



Revista Salud Pública y Nutrición

---

## EL EFECTO DE LA DIETA SOBRE LA MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA EN EL DESARROLLO DE LA OBESIDAD

THE EFFECT OF DIET ON THE MODULATION OF THE MICROBIOTA IN THE DEVELOPMENT OF OBESITY

Suarez Diéguez Teodoro.<sup>1,2</sup> Galván Marcos.<sup>1,2</sup> López-Rodríguez G.<sup>1,2</sup> Olivo Diana.<sup>1,2</sup> Olvera Nájera Mariza.<sup>3</sup>

1 Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México. 2 Integrante del Cuerpo Académico de Epidemiología Nutricional y Molecular, UAEH-CA-86. 3 Departamento de Bioquímica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del IPN, México.

**Citation:** Suarez Diéguez T. Galván M. López-Rodríguez G. Olivo D. Olvera Nájera M. (2018) El efecto de la dieta sobre la modulación de la microbiota en el desarrollo de la obesidad. Revista de Salud Pública y Nutrición, 17(1), 30-39.

**Editor:** Esteban G. Ramos Peña, Dr. CS., Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Salud Pública, Monterrey Nuevo León, México.

**Copyright:** ©2018 Suarez Diéguez T. et al. This is an open-access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License [CC BY 4.0], which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Competing interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

**DOI:** <https://doi.org/10.29105/respyn17.1-5>

**Recibido:** 23 de noviembre 2017; **Aceptado:** 2 de mayo 2018

Email: [tsuarez@uaeh.edu.mx](mailto:tsuarez@uaeh.edu.mx)

## EL EFECTO DE LA DIETA SOBRE LA MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA EN EL DESARROLLO DE LA OBESIDAD

Suarez Diéguez Teodoro.<sup>1,2</sup> Galván Marcos.<sup>1,2</sup> López-Rodríguez G.<sup>1,2</sup> Olivo Diana.<sup>1,2</sup> Olvera Nájera Mariza.<sup>3</sup>

1 Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. 2 Integrante del Cuerpo Académico de Epidemiología Nutricional y Molecular, UAEH-CA-86. 3 Investigador Titular, Departamento de Bioquímica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del IPN.

### RESUMEN

Hoy en día, la microbiota gastrointestinal se ha transformado en un tema de investigación dinámica para dilucidar su relación con la dieta y la salud metabólica del huésped. En los últimos años se ha reconocido que la microbiota intestinal presenta una interacción estrecha en la regulación de la homeostasis inmune humana y el metabolismo, esto con lleva a nuevas oportunidades para la prevención de la obesidad y las enfermedades metabólicas asociadas como la diabetes tipo 2, para generar estrategias en el tratamiento de enfermedades metabólicas y sobre todo en esclarecer la prevalencia de la obesidad. En recientes investigaciones se ha establecido elementos que permiten establecer a la microbiota intestinal como un mediador sobre el impacto de la dieta, el estado metabólico y el peso corporal del huésped. Los mecanismos que permite una relación de la microbiota del intestino con la obesidad son generados mediante la combinación de modelos con animales de experimentación y ensayos clínicos. El reto fundamental del tema es la capacidad en establecer la causalidad de la relación entre la nutrición, la microbiota y la salud del huésped, así como los factores que inciden sobre los cambios en el peso corporal del individuo.

**Palabras Clave:** microbiota, tratamiento dietético, obesidad.

### ABSTRACT

Today, the gastrointestinal microbiota has been transformed into a dynamic research topic to elucidate its relationship with diet and metabolic health of the host. In recent years it has been recognized that the intestinal microbiota presents a close interaction in the regulation of human immune homeostasis and metabolism, leading to new opportunities for the prevention of obesity and associated metabolic diseases such as type 2 diabetes, to generate strategies in the treatment of metabolic diseases and especially in clarifying the prevalence of obesity. Recent research has established elements that allow establishing the intestinal microbiota as a mediator on the impact of diet, metabolic status and body weight of the host. The mechanisms allowing a relationship of the intestinal microbiota with obesity are generated by combining models with experimental animals and clinical trials. The fundamental challenge of the subject is the ability to establish the causality of the relationship between nutrition, microbiota and the health of the host, as well as the factors that influence the changes in the individual's body weight.

**Key words:** microbiota, dietary treatment, obesity.

## Introducción

La obesidad hoy en día, se ha considerado uno de los principales problemas de salud pública y la pandemia del siglo XXI. Esta enfermedad se ha abordado desde diferentes perspectivas, considerando que presenta una etología multifactorial, los factores sobresalientes a considerar son: dietéticos, genéticos, endocrinológicos, psicológicos y ambientales, entre otros (McAllister et al., 2009). Uno de los aspectos a considerar como parte de esta problemática es la influencia de la microbiota intestinal en el huésped. Este ha sido un nuevo factor implicado en la regulación del peso corporal, implicado en el desarrollo de la obesidad y su relación con las funciones metabólicas e inmunológicas del hospedero. En este sentido, recientes investigaciones han sugerido que la microbiota intestinal puede influir en la cantidad de energía que se obtiene de los alimentos, la inmunidad de la mucosa, la permeabilidad intestinal, el tiempo de tránsito intestinal del alimento y su acción en los procesos inflamatorios. (Boroni-Moreira et al., 2012; Rodríguez et al., 2013). La composición microbiana intestinal presenta dinámicos cambios asociados con el genotipo, la edad y factores dietéticos del hospedero. La relación de los cambios en la composición de la microbiota y los productos del metabolismo del microorganismo, ejercen influencia a través de complejos mecanismos en las funciones metabólicas e inmunes del huésped que favorecen el desarrollo de la obesidad y los trastornos asociados a esta (Furet et al., 2010). Se han generado evidencias que a través de la dieta se puede ejercer acción directa sobre la modulación de la microbiota intestinal, esta regulación dietética ejerce una influencia sobre la composición y el metabolismo microbiano y las funciones metabólicas del huésped, a través de varios mecanismo como son la fermentación bacteriana selectiva de nutrientes, disminuir la función de la barrera intestinal, la sobre expresión de genes asociados a desordenes y trastornos de las funciones inmunes adaptativas e innatas y metabólicas del hospedero (Kau et al., 2011; Chen et al., 2014). Una equilibrada composición de la microbiota intestinal le confiere beneficios al huésped, mientras que los desequilibrios en la composición de la microbiota se asocian con trastornos metabólicos (obesidad y diabetes) e inmunológicos y sobre todo en la regulación del peso corporal. (Queipo-Ortuno et al., 2012; Lopez-Legarrea et al., 2014)

## 2.- COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y SU RELACIÓN CON LA OBESIDAD.

El intestino delgado presenta una diversidad de microorganismos que de manera directa o indirecta participan en los procesos digestivos en el individuo y en su conjunto se le denomina microbiota intestinal, este es un ecosistema de gran complejidad que recubre el tubo gastrointestinal. La influencia que tiene la microbiota intestinal en el hospedero dentro de sus procesos bioquímicos y/o metabólicos, ha sido en la obtención de energía a partir de la dieta, la generación de metabolitos producto de la fermentación de los alimentos, como son vitaminas y ácidos grasos de cadena corta, entre otros. (Scarpellini et al., 2010; Farías, Silva & Rozowski, 2011). La composición de la microbiota intestinal está influenciada por hábitos dietéticos, costumbres culinarias, tipo de población a la que pertenece el individuo, consumo de alcohol, y demás factores ambientales que la modifican. Esta presenta una gran diversidad en cada individuo en cuanto al tipo y número de microorganismos que la constituyen, siendo los grupos predominantes en un individuo adulto: Firmicutes (Gram-positivos), Bacteroides (Gram-negativos), y Actinobacteria (Gram-positivos) y Proteobacterias (Gram negativos), además, se presenta un grupo minoritario del 1% constituido por hongos y Archaea, lo que determina que la microbiota está constituida principalmente por bacterias y son predominantes los grupos Firmicutes y Bacteroides. Los Firmicutes es el grupo de mayor predominancia, constituido alrededor de 200 géneros, como son *Lactobacillus*, *Mycoplasma*, *Bacillus* y *Clostridium*. El grupo Bacteroide se considera compuesto de 20 géneros y las Actinobacteria representan la de menor proporción (Zoetendal, Vaughan & de Vos WM, 2006; McAllister et al., 2009; Vrieze et al., 2010; Angelakis, et al., 2012).

Distintos reportes científicos han evidenciado que la microbiota intestinal del humano se comporta de manera similar a la de los ratones, sobre todo en condiciones de obesidad. Se ha observado que la composición de la microbiota intestinal de ratones genéticamente obesos presenta un aumento en los géneros Firmicutes y Archaea, con mayor proporción del género *Sphingomonas*, y una reducción hasta el

50% de Bacteroides y en menor proporción los géneros Bifidobacterium en comparación con ratones normales (no obesos) (Bik, 2009; Scarpellini et al., 2010). En estas especies de ratones genéticamente obesos su microbiota muestra una mayor expresión genética de enzimas involucradas en la extracción de nutrientes de la dieta, aumento en la fermentación y disminución de calorías en las deposiciones y una menor producción de leptina, esto implica que desarrollen hiperfagia y obesidad. Además, las evidencias científicas han demostrado que los animales de experimentación que nacen y crecen en entornos libres de gérmenes son más delgados en comparación con los nacidos en un entorno convencional. Los ratones libres de gérmenes que se someten a una dieta hipercalórica rica en grasa y carbohidratos no muestran tendencias de ser animales obesos (Bibiloni, Membrez & Jason-Chou 2009; Gotteland, 2013; Audrey, et al., 2016). Esto puede ser explicado por el aumento de la enzima AMP-cinasa fosforilada en hígado y tejido muscular, este es un sensor de la liberación de la energía que está implicado con los genes de la oxidación de ácidos grasos, considerando un incremento de la combustión de grasa. Se considera que la activación de la AMP-cinasa de manera fosforilada y los niveles del factor adiposo inducido por ayuno (FAIA), son mecanismos independientes que activan la oxidación de grasas para la obtención de energía en ratones libres de gérmenes y este proceso genera una protección a la obesidad bajo un régimen dietético hipercalórico (Sanz, Santacruz & Dalmau 2009; Musso, Gambino & Cassader, 2011).

Estudios en intervenciones con personas voluntarias obesas sometidas a un régimen de dieta hipocalórica durante un año, se observó cambios de composición en su microbiota con una mayor proporción de microorganismos Gram negativos y menor proporción de Gram positivos, y tiene como resultado un cambio en la relación de microorganismos Firmicutes/Bacteroides, generando una disbiosis intestinal, que consiste en la alteración de los distintos grupos de microorganismos que conforman la microbiota intestinal, y esto tiene una relación directa con los cambios de peso corporal del individuo. (Angelakis et al., 2012; Brahe, Astrup & Larsen, 2016). Este cambio de composición de la microbiota genera un aumento plasmático de lipopolisacáridos (LPS) que favorecen los procesos inflamatorios y como consecuencia una mayor

resistencia a la insulina que promueve el desarrollo de diabetes, además de favorecer el aumento de adipocitos, dislipidemia y un desequilibrio en el peso corporal en comparación con individuos de una mayor diversidad microbiológica. (Bik, 2009; Farías, Silva & Rozowski 2011; Gotteland et al., 2013). Se ha observado que la microbiota del individuo obeso presenta una menor biodiversidad microbiana en comparación con individuos normales (no obesos). En este sentido, se ha observado que la influencia que tiene la microbiota intestinal en el hospedero está relacionada con las funciones de tipo metabólico, tróficas, secreción de hormonas intestinales y reguladoras del sistema inmunitario, además de tener implicación en la regulación de los depósitos de grasa corporal en tejido adiposo (Angelakis, et al., 2012; Brahe, 2016).

Los mecanismos exactos por lo cual la microbiota contribuye a la obesidad, no son del todo esclarecidos. Sin embargo, se sugiere que los principales mecanismos por los cuales la microbiota puede contribuir al desarrollo de la obesidad son: mayor suministro de calorías por el incremento de actividad de la lipasa lipoproteica (LPL), mayor permeabilidad intestinal, aumento de la lipogénesis, acción del sistema endocannabinoides y endotoxemia. La microbiota intestinal presenta un conjunto de enzimas y transportadores en la hidrólisis de carbohidratos sobre todo en los no digeribles que permiten su mayor absorción. Estos carbohidratos no digeribles son fermentados para obtener ácidos grasos de cadena corta (SCFA) y los principales ácidos que produce son: acetato, propionato y butirato, estos ácidos grasos pueden proveer calorías adicionales hasta un 10% de energía adicional (Musso, Gambino & Cassader, 2011; Xu et al., 2016). Estos compuestos son sustratos para los colonocitos que promueven la formación de colesterol y ácidos grasos que participan en la gluconeogénesis en el hígado. La unión de los SCFA con los receptores GRP43 y GRP41 en el intestino induce la secreción del péptido de la hormona YY (PYY). Esta hormona reduce el tiempo de tránsito intestinal e incrementa la absorción de nutrientes en el intestino delgado, con el aumento de la secreción de la leptina. Hipótesis opuestas argumentan que mayor consumo de fibra en la dieta se incrementa la producción de SCFA, lo cual, ayuda a reducir la ganancia de peso y tejido adiposo. Las bacterias intestinales influyen en el balance energético

mediante la modificación de la expresión de genes implicados en el metabolismo de lípidos y glúcidos en el huésped, promoviendo el depósito de lípidos en los adipocitos generando una ganancia de peso y grasa corporal. (Schwiertz et al., 2010; Musso, Gambino & Cassader, 2011).

Estos fenómenos se han observado en ratones de experimentación monocolonizados con *Bacteroides thetaiotaomicron* que pueden inducir la expresión de genes del transportador de monosacáridos en el huésped, con la implicación de un aumento de absorción de glúcidos y ácidos grasos de cadena corta que promueven la síntesis de lípidos en hígado. La microbiota influye disminuyendo la expresión intestinal del factor FIAF, el factor tipo IV similar a la angiopoyetina, cuya función es inhibir la acción de la lipasa lipoproteica, esta enzima promueve la captura de ácidos grasos y expande el tejido adiposo y puede ser un mediador en regular la actividad microbiana en las reservas de grasa. Este factor FIAF promueve la acción del coactivador 1 del receptor peroxisoma-proliferador-activado gamma (PPAR  $\gamma$ ), que promueve la expresión de enzimas que oxidan los ácidos grasos (Icaza-Chávez, 2013; Xu et al., 2016). Así mismo, la actividad microbiana promueve un incremento en la vascularización y flujo sanguíneo por acción de los procesos inflamatorios, favoreciendo un incremento en la absorción de nutrientes. El tipo de composición de la microbiota intestinal puede generar mayor permeabilidad intestinal y promover la generación de la endotoxemia, considerando a estos factores promotores en el desarrollo de un estado inflamatorio de bajo grado, que favorece la obesidad y las enfermedades metabólicas. (Salonen & de Vos, 2014). El tejido adiposo en personas obesas desarrolla alrededor de 250 proteínas, entre ellas se encuentra el factor de crecimiento visceral: IL-6, TNF- $\alpha$ , inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1), y proteína C reactiva (CRP), todas en su conjunto se encuentran implicados en los procesos inflamatorios, esto sugiere que el desarrollo de la obesidad podría tener una relación directa con la composición y acción de microbiota intestinal y esta pudiera tener una implicación terapéutica (Tan & O'Toole, 2015; Audrey et al., 2016).

### 3.- EFECTO DE LA DIETA SOBRE LA MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA

En los últimos años la comunidad científica le ha otorgado mayor importancia a la relación huésped/microbiota intestinal como un indicador de promoción en la salud del individuo y la composición de la microbiota intestinal no es constante y difiere entre individuos de diferentes regiones, además de fluctuar marcadamente en individuos de una misma región (Benson, et al., 2010). Esta variación interindividual en la diversidad bacteriana puede ser causada por diferencias en el genoma del huésped, factores ambientales, estilo de vida, y sobre todo la dieta. Las investigaciones sobre microbiota intestinal han demostrado que la dieta puede modular la composición de esta y su función en el individuo, de tal manera que la dieta se considera un factor ambiental que influye en la diversidad y funcionalidad de la microbiota intestinal y los cambios dietéticos tienen una acción directa sobre su homeostasis (Sommer, & Bäckhed, 2013; Janssen & Kersten, 2015). En este sentido, el efecto de los patrones dietéticos sobre la microbiota intestinal afecta el balance energético y metabólico del individuo, generando cambios en el peso corporal, de tal manera que una dieta desequilibrada origina cambios desfavorables en el balance energético y en la composición microbiana intestinal, que tiene como resultado el aumento de peso y mayor riesgo en desarrollar enfermedades metabólicas, por el contrario, una dieta equilibrada favorece apropiados cambios en la composición de la microbiota y puede promover la pérdida de peso y un cambio metabólico saludable (Dore & Blottiere, 2015; Janssen & Kersten, 2015).

La influencia de la dieta sobre la modulación de la microbiota en el individuo, está relacionada en primer lugar con el tipo y cambios en la dieta durante un periodo de tiempo, esto ejerce un efecto dinámico sobre la composición de la microbiota en el corto plazo, es decir, esto tiene relación con el tipo de nutrientes que se obtienen de la dieta, de tal forma que el tipo de alimento que se consume tendrá un impacto sobre la modulación de la microbiota. Estos nutrientes son principalmente polisacáridos, grasas, proteínas y vitaminas que consume el huésped y pueden ser absorbidos y utilizados por la microbiota intestinal. En segundo lugar, los hábitos dietéticos, tipo de alimentación y las costumbres culinarias de la población de cada región geográfica, desarrollan un efecto dominante para determinar la composición y variedad de bacterias que conforman la microbiota

intestinal del individuo en el largo plazo. En tercer lugar, se puede considerar el efecto de la dieta y costumbres culinarias similares entre personas de una misma región sobre la modulación de la microbiota, es decir, la variabilidad entre sujetos debido a la naturaleza individualizada de su microbiota intestinal y el tipo de respuesta de cada individuo (Zoetendal & de Vos, 2014; Dore & Blottiere, 2015; Graham et al., 2015; Sonnenburg & Bäckhed, 2016).

### CARBOHIDRATOS

Los carbohidratos son los componentes predominantes en la dieta y tienen una relación directa con las modificaciones de la microbiota. Esta se encuentra implicada en la absorción de azúcares libres (monosacáridos, disacáridos y oligosacáridos de cadena corta), y su fermentación por la microbiota produce efectos benéficos para el huésped por la generación de ácidos grasos de cadena corta (SCFA). Los SCFA son metabolitos que en la mayoría de los casos son absorbidos a través de la pared intestinal y son una fuente adicional de energía directa. (Lopez-Legarrea, et al., 2014; Tan & O'Toole, 2015). Los cambios en la composición de la microbiota están relacionados directamente con el tipo y cantidad de carbohidratos dietéticos ingeridos por el individuo, sobre todo en personas obesas. Por ejemplo, *Lactobacillus* y algunos subgrupos de *Clostridium* (*Roseburia* and *Eubacterium rectale*), mostraron una reducción significativa con la ingesta reducida o limitada de carbohidratos, el cual, se correlacionó fuertemente con la reducción en los niveles de butirato en las heces (Lopez-Legarrea, et al., 2014).

Por otro lado, los polisacáridos que forman las partes estructurales de la planta, presentan una estructura molecular altamente compleja y constituye parte de la fibra dietética ingerida por estos alimentos. En este sentido, se requieren una gran diversidad de enzimas para modificar, liberar, transportar, y metabolizar los azúcares libres obtenidos de estos compuestos y estas no se encuentran codificadas dentro del genoma humano, es decir, el individuo no tiene la maquinaria metabólica para asimilar estos compuestos. Como el tiempo de tránsito en el intestino delgado es corto para ser asimilados (digeridos y absorbidos), estos pasan al colon para ser fermentados por la microbiota (Chen et al., 2014; Sonnenburg & Bäckhed, 2016). La cantidad de estos compuestos que puede ser metabolizado por la microbiota dependerá de varios

factores como son: el tipo de enlace hidrolizado y enzima implicada, el nivel de fermentación de los azúcares libres obtenidos en ácidos grasos de cadena corta, además de la composición de la microbiota. Los carbohidratos que pueden ser metabolizados por la microbiota se le conocen como “carbohidratos disponibles y/o accesibles por la microbiota” y deben diferenciarse de los carbohidratos dietéticos (asimilables por el aparato digestivo del individuo) (Sonnenburg, et al., 2014; Sonnenburg & Bäckhed, 2016). Esta accesibilidad metabólica es una característica distintiva de la actividad microbiana, es decir, la obtención de sustratos a partir de carbohidratos estructuralmente complejos, es considerada o definida como: a todo carbohidrato como un recurso que dirige la economía interespecie dentro del intestino y que implica la generación de productos metabólicos como los SCFA (Graham et al., 2015; Den Besten et al., 2013; Sonnenburg & Bäckhed, 2016).

Se ha reportado que además de los beneficios que puede tener la generación de SCFA por la microbiota en el lumen intestinal, también se ha observado que tienen una implicación sobre el desarrollo de la obesidad. La producción de SCFA por la microbiota estimula la síntesis de novo de ácidos grasos y triglicéridos hepáticos. En líneas de cultivo celular de adipocitos de ratón se observó, que el acetato y propiónico estimulan la adipogénesis en tejido adiposo blanco. Acetato, propionato y butirato son ligandos para los receptores Gpr43 y Gpr4, ambos receptores se expresan en adipocitos, células epiteliales y endocrinas, además, estimulan el péptido de la hormona de la saciedad YY (PYY) e incrementan la motilidad intestinal, pero solo Gpr41 expresa para leptina (Chen et al., 2014; Janssen & Kersten, 2015). En estudios con ratones libres de gérmenes colonizados con bacterias productoras de SCFA, se observa un aumento de peso y grasa corporal. Sin embargo, en ratones donde no se expresa el Gpr41 esto no ocurre, sugiriendo que el aumento de peso ocurre por estimulación del receptor Gpr41. Mientras que el receptor Gpr41 activa los adipocitos para la expresión de leptina, los receptores Gpr41 y Gpr43 promueven la producción de PYY. La inactivación del receptor Gpr41, genera la disminución en la expresión de PYY e incrementa la motilidad intestinal, además, reduce la producción de energía a partir de la dieta y la lipogénesis hepática. Por lo tanto, se considera al receptor Gpr41 como un

posible regulador del balance de energía en el huésped. (Xiong et al., 2004; Samuel et al., 2008; Graham et al., 2015).

### PROTEINAS

Las distintas fuentes proteicas en la dieta en términos de cantidad y calidad hacen la diferencia entre una con respecto a la otra. Los reportes científicos sugieren que las dietas ricas en proteínas ayudan a perder o a mantener el peso corporal, aunque los resultados aún son controvertidos. Estudios epidemiológicos han asociado que el consumo de dietas ricas en carne es un factor para desarrollar cáncer colorrectal producto de los agentes tóxicos (amoníaco, aminos, fenoles y sulfuros) derivados de la fermentación de proteínas (Yuan-Kun, 2013; Lopez-Legarrea, et al 2014). En un estudio basado en métodos culturalmente dependientes en población de una misma región para el consumo de carne, se observó un incremento en el conteo fecal de las especies *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Peptococcus* y *Lactobacillus* anaeróbicos. (Yuan-Kun, 2013). En estudios dietéticos controlados en hombres obesos bajo un régimen dietético alto en proteínas y bajo en carbohidratos por un periodo de 4 semanas, se observó cambios en la composición de su microbiota particularmente en los géneros *Collinsella* aerofaciens, *E. rectale*, *Roseburia* y *Bifidobacterium* spp. (Duncan et al., 2007; Lopez-Legarrea et al., 2014). Kabeerdoss et al., 2012, reporto que utilizando técnicas de biología molecular para comparar la microbiota fecal de mujeres jóvenes lacto-vegetarianas y omnívoras, mostro que la bacteria *Clostridium* cluster XIVa y bacterias productoras de butirato específicamente *Roseburia* y *E. rectal*, fueron significativamente más abundantes en la microbiota fecal de omnívoros. La actividad metabólica de la especie *Clostridium* cluster XIVa se caracteriza por la acetogénesis, utilización de compuestos aromáticos de la dieta, el metabolismo del ácido linolénico y la degradación de la mucina. Se ha asociado la predominancia del grupo *Bacteroides* con una dieta alta en proteína animal y grasas saturadas, estos elementos son característicos en la dieta occidental (Yuan-Kun, 201).

Las proteínas que no son digeridas pasan al intestino grueso y son fermentadas por *Bacteroides* y *Clostridium* generando una gran variedad de compuesto producto de la fermentación. Por ejemplo, los aminoácidos de cadena ramificada son

convertidos en ácidos grasos ramificados como el isobutirato e isovalerato. Además, se ha observado que el crecimiento de este género es dependiente del pH intestinal, que inhibe su crecimiento a pH por debajo de 5.5 (medios ácidos), mientras que el grupo de Firmicutes incluyendo los productores de butirato, no inhiben su crecimiento en estas condiciones, se considera que el pH intestinal es un factor determinante para favorecer o inhibir el crecimiento de una especie u otra y pueden influir en modificar la microbiota beneficiosa (Yuan-Kun, 2013; Lopez-Legarrea et al., 2014).

### GRASA

Estudios recientes han demostrado que la obesidad está relacionada con los cambios en la diversidad y abundancia de la microbiota. (Disbiosis intestinal), y se ha sugerido una relación directa en el desarrollo de la obesidad y sus complicaciones metabólicas, como la resistencia a la insulina. El consumo de una dieta alta en grasa en un modelo animal se observó que incide en la modulación de la población bacteriana intestinal dominante favoreciendo una reducción hasta un 50% del grupo de *Bacteroides*, *Verrucomicrobia*, *E. rectal*, *C. coccoides* y *Bifidobacterium* y un aumento proporcional de Firmicutes y Proteobacteria, además, induce la generación de citoquinas proinflamatorias IL-1, IL-6 y TNF-a, favoreciendo la hiperinsulinemia y el almacenamiento excesivo de lípidos en el tejido hepático y adiposo. La relación entre el consumo de una dieta alta en grasa con el desarrollo inflamatorio de grado bajo y el desarrollo de enfermedades metabólicas, se ha atribuido la reducción del número de *Bifidobacterium* y una mayor concentración de endotoxina plasmática (lipopolisacárido derivado de bacterias Gram negativas), disminución de la expresión de péptidos antimicrobianos, alteración del espesor y producción de moco (Cani et al., 2007; Yuan-Kun et al., 2013; Araújo et al., 2017).

La condición del estado inflamatorio con el tiempo se puede agravar generando la alteración de la barrera de la capa de moco y aumentar la permeabilidad epitelial del intestino delgado, favorece y facilita el paso de componentes bacterianos (lipopolisacáridos, peptidoglicanos y flagelina) y metabolitos del lumen intestinal (por ejemplo, ácidos biliares secundarios), a la circulación y a tejidos periféricos que promueven el desarrollo

de inflamación sistémica, obesidad, adiposidad, resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa antes de la hiperglucemia. Se requieren evidencias contundentes para establecer los mecanismos por los cuales se desarrollan estos procesos, se ha demostrado que los prebióticos, los probióticos, polifenoles, los agonistas del receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma (PPAR  $\gamma$ ) y el ejercicio invierten el fenotipo intestinal inducido por el consumo de una dieta alta en grasa y atenúan la gravedad de la obesidad y sus complicaciones. (Cani et al., 2007; Araújo et al., 2017),

### PROBIOTICOS Y PREBIÓTICOS

Se ha considerado que el consumo de probióticos puede ser una de las alternativas dietéticas para modular la composición de la microbiota intestinal. En este contexto, los estudios con animales de experimentación han mostrado que el consumo de probióticos de manera regular puede influenciar la composición de la microbiota, apoyada con una dieta específica para obtener los efectos potenciales esperados en la salud del individuo. En ensayos con modelos de animales de experimentación que consumieron probióticos, se observó un cambio en la composición de la microbiota aumentando la proliferación de bacterias Gram positivas, generando una disminución plasmática de lipopolisacáridos y una menor resistencia a la insulina, mejorando la intolerancia a la glucosa, además de abatir los niveles de triglicéridos plasmáticos, de tal manera que favorece el control del peso corporal. En otros estudios reportados con animales de experimentación alimentados con oligofruktosa (prebiótico) presentaron una reducción de los niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias, IL-6 y IL-1  $\alpha$  (Musso, Gambino & Cassader, 2011; Brahe, Astrup, & Larsen, 2016).

En estudios realizados con ratas de diferentes edades, consumieron un simbiótico, constituido por la mezcla de *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Bifidobacterium* Bb12 e inulina, se obtuvo como resultado el aumento de las concentraciones sanguíneas de los neuropéptidos Y (NPY) y PYY en ratas adultas, pero en ratas en edad avanzada disminuyó el neuropéptido Y. En otro ensayo con ratones macho sometidos a una dieta rica en grasa se les administró una mezcla de probióticos de las cepas *B. breve*, *B. lactis*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L.*

*paracasei*, *L. bulgaricus* y *S. thermophilus*, se observó mejora en la esteatosis hepática y resistencia a la insulina y la depleción de células natural killer (NK) en hígado, esto se atribuye por la influencia de estas bifidobacterias en atenuar los procesos inflamatorios que generan la TNF- $\alpha$  y la quinasa I-kappa  $\beta$ . En ratones genéticamente obesos y ratones alimentados con una dieta alta en grasas y prebióticos como los oligofruktanos, se observó una reducción de los niveles en plasma de las citoquinas IL-18 y IL-1  $\beta$ . Estas citoquinas son consideradas como factores inmunológicos relacionados con la microbiota intestinal, que se derivan en el desarrollo de la obesidad. En reportes con humanos suplementados con probióticos de la cepa *Lactobacillus gasseri* SBT2055 por un periodo de 12 semanas se observó una reducción de tejido adiposo y adiposidad abdominal mejorando el control del peso corporal (Kadooka, et al., 2010; Bron, et al., 2017)

En este contexto, el consumo de alimentos con un tipo especial de nutrientes, prebióticos y probióticos, pueden generar cambios saludables en la composición de la microbiota y esta influya en modular la expresión de genes, el metabolismo y balance energético en el hospedero, particularmente en órganos como el intestino, músculo, hígado, y tejido adiposo, que apoyen en el mantenimiento o pérdida de peso corporal del individuo y sobre todo para abatir los problemas de enfermedades relacionadas con el síndrome metabólico (obesidad y diabetes).

### Conclusiones

Hoy en día, se ha incrementado el interés por elucidar la relación que presenta la microbiota intestinal como un nuevo factor relacionado con el desarrollo de enfermedades del síndrome metabólico, como es la obesidad y diabetes o sus implicaciones en relación con la salud del individuo. Los estudios hechos con animales de experimentación han permitido relacionar las funciones metabólicas, inmunológicas y los procesos inflamatorios crónicos con las diferencias en los cambios en la composición de la microbiota y esto pueda explicar los mecanismos por los cuales favorece el desarrollo de la obesidad. Se ha reportado que los cambios en la composición de la microbiota intestinal se relacionan en influir con los cambios o desequilibrio del peso corporal y generar alteraciones de las funciones metabólicas del



hospedero. Se ha considerado implementar estrategias dietéticas que influyan en la modulación de la composición de la microbiota intestinal, como es el consumo de probióticos y prebióticos, además de explorar algunos componentes que aportan los alimentos de origen vegetal para influir en el control de los trastornos metabólicos e inmunológicos en mejorar la salud del individuo de manera eficaz. En este sentido, se requiere evidencias contundentes para esclarecer la compleja relación entre la composición de la microbiota del individuo y su relación asociada a la obesidad y determinar si es una causa o consecuencia del sobrepeso.

### Bibliografía

- Angelakis, E., Armougom, F., Million, M., Raoult, D. (2012). The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. *Future Microbiol.* 7(1); 91-109.
- Araújo, J.R., Tomas, J., Brenner, C., Sansonetti, P.J. (2017). Impact of high-fat diet on the intestinal microbiota and small intestinal physiology before and after the onset of obesity. *Biochimie.* 141; 97-106.
- Audrey, M., Neyrinck, Valentina, L., Schüppel, Trevor., Lockett, Dirk, Haller., Nathalie M., Delzenne. (2016). Microbiome and metabolic disorders related to obesity: Which lessons to learn from experimental models?. *Trends Food Sci Technol.* 57 256-264.
- Benson, A.K., Kelly, S.A., Legge, R., Ma, F., Low, S. J., Kim, J., Zhang, M., Oh, P.L., Nehrenberg, D., Hua, K., Kachman, S. D., Moriyama, E. N., Walter, J., Peterson, D. A., and Pomp, D. (2010) Individuality in gut microbiota composition is a complex polygenic trait shaped by multiple environmental and host genetic factors. *Proc.Natl.Acad. Sci. USA* 107, 18933–18938.
- Bibiloni, R., Membrez, M., Jason-Chou, C. (2009) Microbiota intestinal, obesidad y diabetes. *Ann Nestlé.* 67; 39–48.
- Bik, E.M. (2009). Composition and function of the human-associated microbiota. *Nutr Rev.* 67 Suppl 2; S164-171.
- Boroni-Moreira, A. P., Salles-Teixeira T.F., do C Gouveia-Peluzio, M., de Cássia Gonçalves-Alfenas, R. (2012). Gut microbiota and the development of obesity. *Nutr Hosp.* 27(5); 1408-1414.
- Brahe, L. K., Astrup, A., Larsen, L.H. (2016). Can We Prevent Obesity-Related Metabolic Diseases by Dietary Modulation of the Gut Microbiota? *Adv Nutr.* 7; 90–101.
- Bron, P.A., Kleerebezem, M., Brummer, R.J., Cani, P.D., Mercenier, A., MacDonald, T.T., Garcia-Ródenas, C.L., Wells, J.M. (2017). Can probiotics modulate human disease by impacting intestinal barrier function? *Br J Nutr.* 117(1); 93-107.
- Cani, P.D., Neyrinck, A.M., Fava, F., Knauf, C., Burcelin, R.G., Tuohy, K.M., Gibson, G.R., Delzenne N.M. 2007. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 50(11); 2374–2383.
- Chen, J., He, X., Huang, J. (2014). Diet effects in gut microbiome and obesity. *J Food Sci.* 79(4); R442-451.
- Den Besten, G., van Eunen, K., Groen, A.K., Venema, K., Reijngoud, D.J., Bakker, B.M. (2013). The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res.* 54(9); 2325–2340.
- Dore, J., Blottiere, H. (2015). The influence of diet on the gut microbiota and its consequences for health *Curr Opin Biotechnol.* 32; 195–199.
- Duncan, S.H., Belenguer, A., Holtrop, G., Johnstone, A.M., Flint, H.J., Lobley, G.E. (2007). Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol.* 73;1073-8.
- Farías, N. M. M., Silva, B. C., Rozowski, N. J. (2011). Gut Microbiota: Role In Obesity. *Rev Chil Nutr* 38(2); 228-233.
- Furet, J.P., Kong, L.C., Tap, J., Poitou, C., Basdevant, A., Bouillot, J.L., Mariat, D., Corthier, G., Doré, J., Henegar, C., Rizkalla, S., Clément, K. (2010). Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss; links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes.* 59(12); 3049-3057.
- Gotteland, M. (2013). The role of intestinal microbiota in the development of obesity and type-2 diabetes. *Rev. chil. endocrinol Diabetes.* 6 (4); 155-162.
- Graham, C., Mullen, A., Whelan, K. (2015). Obesity and the gastrointestinal microbiota: a review of associations and mechanisms. *Nutr Rev.* 73(6); 376-85.

- Icaza-Chávez, M. E. (2013). Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Rev Gastroenterol Mex.* 78(4); 240-248.
- Janssen AW, Kersten S. The role of the gut microbiota in metabolic health. *FASEB J.* 2015. 29(8):3111-3123.
- Kadooka, Y., Sato, M., Imaizumi, K., Ogawa, A., Ikuyama, K., Akai, Y., Okano, M., Kagoshima, M., Tsuchida, T. (2010). Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 64 (6):636-643.
- Kau, A.L., Ahern, P.P., Griffin, N.W., Goodman, A.L., Gordon, J.I. (2011). Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*, 474(7351); 327-36.
- Lopez-Legarrea, P., Fuller, N.R., Zulet, M.A., Martinez, J.A., Caterson, I.D. (2014). The influence of Mediterranean, carbohydrate and high protein diets on gut microbiota composition in the treatment of obesity and associated inflammatory state. *Asia Pac J Clin Nutr.*; 23(3); 360-368.
- McAllister, E.J., Dhurandhar, N.V., Keith, S.W., Aronne, L.J., Barger, J., Baskin, M., Benca, R.M., Biggio, J., Boggiano, M.M., Eisenmann, J.C., Elobeid, M., Fontaine, K.R., Gluckman, P., Hanlon, E.C., Katzmarzyk, P., Pietrobelli, A., Redden, D.T., Ruden, D.M., Wang, C., Waterland, R.A., Wright, S.M., Allison, D.B. (2009). Ten Putative Contributors to the Obesity Epidemic. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 49(10); 868-913.
- McAllister, E.J., Dhurandhar, N.V., Keith, S.W., Aronne, L.J., Barger, J., Baskin, M., Benca, R.M., Biggio, J., Boggiano, M.M., Eisenmann, J.C., Elobeid, M., Fontaine, K.R., Gluckman, P., Hanlon, E.C., Katzmarzyk, P., Pietrobelli, A., Redden, D.T., Ruden, D.M., Wang, C., Waterland, R.A., Wright, S.M., Allison, D.B. (2009). Ten Putative Contributors to the Obesity Epidemic. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 49(10); 868-913.
- Musso, G., Gambino, R., Cassader, M. (2011) Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes. *Annu Rev Med.* 62; 361-380.
- Queipo-Ortuno, M.I, Boto-Ordóñez, M., Murri, M., Gomez-Zumaquero, J.M., Clemente-Postigo, M., Estruch, R., Cardona Diaz, F., Andrés-Lacueva, C., Tinahones, F.J. (2012). Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers. *Am J Clin Nutr.*; 95; 1323-1334.
- Rodríguez, J. M., Sobrino, O. J., Marcos, A., Collado, M.C., Pérez-Martínez, G., Martínez-Cuesta, M C, Peláez, C., Requena, T. (2013). ¿Existe una relación entre la microbiota intestinal, el consumo de probióticos y la modulación del peso corporal?. *Nutr Hosp.* 28 (1); 3-12.
- Salonen, A., de Vos, W.M. (2014). Impact of diet on human intestinal microbiota and health. *Annu Rev Food Sci Technol.* 5; 239-262.
- Samuel, B.S., Shaito, A., Motoike, T., Rey, F.E., Backhed, F., Manchester, J.K., Hammer, R.E., Williams, S.C., Crowley, J., Yanagisawa, M. (2008). Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci* 105(43);16767-16772.
- Sanz, Y., Santacruz, A., Dalmau, J. (2009). Influencia de la microbiota intestinal en la obesidad y las alteraciones del metabolismo. *Acta Pediatr Esp.* 67(9); 437-442.
- Scarpellini, E., Campanale, M., Leone, D., Purchiaroni, F., Vitale, G., Lauritano, E.C., Gasbarrini, A. (2010). Gut microbiota and Obesity. *Intern Emerg Med.* 5 (1); S53-S56.
- Schwartz, A., Taras, D., Schafer, K., Beijer, S., Bos, N.A., Donus, C., Hardt, P.D. (2010). Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity.* 18 (1); 190-195.
- Sommer, F., Bäckhed, F. (2013) The gut microbiota: masters of host development and physiology. *Nat. Rev. Microbiol.* 11, 227-238.
- Sonnenburg, E.D. Sonnenburg, J. L. (2014). Starving our microbial self: the deleterious consequences of a diet deficient in microbiota-accessible carbohydrates. *Cell Metab.* 20; 779-786.
- Sonnenburg, J.L., Bäckhed, F. (2016). Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature.* 7;535 (7610):56-64.
- Tan, H., O'Toole, P. W. (2015). Impact of diet on the human intestinal microbiota. *Curr Opin Food Sci.* 2:71-77.
- Vrieze, A., Holleman, F., Zoetendal, E.G., de Vos W.M., Hoekstra, J.B., Nieuwdorp, M. (2010). The environment within: how gut microbiota may influence

metabolism and body composition. *Diabetologia*. 53(4); 606-613.

Xiong, Y., Miyamoto, N., Shibata, K., Valasek, M.A., Motoike, T., Kedzierski, R.M., Yanagisawa, M. (2004). Short-chain fatty acids stimulate leptin production in adipocytes through the G protein-coupled receptor GPR41. *Proc Nat Acad Sci*. 101;1045–1050.

Xu, W.T., Nie, Y.Z., Yang, Z., Lu, N.H. (2016). The crosstalk between gut microbiota and obesity and related metabolic disorders. *Future Microbiol*. 11; 825-836.

Yuan-Kun, LEE. (2013). Effects of Diet on Gut Microbiota Profile and the Implications for Health and Disease. *Biosci Microbiota Food Health*. 32(1); 1–12.

Zoetendal, E.G., de Vos, W.M. (2014). Effect of diet on the intestinal microbiota and its activity. *Curr Opin Gastroenterol*. 30(2); 189-195