 6 . Gut Microbiota worldwatch. Observatorio de microbiología Intestinal de la Sociedad Europea de Neurogastroenterología y Motilidad. Dieta y microbiota intestinal.2015; citado 7 Marzo 2015. Disponible en: <http://www.gutmicrobiotawatch.org/es/inicio/>
- 7. Morales P, Brignardello J, Gotteland M. The Asociación Of Intestinal microbiota With Obesity. Rev Med Chile; 2010;138:1020-1027
- 8. Karen C, Carrol MD. Microbiota normal del cuerpo Humano En: Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología Médica. Lange;2014;171-172
- 9. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature 2006; 444: 1027–1031.
- 10. Guarner F, Garcia P, Sierra C. Uso de probióticos, prebióticos y simbióticos en nutrición clínica. En: Gil Hernandez A. Tratado de Nutrición. 2ªEd. Tomo IV Nutrición Clínica. Madrid. 2010; 323-341
- 11. Sanz Y, Santacruz A, Gouffin P. La microbiota intestinal en la obesidad y los trastornos metabólicos. En: Marcos A. INMUNONUTRICIÓN en la Salud y la Enfermedad. Madrid: Panamericana; 2011. p. 415-424
- 12. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. Proc Natl Acad Sci USA ; 2005;102: 11070-5.
- 13. Karlsson F, Tremaroli V, Nielsen J, Bäckhed F. Assessing the Human Gut Microbiota in Metabolic Diseases .American Diabetes Association. 2013; 62; 3341-3349
- 14. Duncan SH, Lopley GE, Holtrop G, Ince J, Johnstone AM, Louis P *et al*. Human Colonic microbiota associated with diet obesity and weight loss. Int J Obes. 2008; 32;1720-1724
- 15. Rodríguez J.M, Sobrino O.J, Marcos A, Collado M.C, Pérez Martínez G, Martínez Cuesta M.C *et al*. ¿Existe una relación entre la microbiota intestinal, el consumo de probióticos y la modulación del peso corporal?. Nutr. Hosp 2013;28 Sppl 1;3-12

- 16.Kalliomäki M ,Collado MC ,Salminen S ,Isolauri E.The first differences in the composition of the fecal microbiota in children can predict overweight. Am J Clin Nutr 2008 ; 87 : 534 - 538
- 17.Santacruz A, Collado M.C, García Valdés L, Segura M..T, Martín Lagos J.A, Anjos T, *et al.* Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. Br J Nutr. 2010, 104, 83–92.
- 19.Turnbaugh PJ ,Bäckhed F ,Fulton L ,Gordon JI. The diet-induced obesity is linked to marked but reversible changes in mouse distal gut microbiome. Host Cell Microbio 2008 ; 3 : 213 - 223
- 20 .Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hopper Lora V, Koh joven G, Nagy Andras *et al.* The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc Natl Acad Sci EE.UU. 2004;101 (44) 15.718-15.723
- 21. Boroni Moreira AP, Fichta Salles Teixeira T, Hacer M.C, Gouveia Peluzio C, De Cassia Gongalves , Alfenas R. Microbiota intestinal y el desarrollo de la obesidad. Nutr.Hosp .2012;27 no.5
- 22. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hopper Lora V, Koh joven G, Nagy Andras *et al.* The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc Natl Acad Sci EE.UU. 2004;101 (44) 15.718-15.723
- 23. Kau A, Ahern P, Griffin N, Goodman A, Gordon J. Human Nutrition, the gut microbiome and the immune system. Nature 2011,474 327-336
- 24.Sanz Y, Santacruz A, Dalmau J. Influencia de la microbiota intestinal en la obesidad y las alteraciones metabólicas. Acta Pediatr. Esp; 2009 67(9):437-442
- 25. Del Pozo S, García V, Cuadrado C, Ruíz E, Valero T, Ávila J.M *et al.* Valoración Nutricional de la dieta Española de acuerdo al pan de consumo Alimentario. Federación Española de Nutrición. 2012.
- 26.Karlsson F, Tremaroli V, Nielsen J, Bäckhed F. Assessing the Human Gut Microbiota in Metabolic Diseases .American Diabetes Association. 2013;62; 3341-3349
- 27. Delzenne N. Cani. PD.Interaction between obesity and intestinal microbiota : Importance of Nutrition. Ann Rev Nutr. 2011.31;15-31
- 28. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne1 NM, *et al.*Changes in intestinal microbiota metabolic control endotoxemia induced inflammation in high fat diet-induced obesity and diabetes in mice. Diabet Obes Metab. 2008. 57: 1470-1481.
- 29.Turnbaugh PJ ,Hamady M ,Yatsunencko T. A core gut microbiome in obese and lean twins. Nature 2009 ; 457 : 480 - 484
- 30. Colon M, Aves R.A. El impacto de la dieta y el estio de vida en la microbiota intestinal y la salud humana. Nutrients. 2015. 7 (1):17-44.
- 31.Nappo F, MD, Esposito K, Cioffi M MD, Giugliano G, Molinari AM *et al.* Postprandial Endothelium Activation in Healthy Subjects and in Type Diabetic Patients: Role of Fat and Carbohydrate Meals. Journal of the American College of Cardiology. 2002. 39;No7; 735-1097.
- 32. Sato M, Uzu K, Yoshida T, Hamad EM, Kawakami H, Matsuyama H, *et al.* Effects of milk fermented by *Lactobacillus gasseri* SBT2055 on adipocyte size in rats. Br J Nutr 2008. 99 ; 1012-1017

- 33. Yadav H, Jain S, Sindá PR. Antidiabetic effect of probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in high fructose fed rats. *Nutrition* 2007. 23; 62-68
- 34. Yadav H, Jain S, Sindá PR. Oral administration of dahi containing probiotic *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* delayed the progression of the streptozotocin-induced diabetes in rats. *J Dairy Res* 2008. 75; 189-195
- 35. Martin FP, Wang Y, Sprenger N, Yap IK, Lundstedt T, Lek P, *et al.* Probiotic modulation of symbiotic gut microbial-host metabolic interactions in humanized microbiome mouse model. *Mol Syst Biol* 2008. 4;157
- 36. Martin FP, Wang Y, Sprenger N, Yap IK, Rezzi S, Ramadam Z *et al.* Topdown systems biology integration of conditional prebiotic modulated transgenomic interactions in a humanized microbiome mouse model. *Mol Syst Biol*. 4, 205
- 37. Naruszewicz M, Johansson ML, Zapolska-Downar D, Bukowska H. Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on cardiovascular disease risk factors in smokers. *Am J Clin Nutr* 2002. 76, 1249-1255
- 38. García Peris P, Velasco Gimeno C. Evolución en el conocimiento de la fibra. *Nutri. Hosp.* 2007. 22 supl.2.
- 39. Delzenne N, Neyrinck A, Cani PD. The modulation of the intestinal microbiota of prebiotic nutrients : implications for host health in the context of obesity and metabolic syndrome. *Micro. Cell Fact.* 2011. Supl.1 S10

ANEXO

CLASIFICACIÓN DE LAS FIBRAS³⁷

Para el mantenimiento del equilibrio intestinal, es preciso que en el colon se fermenten diariamente 60gr de materia orgánica, fundamentalmente hidratos de carbono; es decir, 60gr de fracción digerible de los alimentos. Dado que la ingesta media de fibra está alrededor de 20 gr, nos encontramos con un déficit de 40 gr. Este déficit sólo se puede explicar de dos maneras, o bien los métodos de los que disponemos no son suficientemente precisos y no cuantifican la cantidad real de fibra, o bien hay que considerar otros componentes indigeribles. Si nos decantamos por la segunda posibilidad, que parece más razonable, además de los polisacáridos (fibra dietética tradicional), que representan entre 15 a 30 g/día, debemos tener en cuenta las siguientes sustancias: el almidón resistente, que aportaría entre 15-20 g/día; azúcares no absorbibles, entre 2-10 g/día; oligosacáridos, entre 2-6 g/día; cierta cantidad de proteínas que escapan de la digestión en el intestino delgado, entre 2-12 g/día; y, por último, el moco intestinal, que representaría entre 2-3 g/día de sustrato fermentable por el colon.

Así pues, además de la fibra tradicional, debemos considerar otras sustancias que escapan de la digestión y absorción en el intestino delgado y que alcanzan el colon, donde serán fermentadas por las bacterianas comensales.

Desde un punto de vista práctico, se considera apropiado clasificar las fibras según su grado de fermentación, lo que da lugar a dos grupos claramente diferenciados, el de las fibras totalmente fermentables y el de las parcialmente fermentables (fig. 2). En la actualidad los dos conceptos más aceptados en torno a la fibra son; fibra fermentable, soluble y viscosa; y fibra escasamente fermentable, insoluble y no viscosa.

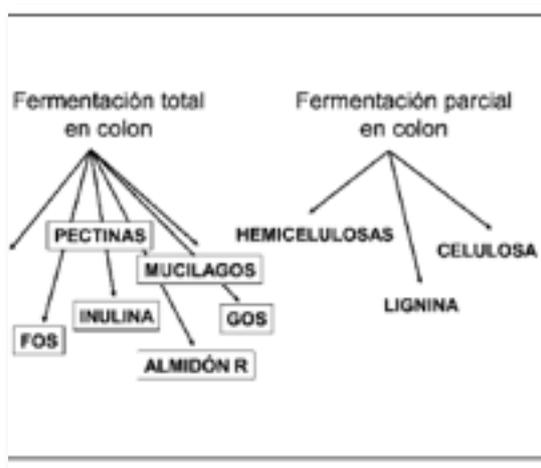


Figura 1

Fuente: ³⁷

Fibras parcialmente fermentables

Comprenden aquellas fibras en las que la celulosa es un componente esencial y la lignina se combina de forma variable. Se incluyen también algunas hemicelulosas.

En la dieta humana existen fuentes importantes de este tipo de fibra, como los cereales integrales, el centeno y los productos derivados del arroz.

Las fibras parcialmente fermentables son escasamente degradadas por la acción de las bacterias del colon, por lo que se excretan prácticamente íntegras por las heces. Por este motivo y por su capacidad para retener agua, aumentan la masa fecal, que es más blanda, la motilidad gastrointestinal y el peso de las heces.

El efecto sobre la absorción de macronutrientes es pequeño en comparación con el de las fibras muy fermentables; en cambio, reducen de manera importante la absorción de cationes divalentes, seguramente a causa de la presencia de ácido fólico, que habitualmente acompaña a estas fibras. Ello suele ocurrir con ingestas de fibra superiores a las recomendadas.

La utilización de grandes cantidades de fibra parcialmente fermentable se acompaña de deficiencia de Zn^{++} . Asimismo cuando se utilizan dietas con un alto contenido en cereales se observan balances negativos de Ca^{++} y Fe^{++} .

Fibras fermentables

Hasta hace unos años dentro del concepto de fibras fermentables se incluían exclusivamente las gomas, los mucílagos, las sustancias pécticas y algunas hemicelulosas. Sin embargo en la actualidad dentro de este apartado se han incluido otras fibras, que por su trascendencia consideramos oportuno estudiar más a fondo, como son los almidones resistentes, la inulina, los fructooligosacáridos (FOS) y los galactooligosacáridos (GOS).

Almidones resistentes

Se definen como la suma del almidón y de los productos procedentes de la degradación del almidón que no es digerida en el intestino delgado de los individuos sanos. Su fermentación en el colon es total, por lo que se comportarían como una fibra fermentable. Sin embargo, una pequeña proporción escapa de esa degradación y se elimina por las heces.

Inulina y oligosacáridos: FOS y GOS

La inulina y los fructooligosacáridos (FOS) son polímeros de fructosa que proceden habitualmente de la achicoria o que se obtienen por síntesis, con un grado de polimerización de 2-20 unidades en el caso de los FOS y de 2-60 unidades en el caso de la inulina. Ambos son resistentes a la hidrólisis por las enzimas digestivas humanas y se fermentan completamente en el colon preferentemente por las bifidobacterias.

Además de la inulina y los FOS, en la actualidad se está estudiando el metabolismo y propiedades de otros oligosacáridos: los galactooligosacáridos (GOS). Los GOS son carbohidratos producidos por la acción de una enzima (beta-galactosidasa) sobre la lactosa. Estos carbohidratos tampoco sufren digestión luminal ni de membrana, pero son metabolizados casi en su totalidad en el colon, preferentemente por las bifidobacterias y los lactobacilos.

Las fibras fermentables se encuentran fundamentalmente en frutas, legumbres y cereales como la cebada y la avena, la cebolla etc. Su solubilidad en agua condiciona la formación de geles viscosos en el intestino. Su alta viscosidad es importante para explicar algunas de sus propiedades y que más tarde describiremos. Desde el punto de vista de funcionalidad intestinal, estas fibras retrasan el vaciamiento gástrico y ralentizan el tránsito intestinal.

Las fibras fermentables se caracterizan por ser rápidamente degradadas por la microbiota anaerobia del colon. Este proceso de fermentación depende en gran medida del grado de solubilidad y del tamaño de sus partículas, de manera que las fibras más solubles y más pequeñas tienen un mayor y más rápido grado de fermentación. Este proceso, como ya se expuso, da lugar, entre otros productos, a los ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Los efectos fisiológicos más importantes de los AGCC consisten en disminuir el pH intraluminal, estimular la reabsorción de agua y sodio, fundamentalmente en el colon ascendente, y potenciar la absorción en el colon de cationes divalentes. El acetato es metabolizado a nivel sistémico, principalmente en el músculo. El propionato es mayoritariamente transportado al hígado, donde es metabolizado e interviene en la síntesis de colesterol y de glucosa y genera energía (ATP). Entre los ácidos grasos, el butirato es el que posee mayor efecto trófico sobre la mucosa del colon; de hecho, representa su fuente energética fundamental. El efecto trófico de los AGCC se realiza por diferentes mecanismos, como aumento del aporte directo de energía, incremento del flujo sanguíneo al colon, aumento en la producción enzimática del páncreas exocrino, estimulación del sistema nervioso y producción de enterohormonas.

CONTENIDO DE FIBRA DE ALGUNOS ALIMENTOS

En la siguiente tabla se muestran algunos de los alimentos clasificados por su contenido en fibra.

CONTENIDO ALTO EN FIBRA >2gr/100gr de alimento	CONTENIDO BAJO EN FIBRA <2gr/100gr de alimento	ALIMENTOS SIN FIBRA
Alcachofa 5,4gr	Acelga 1gr	Leche
Batata 2,5gr	Berenjena 1,37gr	Huevo
Brócoli 3gr	Calabacín 1,3gr	Carnes
Berro 3gr	Calabaza 1,3 gr	Azúcar
Col de bruselas 3gr	cebolla 1,8gr	Grasas
Col/ repollo 2gr	Champiñón 1,9	
Espinaca 2,7gr	Escarola 1,6gr	
Judía verde 2,4gr	Espárrago 1,5gr	
Zanahoria 2,9gr	Lechuga 1,5	
Coco fresco 9,5gr	Pimiento 1,4gr	
Frambuesa 7,4gr	Puerro 1,8gr	
Fresa 2,2gr	Tomate 1,4gr	
Manzana 2,3gr	Kiwi 1,5gr	
Melocotón 2,3gr	Piña 1,2gr	
Dátil 8,7gr	Granada 0,2gr	
Mora 6gr	Sandía 0,3gr	
Naranja 2,3	uva 0,9gr	
Pera 2,3gr	Caqui 1,6gr	
Guisante Hervido 5gr	Cereza 1,5gr	
Lenteja seca 21,3gr	Chirimoya 1,9gr	
Garbanzo seco 13,6gr	Mandarina 1,9gr	
Judía seca 21,3gr	Mango 1,5	

Fuente: Realización Propia

Datos de composición: Tabla de composición de alimentos. 5ª edición. José Mataix Verdú. Instituto de Nutrición Y tecnología de los alimentos. Universidad de Granada. 2009