

“Relación entre la obesidad y el deterioro de la microbiota intestinal”

**TRABAJO FIN DE GRADO EN NUTRICIÓN
HUMANA Y DIETÉTICA**

Autor/a: Guzmán Aisa Tieb

Tutor/a: Dra. Rocío González Leal y Dra. Luisa Andrea Solano Pérez

Curso: 2020-2021

INDICE

1. RESUMEN.....	5
2. INTRODUCCIÓN	6
3. OBJETIVOS.....	7
3.1. Objetivo general.....	7
3.2. Objetivos específicos	7
4. JUSTIFICACIÓN.....	8
5. METODOLOGÍA	9
6. MARCO TEORICO	12
6.1. Microbiota: función, composición y evolución	12
6.2. Relación entre la alimentación y la microbiota intestinal	17
6.3. Relación entre la obesidad y la microbiota intestinal.....	21
7. IMPLICACIONES DE MEJORA.....	28
8. CONCLUSIONES	29
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	30

1. RESUMEN

La obesidad es una enfermedad multifactorial que cada vez tiene mayor prevalencia a nivel mundial. Esta enfermedad altera la homeostasis del ser humano, afectando al funcionamiento de distintos sistemas, entre los que se encuentra la microbiota humana. En los últimos años, la microbiota se ha convertido en uno de los órganos más estudiados debido a su importante relación metabólica y su papel fundamental en el eje intestino-cerebro, entre otras implicaciones.

La dieta, junto al ejercicio físico, el sueño, el estrés, etc., es uno de los factores relevante para el mantenimiento adecuado de la salud. Dependiendo del tipo de alimentos que conforme la dieta variara la proporción de bacterias en la microbiota. Un equilibrio entre las familias Bacteroidetes y Firmicutes aseguran un funcionamiento adecuado de la microbiota.

En esta revisión se ha investigado los factores que relacionan la obesidad con el deterioro en la microbiota de dichos individuos, confirmándose que existen diferencias en la microbiota de las personas con obesidad, en ellos, la familia Firmicutes se encuentra en una mayor proporción en la microbiota intestinal, también se registra un aumento en la síntesis de acetato y alteraciones del sistema inmunitario por parte de neurotransmisores intestinales, entre otras. Todo esto conllevan un aumento en la producción de energía por parte de la microbiota, y por tanto, una mayor acumulación de tejido graso en los individuos.

Palabra clave: Bacteroidetes, Firmicutes, microbiota, obesidad, deterioro microbiano, metabolismo.

ABSTRAC

Obesity is a multifactorial disease that is increasing its prevalence worldwide. This disease alters the homeostasis of the human being, affecting the functioning of different systems, among which is the human microbiota. In recent years, the microbiota has become one of the most studied organs due to its important metabolic relationship and its fundamental role in the gut-brain axis, among other implications.

Diet, along with exercise, sleep, stress, etc., is one of the relevant factors for the proper maintenance of health. Depending on the type of food according to the diet, the proportion of bacteria in the microbiota will vary. A balance between the Bacteroidetes and Firmicutes families ensure an adequate functioning of the microbiota.

In this review, the factors that relate obesity to the deterioration in the microbiota of these individuals have been investigated, confirming that there are differences in the microbiota of people with obesity, in them, the Firmicutes family is found in a higher proportion in the intestinal microbiota, there is also an increase in the synthesis of acetate and alterations of the immune system by intestinal neurotransmitters among others. All this leads to an increase in energy production by the microbiota and therefore a greater accumulation of fatty tissue in individuals.

Keyword: Bacteroidetes, Firmicutes, microbiota, obesity, microbial spoilage, metabolism.

2. INTRODUCCIÓN

Desde el inicio de la vida, los seres vivos han evolucionado hasta llegar a la diversidad de especies que existe hoy en día. Este proceso evolutivo ha estado acompañado de diferentes acciones necesarias para la supervivencia, como es el caso de la alimentación. Numerosos acontecimientos y épocas están vinculados con la alimentación del ser humano: las expediciones de Cristóbal Colón a Sudamérica, las cartillas de racionamiento de la posguerra española, etc. El alimento surgió como un elemento sagrado y necesario para la supervivencia de las especies. El mismísimo médico griego Hipócrates lo consideró un elemento curativo y, de esta manera, lo expresó en su frase célebre “que el alimento sea tu mejor medicina y tu mejor medicina sea tu alimento”.

Los hábitos alimentarios se han ido modificando a lo largo del tiempo. Por ejemplo, en España se han puesto en marcha distintos programas de educación alimentaria a lo largo de la historia. El primero se creó en 1961, fue el “Programa de Educación en Alimentación y Nutrición” más conocido como EDALNU, desde entonces se han creado distintas estrategias y programas de educación nutricional con el fin de mejorar el estado nutricional de los españoles.

Una alimentación basada en alimentos de alta calidad nutricional es esencial para mantener un adecuado estado de salud; por el contrario, una mala alimentación puede terminar perjudicando a los seres humanos fomentando la aparición de distintas enfermedades, pudiendo llegar a producirse en el peor de los casos la muerte del individuo. Por estos motivos, es importante incidir en la necesidad de llevar buenos hábitos alimentarios desde edades tempranas y una adecuada adherencia a un patrón alimentario saludable (1)

La obesidad es una de las patologías con mayor prevalencia en la actualidad debido entre otros factores a los malos hábitos alimentarios y al sedentarismo de la población. Esta enfermedad puede terminar afectando a los distintos sistemas del cuerpo humano, dando lugar a otras enfermedades como la diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, depresión, afecciones digestivas, etc. Todas ellas se agrupan bajo el término de enfermedades del síndrome metabólico (2). La disminución de la prevalencia de obesidad en el mundo se ha convertido en un auténtico desafío del siglo XXI.

La prevalencia de las enfermedades del síndrome metabólico ha aumentado durante las últimas décadas (3). En concreto, las cifras de obesidad se han triplicado en el mundo durante los últimos 50 años según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Un 37,4% de las personas adultas españolas presentaban en 2017 esta enfermedad según las encuestas realizadas por el Instituto Nacional de Estadística (4).

La microbiota humana es un complejo y peculiar ecosistema en el que conviven diferentes especies de microorganismos. Aproximadamente, el 70% del ecosistema microbiano humano se encuentra en el sistema digestivo, particularmente en el intestino grueso y en el colon. Debido a su importancia en el mantenimiento de la homeostasis es considerado un órgano metabólico más. Es importante mantener una adecuada salud microbiana ya que esta influye en diferentes procesos como son la inflamación intestinal, adiposidad, sensibilidad a la insulina, etc. (5).

Existe una relación entre dietas de baja calidad nutricional (alta cantidad de grasas saturadas, aporte proteico inferior, ricas en hidratos de carbono simples, etc.) y el desequilibrio de la proporción de bacterias que conforman la microbiota intestinal, estas variaciones pueden originar problemas metabólicos en los seres vivos, falta de nutrientes esenciales y fallos en el sistema inmunológico entre otros (6).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Conocer las diferencias que existen entre la microbiota de un individuo con obesidad con respecto a la de una persona sana, para poder verificar una relación enfermedad-ecosistema.

3.2. Objetivos específicos

Estudiar la composición de microorganismos y las funciones realizadas por la microbiota intestinal de un individuo sano y compararlas con las de una persona con obesidad.

Observar cuales son los desencadenantes del deterioro de la microbiota intestinal y sus efectos sobre la salud humana.

Evaluar el papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de enfermedades metabólicas.

Valorar los resultados de las distintas estrategias terapéuticas disponibles por el momento, centrando la atención en la estrategia nutricional.

4. JUSTIFICACIÓN

A pesar de existir estudios científicos que relacionan la microbiota intestinal y el estado de obesidad, aún no se define por completo una relación de causalidad en humanos. En cambio, numerosos estudios científicos realizados en animales si revelan vínculos entre la obesidad y la disfunción de la microbiota (7).

La obesidad es una enfermedad multifactorial de patogenia muy compleja y parcialmente conocida. Debido a las elevadas cifras de obesidad que se registran cada año se plantea la necesidad de investigar más aún sobre los desencadenantes de esta enfermedad. La obesidad es modulada por una serie de factores ambientales presentes a lo largo de la vida del ser humano. El factor principal es una ingesta calórica superior a las necesidades diarias de los individuos, esto se debe a la ingesta de alimentos de baja calidad nutricional y alto contenido calórico, también cabe destacar al sedentarismo como factor primordial. Es una realidad, la humanidad se alimenta cada vez peor, situando a la obesidad en el orden del día (8). Actualmente, existe una relación lineal entre un patrón alimentario adecuado y el mantenimiento de la salud. Por lo tanto, se deben fomentar cambios en la alimentación de la población.

La obesidad forma parte del grupo de enfermedades metabólicas. Este tipo de enfermedades derivan de una combinación de factores, que forman parte de las características intrínsecas de cada persona, el estilo de vida y el medio ambiente. Son múltiples los factores que influyen en el desarrollo de esta enfermedad (gestacionales y perinatales, cronodisrupción, epigenética y programación fetal, enfermedad psiquiátrica, estrés, virus), entre los que se encuentra la alteración de la microbiota intestinal humana.

En el intestino grueso, residen la mayor parte de los microorganismos que forman la microbiota humana realizando funciones vitales para el ser humano. Para que esto sea posible es necesario mantener una microbiota estable, esto se consigue mediante el seguimiento de hábitos saludables de vida, entre los que destaca la correcta nutrición.

El papel de la microbiota intestinal en la salud fisiológica de las personas es relevante, dado que las poblaciones microbianas desempeñan una función reguladora en el aparato digestivo: modulan la sensibilidad, la motilidad y la permeabilidad intestinal, actuando a modo de barrera intestinal, favorece la respuesta inmune promoviendo un perfil antiinflamatorio, etc. Todos estos efectos moduladores no solo afectan a nivel intestinal, sino que se ha demostrado que también existe una relación con el sistema nervioso central, constituyendo el eje intestino-cerebro, el cual, condicional las respuestas afectivas de los seres humanos (5).

La relación entre la dieta de las personas que sufren obesidad y la microbiota intestinal es un hecho contrastado. Para ello, se han estudiado los enterotipos de distintas microbiotas, obteniendo grupos según el filo dominante que albergase la microbiota y se han relacionado con los hábitos alimentarios a largo plazo de dichos grupos de estudio. Las personas con una alimentación rica en alimentos fermentados y ricos en fibra tienen una microbiota más sana y diversa. En cambio, los consumidores de dietas más occidentales -ricas en alimentos de baja calidad nutricional- o restringidas en nutrientes poseen una microbiota más pobre, al igual que

las personas que consumen antibióticos o fármacos por patologías como la diabetes también ven alterada su microbiota (7).

La composición de la microbiota intestinal sufre modificaciones en obesos. En animales se observan los efectos que causa el deterioro de la microbiota: mayor capacidad de extracción de energías de los alimentos, deterioro del estado protector de la barrera intestinal, inflamación crónica, disfunción del sistema inmunológico, reducción en la producción de metabolitos específicos, afectando este último a otros tejidos y órganos.

Por tanto, el estado de la microbiota intestinal tiene un papel fundamental en el desarrollo de enfermedades -obesidad, hipertensión, ansiedad, etc.-. Esto eleva la importancia de evaluar el estado de la microbiota de los pacientes que sufren dichas enfermedades mediante una correcta atención clínica. Se augura un futuro prometedor en la terapia de la obesidad y enfermedades asociadas a través del tratamiento de la microbiota intestinal, pero implica la formación de grupos interdisciplinarios de sanitarios (dietistas-nutricionistas, médicos, enfermeros, etc.) que evalúen los posibles tratamientos.

En la última década distintas investigaciones se centran en verificar el vínculo existente entre la obesidad y el estado de la microbiota intestinal. Una microbiota sana asegura el correcto funcionamiento del sistema endocrino y, por lo tanto, reduce el riesgo de sufrir enfermedades como el síndrome metabólico y/o, obesidad. Pero en cambio, si la microbiota se ve afectada por variaciones en su composición y funcionalidad, se pueden desencadenar distintos problemas (interfiere en la adiposidad de los individuos, resistencia a la insulina, etc.) que pueden ser la causa del desarrollo de trastornos metabólicos en los seres humanos (7,9). Por lo tanto, es necesario desarrollar estrategias terapéuticas, que permitan modular dicho órgano para prevenir distintas enfermedades (10).

5. METODOLOGÍA

5.1. DISEÑO

Este trabajo fin de grado consiste en una revisión bibliográfica de distintos medios científicos actuales y verificados (revistas, libros, entrevistas, etc.).

La búsqueda de información se llevó a cabo mediante criterios diseñados para la selección de artículos (fecha de publicación, idioma, nivel de impacto, etc.), para poder cribar la información existente respecto al tema de estudio. La finalidad de dicha búsqueda era conocer información que abarcase desde aspectos básicos del tema, hasta estudios novedosos de la relación entre la obesidad y la microbiota humana. Gracias a los artículos obtenidos mediante las distintas bases de datos se asienta la base del trabajo científico, quedando reflejada en el marco teórico mediante referencias, figuras y tablas.

5.2. MATERIAL Y MÉTODOS

A la hora de realizar la búsqueda bibliográfica se recurrió a un análisis en profundidad de la bibliografía existente. Para esto, se realizaron consultas a las distintas bases de datos (Pubmed, Scopus, Dialnet, Cochrane y Cinahl) mediante el uso de palabras clave "*obesity*" y

“*microbiota*” conectándolas mediante los operadores booleanos *and* y *or*, todo con el fin de obtener información veraz, actual y de calidad.

Se siguieron unos criterios de inclusión a la hora de realizar la selección de artículos obtenidos de la búsqueda bibliográfica. Fueron seleccionados de manera preferente artículos escritos en inglés. Además, se filtró un rango temporal de 5 años para la búsqueda (2016-2021) y optando siempre por artículos revisados. También, se tuvo en cuenta unos criterios de exclusión, eliminando todos los artículos a los que no se podía acceder a la publicación completa, procedencia extraña o con información que difiere a la temática del trabajo fin de grado a pesar de compartir palabras clave. Otro criterio de inclusión fue la edad.

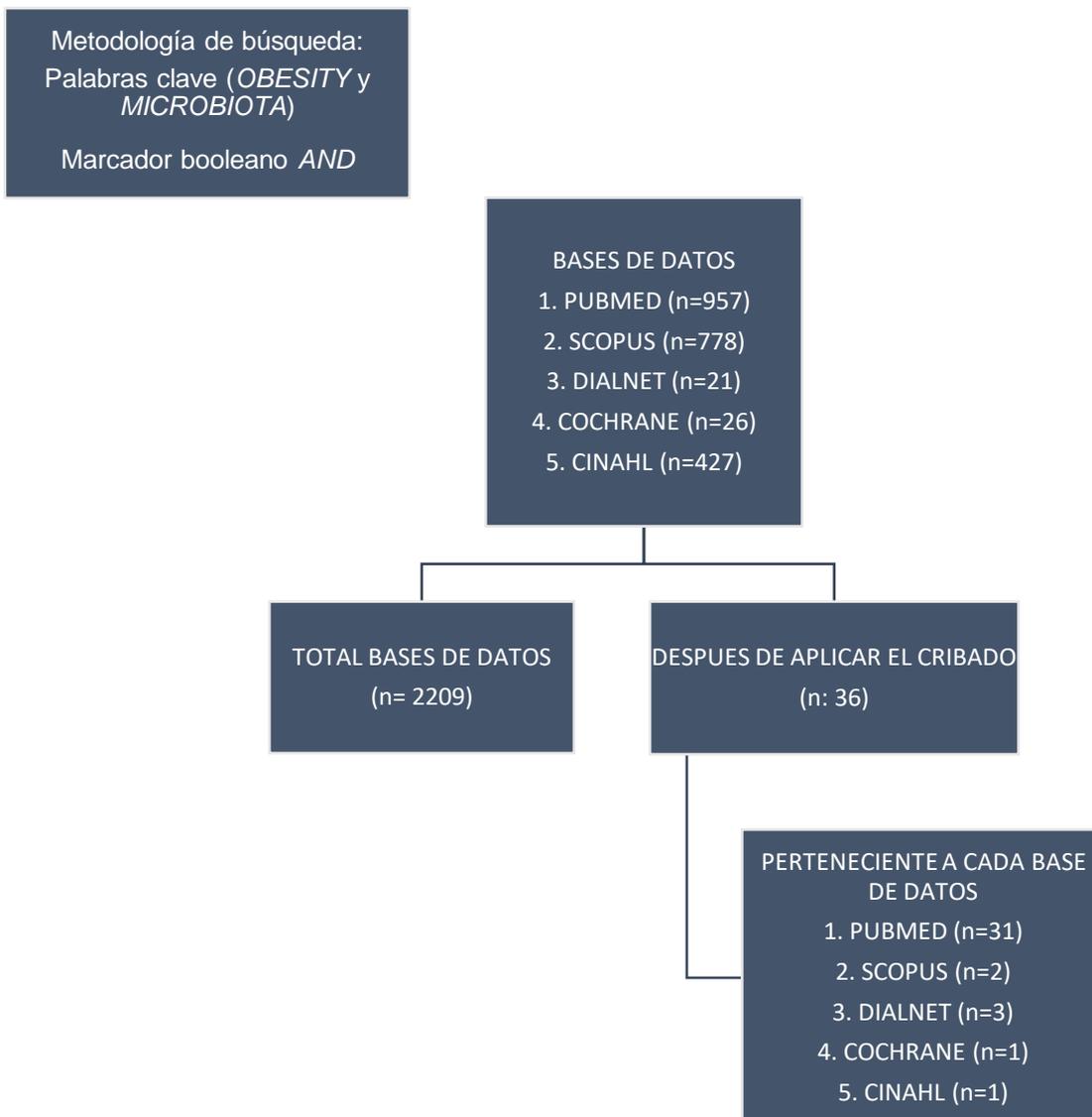
En la base de datos *Pubmed* se realizó una búsqueda con ambas palabras claves y los marcadores booleanos *and* y *or*. El resultado para “*obesity and microbiota*” con cinco filtros (texto completo, revisado, publicado entre 2016 y 2021 y escrito en inglés y español) fue de 957 artículos, cribando todos estos y destacando el interés perseguido, finalmente se seleccionaron 31 artículos. En cambio, para “*obesity or microbiota*” aplicando los mismos filtros, el resultado de la búsqueda fue más amplio e inespecífico, compartiendo muchos artículos con la primera búsqueda. Por tanto, se descartó el uso de este último operador en la búsqueda.

Por otra parte, se realizó una búsqueda científica en la base de datos Scopus mediante las palabras clave *obesity* y *microbiota* y el marcador booleano *and*. Se aplicaron los mismos filtros que en la búsqueda realizada en *Pubmed* y el resultado fue de 778, muchos de ellos comunes a los resultados obtenidos en otras bases de datos. Por lo tanto, descartando y aplicando el criterio de búsqueda solo se seleccionaron 2 artículos.

En la base de dato *Dialnet* aplicando todos los criterios anteriores se obtienen 3 artículos de los 21 disponibles. De *Cochrane* solo se seleccionaron 1 artículos de los 26 que cumplían con los filtros expuestos anteriormente y de *Cinahl* se utilizaron 1 artículos de los 427 disponibles según el cribado realizado.

Según los filtros aplicados en las distintas bases de datos empleadas se encontraron un total de 2209 resultados de los cuales fueron seleccionados 54 como soporte científico de este trabajo. El sistema de cribado realizado queda resumido en la Figura 1.

Figura 1: Estrategia de búsqueda.



6. MARCO TEORICO

6.1. MICROBIOTA: FUNCIÓN, COMPOSICIÓN Y EVOLUCIÓN

6.1.1. FUNCIÓN

Los seres humanos nacen prácticamente libres de microorganismos. Gracias al canal del parto y al entorno que rodea al recién nacido comienza a asentarse los cimientos de la microbiota. Gracias a ella se conforma el sistema inmune, por motivos como este se considera un órgano más del cuerpo humano, aunque aún no se le preste la importancia que tiene. No se trata de un órgano visual, manipulable, etc. Pero, aún así, se sitúa como uno de los órganos del sistema inmune más importante en el mantenimiento y desarrollo de multitud de funciones vitales.

La microbiota es un conjunto de comunidades microbianas que colonizan un lugar concreto, formando un nicho ecológico. La microbiota juega un papel clave en varios procesos metabólicos, nutricionales, fisiológicos e inmunológicos. Este órgano esta formado por distintas especies microbianas (hongos, arqueas, virus y bacterias), que a su vez se distribuyen por todo el cuerpo humano y registran distintos comportamientos (mutualistas, comensales o patógenos). La relación entre el huésped y su microbiota es simbiótica. El ser humano les proporciona a estas bacterias un lugar para vivir y crecer dentro del tubo digestivo, alimentos y energías para que puedan sobrevivir. De esta forma, se constituye una red compleja de bacterias asentada mayoritariamente en el colón y estas bacterias a su vez producen nutrientes para el ser humano y fomentan el desarrollo inmunológico del intestino, entre otras funciones (11):

- Evita la colonización de patógenos gracias a su efecto protector. Esto se debe a la barrera protectora que forma la microbiota y que impide el paso de patógenos al organismo gracias a las diferentes sustancias antibióticas que segregan los microorganismos evitando la proliferación de bacterias y al instinto de supervivencia de los integrantes de la microbiota.
- Interviene en la digestión de nutrientes y facilita su absorción. La microbiota digiere alimentos que no han podido ser digeridos por el aparato digestivo obteniendo de ellos sustancias beneficiosas para el ser humano.
- Los nutrientes obtenidos de las digestiones producidas por la microbiota son necesarios para el desarrollo humano. Entre ellos se encuentran vitaminas (vitamina B, K, etc.), ácidos grasos de cadena corta (acetato, butirato, etc.), neurotransmisores (serotonina, dopamina, etc.), etc.
- Apoya al sistema inmune induciendo su activación. Tras el parto, las células del sistema inmune no son capaces de distinguir sustancias nocivas de las que no lo son. Por tanto, estos elementos son reconocidos como algo propio y no se desencadena la respuesta inflamatoria para combatir la invasión de esta sustancia extraña y nociva.

6.1.2. COMPOSICIÓN

La composición de la microbiota depende del entorno en el que se asiente y se ve afectada por muchos factores, entre los que se incluye: sistema inmune, genética, medio ambiente, etc. Es necesario una relación adecuada entre los distintos sistemas corporales y la microbiota, en concreto la asociada al tubo digestivo, para asegurar un estado de salud óptimo y una homeostasis intestinal. En relación a la microbiota, existen indicadores como la cantidad de microorganismo y la biodiversidad de especies, que nos permiten conocer el estado de la microbiota (5).

La mayor parte de estos microorganismos se encuentran en el intestino grueso o colon debido a circunstancias particulares que se dan en esta parte del aparato digestivo -velocidad lenta de transito, estructura, etc.- es aquí donde los microorganismos proliferan con mayor facilidad, convirtiendo al colon en la principal ubicación del sistema inmune por la cantidad de microorganismos que alberga dentro de él. Se han llegado a reconocer cerca de 1000 especies de microorganismos residentes en el intestino humano, las cuales, han ido colonizando esta región en distintos momentos de la vida (12). En la *tabla 1* se encuentran recogidas las principales bacterias y arqueas presentes en la microbiota intestinal humana (13).

Tabla 1: Principales bacterias y arqueas en la microbiota intestinal humana (13).

Dominio	Filo	Clase	Orden	Familia
Bacterias	Bacteroidetes	Bacteroidia	Bacteroidales	Bacteroidacee
				Prevotellacee
	Firmicutes	Clostridios	Clostridiales	Rikenellacee
				Clostridiacee
				Ruminococcae
				Peptostreptococcae
				Eubacteriacee
				Veillonellacee
		Bacilos	Bacillales	Lachnospiraceae
				Bacillaceae
				Listeriaceae
				Staphylococcaceae
				Pasteuriaceae
				Lactobacillaceae
				Enterococcaceae
Lactobacillales	Lactobacillales	Streptococcaceae		

	Actinobacterias	Actinobacterias	Bifidobacteriales	Bifidobacteriaceae
	Proteobacterias	Deltaproteobacteria	Actinomicetales.	Actinomycetaceae
		Gammaproteobacteria	Desulfobacteriales	Desulfobulbaceae
			Enterobacteriales	Enterobacterias
		Epsilonproteobacteria		Campylobacteriaceae
			Campylobacteriales	Helycobacteriaceae
	Fusobacterias	Fusobacterias	Fusobacteriales	Fusobacteriaceae
	Verrucomicrobia	Verrucomicrobiae	Verrucomicrobiales	Verrucomicrobiaceae
	Sinergistetes	Sinergistia	Sinergistas	Synergistaceae
	Espiroquetas	Espiroquetas	Espiroquetales	Spirochaetaceae
Arqueas	Cianobacterias	Cianobacterias	Methanobacteriales	Metanobacterias
	Euryarchaeota	Metanobacterias		

Las alteraciones en la dieta, el estilo de vida, las enfermedades, etc. son los principales factores que diferencian la microbiota de una persona con buen estado de salud y la de una persona enferma, otorgando así un papel importante en la composición microbiana de este organo en la salud humana, la cual, es compleja de analizar e identificar alguna de sus especies (7).

Las personas que no presentan ningún tipo de patología presentan la siguiente distribución microbiana a lo largo del tubo digestivo (13).

- En el esófago, estómago y duodeno encontramos en una proporción similar y mayoritaria los filos Firmicutes, Bacteroidetes y Proteobacterias. En menor proporción existen poblaciones de Fusobacterias y Actinobacterias.
- En la parte inferior de este sistema (yeyuno, íleon, colon y recto) la microbiota esta constituida mayoritariamente por Firmicutes y Bacteroidetes, y una pequeña parte por Actinobacterias y Proteobacterias.

Cada filotipo está asociado a la fermentación de uno o varios nutrientes, produciendo ácidos grasos de cadena corta diferentes (11).

- Firmicutes: es el filo encargado de fermentar principalmente hidratos de carbono. Podemos encontrar dentro de él géneros como: *Lactobacillus* y *Enterococcus*.
- Bacteroidetes: dentro de este filo encontramos dos géneros:
 - *Bacteroides*: está asociado al consumo de una dieta con un alto porcentaje en grasas y proteínas de origen animal.

- *Prevotella*: presente en personas que consumen un alto contenido en fibras prebióticas de origen vegetal.
- Actinobacterias: entre ellas se recoge el genero *Bifidobacterium*, son catalogadas como bacterias beneficiosas para la salud por sus propiedades probioticos.
- Proteobacterias: se trata de bacterias patógenas que aportan beneficios negativos para la salud.

Los microorganismos que forman la microbiota pueden actuar como protectores, pero también pueden causar daños al ser humano. En personas sanas existe un equilibrio entre bacterias protectoras y dañinas que aseguran un adecuado estado de salud, una correcta digestión y evita el sobrecrecimiento de microorganismos patógenos. Cuando existe un desequilibrio en la composición de la microbiota recibe el nombre de disbiosis intestinal y puede ocasionarse por tres razones (7).

- Reducción de la concentración de microorganismos no patógenos
- Elevado crecimiento de microorganismos patógenos
- Escasa diversidad microbiana

La disbiosis intestinal tiene una sintomatología común a la del resto de trastornos digestivos: dolor abdominal, estreñimiento, reflujo, fatiga, etc. y esta relacionado con distintos factores que influyen en la microbiota – alimentación, antibióticos, estrés, genética, etc.-. Esta afección puede desencadenar en otro tipo de enfermedades: obesidad, diabetes, enfermedad inflamatoria intestinal, desnutrición, resistencias a antibióticos, etc. (14).

Esto se debe a la exposición de la microbiota intestinal a distintos factores que varían su composición: la entrada de bacterias, hongos, protozoos, la exposición a antibióticos en periodos de enfermedad, el consumo de alimentos nocivos para la salud debido a su composición, utilización excesiva de productos de higiene, etc. A pesar de todo, la microbiota es un ecosistema complejo y tiene la capacidad de recuperarse tras una perturbación, siempre y cuando no sea prolongada en el tiempo.

6.1.3. EVOLUCIÓN

Analizando brevemente en un eje temporal la adquisición de la microbiota humana observamos que los cimientos se construyen durante los primeros días de vida mediante el paso por el canal del parto, trato con el personal sanitario, el ambiente, familiares, visitas, etc.

Un bebé puede llegar al mundo mediante un parto natural o mediante cesárea. En el primer caso, el bebe atravesara el canal del parto encontrándose con la microbiota vaginal y anal de su madre, la cual, pasara a formar parte de su microbiota. Por otro lado, si es necesario realizar una cesárea, el primer contacto del bebe será con los microorganismos que residen en los sanitarios, superficies, ambiente, etc. (15).

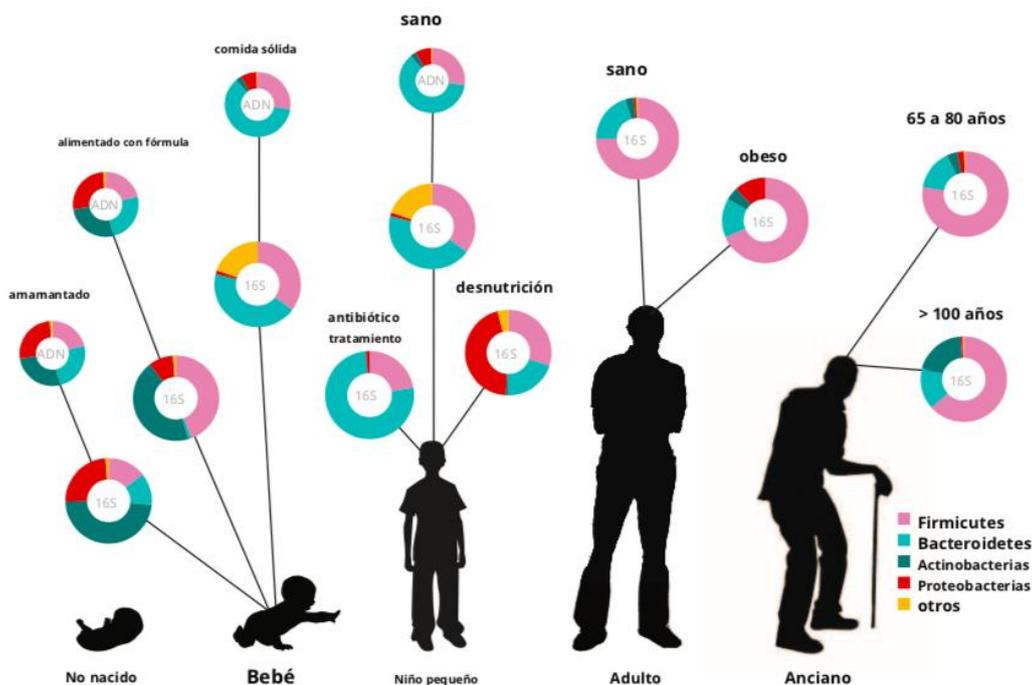
Una parte importante de la microbiota del bebe se adquiere mediante la lactancia materna. Este alimento contiene oligosacáridos exclusivos de la leche humana (HMO), los cuales, no nutren al bebé, pero si alimentan a su microbiota. Este hidrato de carbono permite que una

parte importante de las bacterias de la microbiota del recién nacido -*bifidobacterias*, *bacteroides*, etc.- estén nutridas durante la etapa de lactancia exclusiva y se preparen para el proceso de digestión que comenzara en la etapa de alimentación complementaria.

La OMS recomienda lactancia materna exclusiva hasta, al menos, los seis primeros meses de vida. Pero, esto muchas veces no es posible por distintas complicaciones. Por este motivo, existen leches de fórmula que se asimilan en un alto porcentaje a la leche materna y cubren las necesidades de nutrientes del bebe (16). El crecimiento y la diversidad microbiana se desarrolla a lo largo de toda la vida y alcanza el mayor grado de complejidad en el ser humano adulto, con cientos de filotipos, entre los que destacan los filos *Bacteroidetes* y *Firmicutes*.

El paso del tiempo influye en la composición de la microbiota de los seres humanos (Figura 2). La población anciana muestra diferencias en la composición de bacterias intestinales respecto a los jóvenes. Se ha demostrado en animales como el paso de tiempo influye en el deterioro de la microbiota intestinal, en particular el filo Proteobacteria impulsa el envejecimiento y la inflamación intestinal, en otros casos se observa como este deterioro afecta a reacciones del metabolismo bacteriano, inhibiendo la síntesis de sustancias como es el caso del folato. Los ejemplos anteriores son el resultado de investigaciones llevada a cabo en animales, trasladarlo en humanos es un desafío interesante para verificar como la manipulación de la microbiota intestinal podría ser eficaz en la misión de mantener un estado de salud optimo a la vejez (17).

Figura 2: Microbiota humana: inicio y formación a través de las etapas de la vida y perturbaciones (18)



6.2. RELACIÓN ENTRE LA ALIMENTACIÓN Y LA MICROBIOTA INTESTINAL

La microbiota humana es un ecosistema vivo que evoluciona de diferente forma en cada ser vivo. Los efectos de una dieta particular en individuos de una misma población pueden ser diferentes entre ellos. Estas variaciones están influenciadas por una serie de características existentes entre el huésped y su microbiota, estas se dan principalmente por el entorno más que por los antecedentes genéticos del individuo.

Diversos descubrimientos permiten comprender que no solo la genética humana juega un papel decisivo en la composición de la microbiota, sino que un conjunto de complejos sistemas influyen en las respuestas de cada individuo. Dentro de estos sistemas encontramos: la dieta, que consta de una composición de miles de moléculas químicas diferentes y varía entre individuos diferentes, no solo en la composición, sino también en el momento y la regularidad del consumo de alimentos; otro sistema lo conforma la microbiota, que comprende un conjunto de bacterias de diferentes estados; y por último, la fisiología y el metabolismo del huésped, que es el encargado de la secreción de enzimas digestivas y otras sustancias, de la regulación inmunológica ante la colonización bacteriana, etc. Estos tres sistemas descritos están interconectados y a la vez son independientes (19).

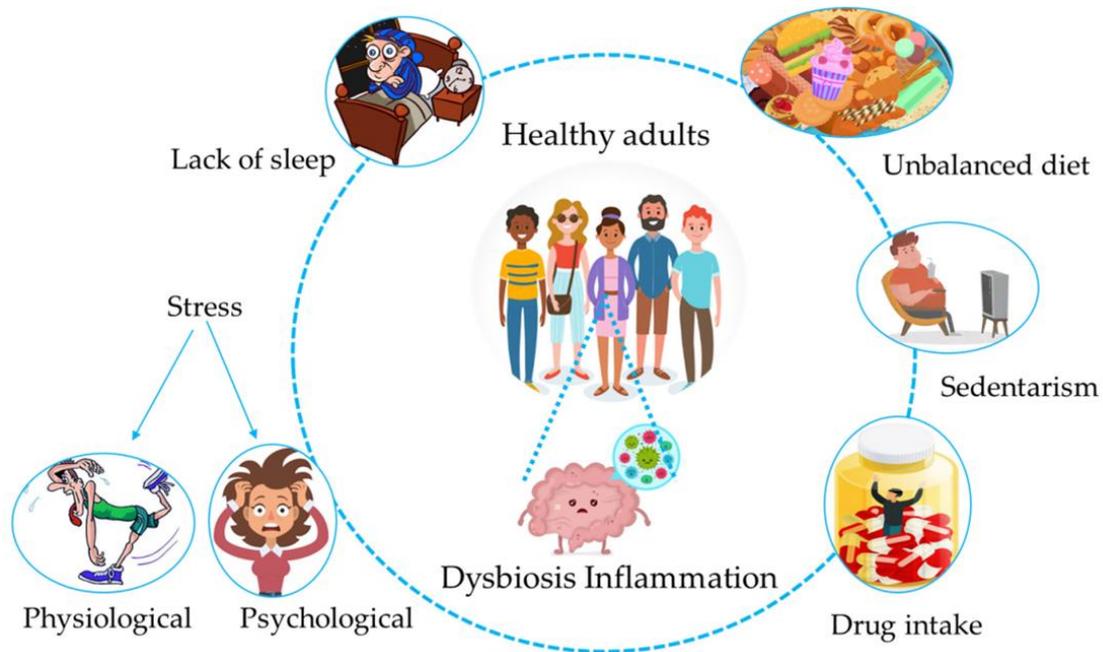
La alimentación es un factor clave en la composición de la microbiota intestinal, uno de los cofactores que más influyen en ella es la variedad de alimentos que se incluyen en la dieta. Una persona con una alimentación rica en nutrientes va a tener una mayor variedad de microorganismos en su microbiota intestinal, influyendo directamente sobre su metabolismo, el cual, extraerá menor cantidad de kilocalorías de los alimentos que consuma, en comparación a una persona con una dieta monótona y de baja calidad nutricional (13).

Los hábitos alimentarios han variado con el paso del tiempo. En la actualidad, se consumen demasiados alimentos hipercalóricos y con escaso valor nutritivo, se denominan alimentos ultraprocesados y son indicadores de una dieta poco saludables. El consumo excesivo y prolongado de este tipo de alimentos puede terminar ocasionando problemas graves de salud: sobrepeso, obesidad, diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, síndrome del intestino irritable, depresión, cáncer, etc. y por el contrario, no se observan ninguna mejora en la salud de los consumidores de este tipo de alimentos (20). En algunas ocasiones, el consumo de estos alimentos ultraprocesados están relacionados con trastornos emocionales; y se está ligado con la práctica de otros hábitos *-figura 3-* que perjudican a la salud: fumar, beber alcohol, falta de sueño, etc. El conjunto de todos estos factores puede contribuir a la disbiosis intestinal (21).

Los alimentos ultraprocesados desplaza de la dieta al resto de alimentos que, manteniendo al margen su aporte calórico, aportan nutrientes necesarios para el desarrollo de las funciones vitales por parte del organismo. Una dieta saludable deberá rechazar la inclusión frecuente de alimentos ultraprocesados fundamentándose principalmente en alimentos que permitan que los individuos mantengan un adecuado estado de salud y dejando para

momentos puntuales el resto de alimentos cuyo consumo frecuente puede terminar causando el deterioro de la salud.

Figura 3: Interacción entre los hábitos de vida y la microbiota intestinal (21)



Un ejemplo de esto último son las personas que sufren sobrepeso y obesidad. En la mayor parte de los casos, su dieta está compuesta por alimentos cuya calidad nutricional no es adecuada. Predominando el consumo de alimentos ricos en azúcar, grasas saturadas, harinas refinadas, edulcorantes, etc. y desplazándose el consumo de alimentos de alta calidad nutricional como son las legumbres, verduras, frutas, lácteos, etc. Por tanto, una adecuación de la dieta permitiría mejorar la diversidad de microorganismos que residen en la microbiota intestinal y, con ello, todos los beneficios que conlleva -producción de ácidos grasos de cadena corta, menor riesgo de sufrir enfermedades del síndrome metabólico, cáncer, alergias, etc.- (21).

Al compararse la microbiota de niños de distintas localizaciones geográficas con dietas totalmente diferentes, destacando que una de ellas es más rica en fibras que la otra, se ha determinado que la composición de las microbiotas intestinales de los niños de cada grupo era distinta y se asemejaba en los integrantes de un mismo grupo. Los niños que consumían una dieta más rica en fibra poseen una microbiota con predominio de Bacteroidetes, mientras que el otro grupo -dieta baja en fibra- existía una prevalencia de Enterobacterias. Por tanto, el tipo de carbohidratos que se incluyan en la dieta está relacionado con la variación de especies que forman la microbiota. En concreto, una dieta rica en fibra tiene una correlación positiva con la riqueza bacteriana. Por lo tanto, se demuestra que a partir de cambios en la dieta se pueden conseguir cambios permanentes en la composición de la microbiota intestinal (22).

La dieta oriental esta asociada a un mayor consumo de alimentos de alta calidad nutricional (cereales integrales, grasas insaturadas, proteínas de alto valor biológico, etc.). En cambio, en occidente la dieta se basa en el consumo de carnes rojas, grasas saturadas de origen animal y vegetal, alimentos ricos en azúcar y un bajo consumo de fibra. La dieta occidental se asocia con una mayor cantidad de bacterias del filo *Bacteroides* y *Ruminococcus* (11).

Se observa que las personas que siguen una dietas alta en grasa hay mayor prevaecía de *Bacteroides* y *Actinobacterias* en comparación con las personas que consumen una mayor cantidad de fibra en su dieta. Estas ultimas, en cambio, presentan un mayor porcentaje de *Firmicutes* y *Proteobacterias* (22).

Las dietas ricas en fibra aportan beneficios para la microbiota intestinal. Dentro de las fibras dietéticas distinguimos entre hidratos de carbono complejos y oligosacáridos. Los hidratos de carbono complejos se catalogan como fibras, dado que una parte de su estructura no se puede digerir -celulosas, pectinas, etc.- hasta que llega al intestino grueso, reciben el nombre de almidón resistente y existen cuatro tipos -RS1, RS2, RS3 y RS4-, el consumo de los distintos tipos de almidón resistente está implicado en la regulación de la microbiota mediante el aumento y la disminución de las distintas bacterias como viene recogido en la *tabla 2*.

Tabla 2: Efecto de los distintos tipos de almidón resistente sobre la composición de la microbiota intestinal (22).

Hidratos de carbono	Especie
<i>Almidón resistente 2</i>	↑ <i>Ruminococcus</i> spp , <i>Eubacterium rectale</i> , <i>Bifidobacterium adolescentis</i>
<i>Almidón resistente 3</i>	↑ <i>Eubacterium rectale</i> , <i>Roseburia</i> spp, <i>Ruminococcus bromii</i>
<i>Almidón resistente 4</i>	↑ <i>Parabacteroides diastasonis</i> ↓ <i>Eubacterium rectale</i> , <i>Ruminococcus bromii</i>
<i>Dieta rica en fibra soluble</i>	↑ <i>Bacteroides</i> spp ., Grupo <i>C. leptum</i> y <i>E. rectale</i>
<i>Carbohidratos complejos</i>	↑ <i>Bifidobacteria</i> spp , <i>Prevotella</i> spp
<i>Dieta baja en fibra</i>	↓ <i>Roseburia</i> spp , <i>Eubacterium rectale</i>

Por otro lado, los oligosacáridos no se consideran complejos, pero tienen un papel importante en la modificación de la microbiota intestinal. (*tabla 3*). Uno de los oligosacáridos naturales más conocidos son los oligosacáridos de la leche materna (HMO). Se trata de un prebiótico que alimenta y fomenta el crecimiento de las bacterias de la microbiota durante los primeros meses

de vida, incluso pueden ser útiles en el tratamiento de alergias en lactantes no amamantados con leche materna (23).

Tabla 3: Efecto de los distintos tipos de oligosacáridos sobre la composición de la microbiota intestinal (22).

Hidratos de carbono	Especie
<i>Fructo-oligosacaridos</i>	↑ <i>Bifidobacterium</i> spp, <i>Lactobacillus</i> spp
<i>Inulina</i>	↑ <i>Bifidobacterium</i> spp, <i>Lactobacillus</i> spp
<i>Fructanos</i>	↓ <i>Bacteroides</i> spp, <i>Clostridium</i> spp
<i>Galacto-oligosacaridos</i>	↑ <i>Bifidobacterium</i> spp, <i>F. prausnitzii</i>
<i>Arabinoxilano-oligosacáridos</i>	↑ <i>Bifidobacterium</i> spp

Los ácidos grasos también juegan un papel importante en la regulación de la microbiota intestinal. Dentro de la dieta podemos encontrar tres grupos distintos de grasas:

- Ácidos grasos saturados (SFA)
- Ácidos grasos monoinsaturados (MUFA)
- Ácidos grasos poliinsaturados (PUFA)

Los PUFA esenciales son los conocidos como omega 6 (w-6) y omega 3 (w-3). Las dietas ricas en PUFA se relacionan con la reducción de poblaciones de *Bacteroides* y favorece el crecimiento de *Firmicutes*, *Actinobacterias* y *Proteobacterias*. Se ha observado que las personas con dietas altas en MUFA presentan concentraciones bajas de *Bifidobacteria* spp y un ligero aumento de *Bacteroides* spp. En cambio, una dieta rica en PUFA w-6 se asocia con una disminución del número de *Bifidobacterias*. Es importante seleccionar el consumo de ácidos grasos en la dieta y escoger siempre opciones que aporten beneficios para la microbiota, como es el caso de los MUFA y PUFA, y reducir el consumo de SFA. Una dieta alta en grasas saturadas puede terminar provocando disbiosis intestinal, lo que conlleva a una reducción significativa del número de bacterias beneficiosas que forman la microbiota intestinal y puede originar un grave problema de salud (19).

Uno de los problemas más comunes originados por el deterioro de la microbiota es la inflamación, esta se debe al deterioro de la barrera intestinal conocida como mucosa. La microbiota intestinal puede alterar la función de las células del sistema inmunitario que se encuentran en la barrera intestinal y esto puede suponer un problema para la defensa del organismo. Por esta razón, se estudia la posibilidad de modular factores, como es el caso de la dieta, para mantener un adecuado estado de salud (19).

Una dieta rica en fibra -común en los países orientales- ayuda a producir metabolitos mediante las fermentaciones producidas en el colón y a su vez regulan el pH intestinal. La

microbiota intestinal es capaz de metabolizar hidratos de carbono complejos y algunos azúcares -almidón resistente y oligosacáridos- en ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Los principales AGCC producidos como resultado de la fermentación de carbohidratos y proteínas son el acetato, butirato y propionato. Estos metabolitos intervienen en la regulación del pH intestinal. El aumento de la cantidad de AGCC desencadena en una disminución del pH y esto a su vez previene el crecimiento de bacterias potencialmente patógenas, como *E. coli* y otras Enterobacterias. Una dieta rica en grasa puede favorecer un ambiente “inflamatorio” como es el caso de la dieta por excelencia de los países occidentales (22).

Los factores ambientales influyen más en el estado de la microbiota que la predisposición genética de cada individuo. Por eso, se registran más factores, a parte de la dieta, que influyen en la composición de la microbiota:

- La práctica deportiva juega un papel importante sobre la microbiota, fomenta el contacto con las bacterias de distintos medios -gimnasios, césped, mar, montaña, etc.-, interviene en la regularización del gasto calórico, mejora el estado de salud, etc. (24).
- El sueño es un factor importante en el mantenimiento de una microbiota intestinal sana. Las alteraciones microbianas pueden afectar a los ritmos circadianos. La falta de sueño produce cambios en la composición microbiana. En muchas ocasiones, la falta de sueño está ligada entre otros factores con el estrés. Un episodio de estrés también puede originar cambios en la microbiota, aumentar el paso de microorganismos a la sangre a través del intestino, ralentizar la digestión, reducir el apetito, etc. (25).
- La genética, cada ser humano tiene una microbiota única y sus bases vienen asentadas en la información genética. Aunque, los factores epigenéticos tengan mayor influencia en ella (26).
- La salud bucal también es importante, la boca alberga una cantidad importante de microorganismo. Por tanto, es necesario mantener una higiene adecuada (27).
- El consumo de antibióticos modifica la composición de la microbiota. Por eso, su consumo siempre debe ser bajo prescripción facultativa (7).
- El envejecimiento tiende a variar la composición de la microbiota, disminuyendo la riqueza de microorganismo (18).

6.3. RELACIÓN ENTRE LA OBESIDAD Y LA MICROBIOTA INTESTINAL

La obesidad se ha convertido en uno de los factores de riesgo más comunes en la actualidad y se incluye dentro del grupo de enfermedades denominadas como “enfermedades del síndrome metabólico” junto con la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, hipertensión, etc. La obesidad no se debe solo a una acumulación superior de energía al consumir más calorías de la que se gasta, hay otros factores implicados como es el caso de la genética, el metabolismo basal y los factores ambientales.

En 2016, La OMS determino que aproximadamente el 39% de las personas mayores de 18 años sufrían sobrepeso, triplicando la prevalencia mundial de obesidad entre 1975 y 2016. Casi 3 millones de las muertes anuales son consecuencia del sobrepeso y las enfermedades asociadas a la obesidad (hipertensión, dislipemias, diabetes, etc.) (28). Una de las principales causas de la obesidad es el patrón alimentario de las personas que la padecen. La dieta de dichos sujetos está compuesta por alimentos ricos en energía y pobres en nutrientes de calidad. Estos hábitos tienen un gran impacto sobre la microbiota. Por tanto, es importante asegurar la calidad de los nutrientes que nos aportan los alimentos que se incluyen en la dieta. La cantidad de alimentos y la variedad escogida son factores importantes para asegurar un equilibrio nutricional (13).

Hay varios factores genéticos, metabólicos, y mecanismos fisiopatológicos inflamatorios implicados en la interacción entre la microbiota intestinales y la obesidad. Las variaciones microbianas producidas en el intestino humano pueden considerarse un factor importante en el desarrollo de la enfermedad en humanos.

Para mantener una microbiota sana, es necesario que la dieta este constituida por alimentos que aporten nutrientes de calidad: legumbres, frutas, verduras, cereales integrales, etc. La dieta de una persona que sufre obesidad no suele seguir este patrón alimentario y, por tanto, su microbiota no mantiene una composición optima. Existe una estrecha relación entre la dieta rica en nutrientes de baja calidad nutricional de las personas obesas y el deterioro de la microbiota intestinal (9).

El estado de la microbiota intestinal juega un papel importante en el desarrollo de enfermedades del síndrome metabólico, como el caso de la obesidad, aunque aún no se hayan descrito por completo los mecanismos que relacionan ambos sucesos. El tratamiento de la microbiota intestinal comienza a resultar de gran interés para la atención de la obesidad y enfermedades asociadas (7).

Entre los mecanismos que relacionan la obesidad y la microbiota intestinal encontramos (7):

- El grado de diversidad microbiana. Está relacionado con la cantidad de energía producida durante la digestión. En ratones, se ha comprobado que una microbiota pobre producen una mayor cantidad de energía durante la digestión a diferencia de una microbiota más diversa en cuanto a microorganismos. Por tanto, se relaciona el nivel de diversidad de la microbiota intestinal con el aumento de la grasa corporal. Dos personas que se alimenten igual pueden obtener distintas cantidades de energía dependiendo del tipo de especies que conformen su microbiota y como resultado acumulan distintas cantidades de masa grasa.
- La integridad de la barrera intestinal. La disbiosis intestinal está relacionada con la alteración de la barrera intestinal, especialmente en la producción del moco y su espesor y, a su vez, afecta a la inflamación intestinal y al sistema inmunológico. Existe una interacción compleja entre la microbiota y el sistema inmunológico gastrointestinal, mediante distintos metabolitos y componentes de la microbiota que tienen influencia directa sobre la inmunidad de las personas. Estos metabolitos son

producidos a partir de nutrientes o por el mismo huésped y tienen efecto directo sobre las células inmunitarias y la integridad de la permeabilidad intestinal. El sistema inmunológico responde constantemente a los impulsos recibidos de la microbiota intestinal. Por eso, es necesario un estado salubre de la microbiota intestinal para el desarrollo de la tolerancia inmunitaria, por ejemplo, mediante la promoción de células T reguladoras.

- La producción de metabolitos específicos. Los más estudiados en relación con la microbiota y los huéspedes son los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), mencionados anteriormente, se sintetizan mediante el metabolismo de ciertos grupos bacterianos. El tipo y la cantidad de AGCC y gases producidos en el intestino dependen de múltiples factores, entre los que se incluye la dieta. Los AGCC están en concentraciones elevadas en personas que sufren la obesidad pudiendo causar efectos adversos en su salud. Otro ejemplo de metabolitos relacionados con la obesidad es la producción de aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) por parte de la microbiota. Una microbiota con alta capacidad productiva de BCAA pueden alterar la homeostasis de la glucosa y se han asociado con la diabetes tipo 2 y la obesidad.

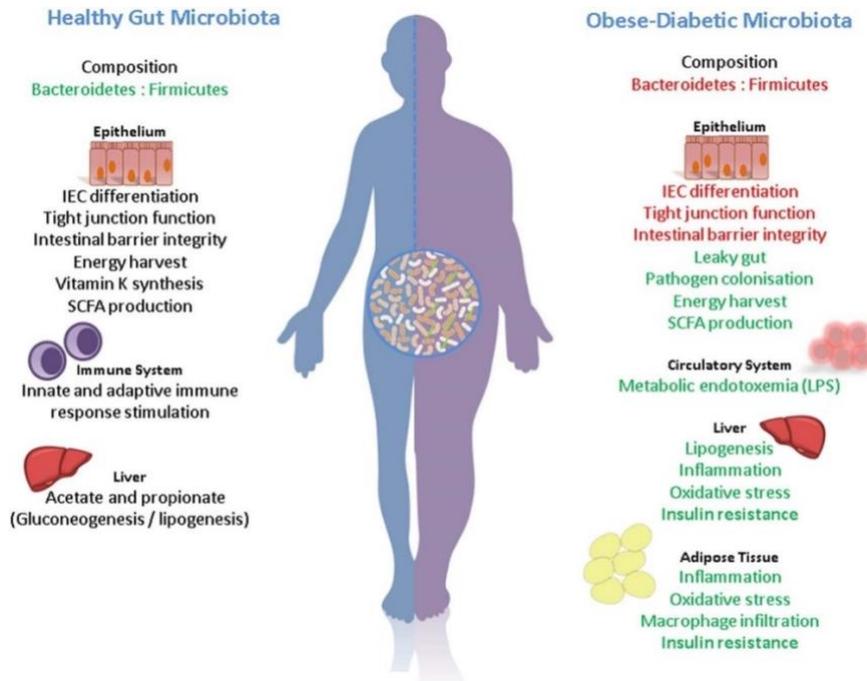
Al surgir la hipótesis de que la microbiota intestinal se podría considerar un factor relevante en la obesidad se investigaron las comunidades microbianas intestinales de animales con sobrepeso para realizar diversos estudios. Se obtuvieron evidencias de la relación entre la patogénesis de la obesidad y la microbiota intestinal mediante métodos de secuenciación del ADN de ratones. Mediante esta técnica se consiguió la detección de todo su microbioma intestinal. En los resultados de la secuenciación del gen 16S rRNA en ratones se demostró que los dos filos bacterianos más abundantes eran Firmicutes (60-80%) y Bacteroidetes (20-40%). Por tanto, en los estudios realizados en ratones se relaciono un aumento del filo Firmicutes respecto a Bacteroidetes en ratones obesos, también se observó la disminución de otras bacterias, en particular, *Halomonas*, *Sphingomonas* y *Bifidobacterias*, en comparación con los ratones delgados (13).

Con el fin de evaluar si las comunidades bacterianas que conforman la microbiota intestinal pueden modular la pérdida o ganancia de masa grasa en humanos, se han realizado distintos estudios de cohortes entre individuos sanos y obesos, pero aún no se han obtenido resultados consistentes. Existen variaciones entre los distintos grupos de estudio. Por ejemplo, en mujeres con sobrepeso embarazadas que presentaban un mayor porcentaje de Bacteroidetes -*Bacteroides*, *bifidobacterias* y *Staphylococcus aureus*- con respecto a mujeres delgadas embarazadas (13,29)

Por tanto, la obesidad se asocia con cambios en las proporciones de los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes* en la microbiota intestinal (figura 4). Aunque aún no se pueda verificar por completo en la especie humana, la mayoría de personas que sufren obesidad registran un sobrecrecimiento de Firmicutes con respecto a Bacteroidetes, a diferencia de las personas que se encuentran en pérdida de peso, en las cuales, se reduce la cantidad de Firmicutes (9). Se ha demostrado que los géneros *Estafilococo* y *Clostridium* están asociados con la

obesidad, estos géneros pertenecen al filo Firmicutes y algunas especies de este filo son productoras de butirato y, a su vez, se ha demostrado que un aumento en la síntesis de butirato y acetato contribuye al aumento de la síntesis de energía durante la digestión en personas obesas (29).

Figura 4: Composición y funcionamiento de la microbiota intestinal sana versus la microbiota de un obeso-diabético (9).



Por otro lado, las *Bifidobacterium*, pertenecientes al filo Actinobacteria, ayuda a disminuir la absorción de grasa gracias a las reacciones que se llevan a cabo con los ácidos biliares y las Arqueas -en concreto las metanogénicas-, al ser productoras de metano, aumentan la capacidad de generar energía de la microbiota por que contribuye al aumento de la masa grasa (29). Por tanto, la microbiota intestinal tiene un papel importante en la regulación de la homeostasis del ser humano. Sin embargo, aún es necesario seguir investigando sobre la interacción entre la microbiota intestinal y la regulación de la masa grasa corporal en seres humanos.

El papel de la microbiota intestinal en la prevención de enfermedades se esta consolidando cada vez más. La relación simbiótica entre la microbiota intestinal y el huésped asegura un correcto funcionamiento del sistema metabólico en seres humanos, dado que el estado de la microbiota ha sido reconocida como un factor clave en el desarrollo de enfermedades metabólicas, pudiéndose considerar un órgano más del sistema endocrino, que participa en el mantenimiento de la homeostasis energética del huésped y, a su vez, estimula su inmunidad. (30)

Según investigaciones llevadas a cabo en ratones son varios los mecanismos que vinculan las bacterias intestinales y el metabolismo (30)

- La microbiota intestinal desempeña un papel importante en el desarrollo del epitelio intestinal, porque aumenta la densidad de los capilares de las vellosidades del

intestino delgado e influye en la fisiología y la motilidad del intestino, aumentando la extracción de energía de la dieta.

- Los sustratos energéticos generados por la microbiota -azúcares y AGCC- en el intestino grueso son utilizados por el huésped.
- La microbiota intestinal inhibe el factor adiposo inducido por el ayuno (FIAF) y este promueve la deposición de triglicéridos en los adipocitos.
- También suprime la liberación de la proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK). La inhibición de AMPK promovida por bacterias intestinales conduce a la regulación de la oxidación de ácidos grasos mitocondriales.
- La microbiota intestinal también regula el sistema inmunológico presente en el intestino, manteniendo la salud del colón a través de la activación de la proteína acoplada Gpr41.

Las alteraciones de la composición y, a su vez, de la funcionalidad de la microbiota intestinal puede alterar la labor de la barrera intestinal, se relaciona dichas alteraciones con el desarrollo de enfermedades metabólicas mediante la estimulación de la inflamación crónica de bajo grado provocada por la entrada a la circulación sanguínea de fragmentos bacterianos inflamatorios a través de la barrera intestinal defectuosa originada por dicha alteración causando efectos secundarios en la salud: aumento de la adiposidad, resistencia a la insulina, etc. (31)

La inflamación metabólica de bajo grado constituye un hecho clave en la obesidad y el resto de enfermedades del síndrome metabólico, debido a que están asociadas con un aumento de las citosinas proinflamatorias (32). Las bacterias Gram negativas como Bacteroidetes presentan una molécula esencial en su pared celular denominada endotoxina lipopolisacárida (LPS). Esta molécula estimula la deposición del tejido adiposo, aumentando el grado de inflamación y la resistencia a la insulina (33). En las personas que llevan una dieta rica en grasas, la LPS aumenta y juega un papel clave en el desarrollo de enfermedades del síndrome metabólico. La LPS también induce a otras moléculas como son las proteínas amiloides séricas A (SAA) median la inflamación y la aterosclerosis, alcanzando niveles sanguíneos muy altos en pacientes con sobrepeso (13)

La ingesta calórica y el gasto de energía también se puede regular mediante señales del sistema nervioso central -en concreto por el sistema nervioso entérico- emitidas por las células endocrinas del intestino hacia el cerebro, este mecanismo es conocido como el eje intestino-cerebro (11). Esta relación está mediada por tres sistemas distintos: el nervio vago, la vía sistémica -liberación de hormonas, metabolitos y neurotransmisores- y el sistema inmunológico por la acción de las citosinas; con el fin de apoyar el desarrollo y el mantenimiento neuronal y la salud intestinal (34)

La microbiota intestinal puede modular la función y el comportamiento del cerebro del huésped a través del eje intestino-cerebro, incluyendo el comportamiento cognitivo. Las enfermedades neurológicas, como el Alzheimer, pueden comenzar en el intestino y están estrechamente relacionado con el desequilibrio de la microbiota intestinal (35).

Las células enteroendocrinas del intestino responde a la ingesta de alimento secretando hormonas incretinas como son el caso del glucagón 1 (GLP-1) y el glucagón 2 (GLP-2) que poseen distintas y diversas funciones metabólicas. La microbiota es capaz de regular el funcionamiento de las células enteroendocrinas, la microbiota intestinal de un sujeto obeso tiende a producir más AGCC a partir de la fermentación de los hidratos de carbono, en estos casos las células enteroendocrinas expresan una proteína acoplada (Grp41) mediante la activación de un receptor de AGCC, que se puede encontrar en el epitelio del intestino delgado, del colón y de los adipocitos (36) Se ha observado en animales, como aquellos que carecen de Grp41 tienden a disminuir la recolección de energía en la digestión y, por tanto, se acumula menor cantidad de tejido graso (37).

La modulación de las cepas bacterianas en el tracto digestivo puede ayudar a remodelar el perfil metabólico en el huésped obeso, como lo sugieren varios datos de estudios en animales y humano. El uso de probióticos, utilizados solos o en mezclas simbióticas son capaces de paliar algunos de los efectos causados por la obesidad; por ejemplo, pueden modular la microbiota intestinal afectada, reducir la resistencia a la insulina, etc. Los efectos del tratamiento mediante probióticos se consiguen mediante mecanismos específicos de distintas especies y cepas: *Lactobacillus* (Por ejemplo: *L. casei strain Shirota* (LAB13), *L. Gasseri*, *L. Rhamnosus*, *L. plantarum*) y *Bifidobacterium* (Por ejemplo: *B. infantis*, *B. Longum* y *B. Breve B3*). Estas especies han demostrado tener una baja patogenicidad y un bajo nivel de resistencia a los antibióticos al testarse en animales, y estar asociada con un descenso del aumento de peso y una reducción en la acumulación de tejido graso corporal (12)

Respecto a estudios realizados a sujetos humanos podemos diferenciar resultados según el rango de edad -pediátricos, adolescentes y adultos-. En ellos se emplean distintos probióticos o mezcla de probióticos consiguiendo resultados satisfactorios en algunos y en otros no. Por ejemplo, se ha visto como en adultos tratados con diferentes cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, por separado o combinado, y con *Pediococcus pentosaceus* se consigue una reducción significativa del peso corporal, circunferencia de cintura, masa grasa, etc. (13)

En resumen, la mayoría de estudios experimentales apoyan las propiedades beneficiosas contra la obesidad de los probióticos, principalmente de *Bacillus* y *Bifidobacterium*. Aunque los estudios aún no definen las cepas bacterianas que se deben utilizar, el tiempo de tratamiento, etc. por lo que dificulta la pauta de probióticos. Las nuevas rutas de investigación se centran en identificar nuevas cepas de probióticos para su utilización como posible terapia para combatir la obesidad, esto se traduce en mejorar las estrategias de producción de probióticos, estudiar las interacciones probiótico-microbiota intestinal de los huéspedes, estandarizar la duración y la eficacia de los tratamientos, etc. (38)

La finalidad del tratamiento con probióticos es modular las poblaciones microbianas que forman la microbiota intestinal. Aunque diversos estudios relacionan el tratamiento de la obesidad con el consumo de probióticos, obteniéndose efectos beneficiosos para la salud humana -pérdida de grasa, reducción de la circunferencia de cadera, etc.-. Pero, no se trata de un "tratamiento milagroso", los resultados son fruto de la combinación de dichos

tratamientos con cambios en los hábitos de vida -alimentación saludable, deporte, reducción del estrés, etc.-. Los alimentos y bebidas fermentadas poseen propiedades funcionales y nutricionales mejoradas con respecto al alimento sin fermentar, esto es debido a la transformación de sustratos y la formación de productos bioactivos. Estos alimentos poseen microorganismos vivos que cumplen la función de probióticos brindando beneficios para la salud más allá de los alimentos sin fermentar. Alguno de estos alimentos son: yogur, kéfir, bifidus, queso curado, repollo, soja, kimchi, chucrut, etc. (39)

La FAO/OMS define a los prebióticos como “ingredientes alimentarios no digeribles que afectan de manera beneficiosa al huésped al estimular selectivamente el crecimiento y/o actividad de una o un número limitada de especies bacterianas ya establecidas en el colon y, por lo tanto, mejoran la salud del huésped” Siguiendo este concepto, los prebióticos generalmente incluyen formas de carbohidratos no digeribles y no hidrolizables, que tienen la capacidad de llegar a las secciones distales del tracto gastrointestinal de los seres humanos donde son utilizados como nutrientes por las bacterias intestinales (12)

Diversos estudios experimentales han demostrado que el consumo de alimentos ricos en prebióticos está relacionado con efectos beneficiosos contra la obesidad, mediante la utilización de distintos mecanismos de acción. Esto se debe al cambio que sufre la composición de la microbiota intestinal al verse expuesta al tratamiento con prebióticos, estimulándose el crecimiento de *Lactobacillus* y *Bifidobacteria* en el tracto intestinal y, al mismo tiempo, se reducen las poblaciones de microorganismos patógenos entre los que se incluyen Firmicutes y Bacteroidetes. Estos cambios en la composición microbiana se asocian con una mejor actividad de las células enteroendocrinas, la homeostasis de los niveles de glucosa, sensibilidad a la leptina, etc. (12) Una de las estrategias utilizadas para modular el estado de la microbiota es el aumento del consumo de fibra dietética, la cual, es un prebiótico que puede ser metabolizada por los microorganismos del tracto gastrointestinal, ya que las enzimas digestivas no pueden digerir la mayoría de los carbohidratos complejos y polisacáridos vegetales. Los microorganismos al metabolizar estos compuestos generan ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Podemos encontrar estos beneficios en alimentos prebióticos como: legumbres, cereales integrales, frutos secos, verduras, frutas, etc. (40).

7. IMPLICACIONES DE MEJORA

Lo primordial es incidir en la educación nutricional de la población. La mayoría de las afecciones que se registran en la microbiota tienen origen epigenético, por tanto, se deben a factores ambientales como puede ser una mala alimentación.

La sociedad española carece de la figura del dietista-nutricionista en la sanidad pública, es importante valorar su inclusión para poder evitar la mayor parte de las enfermedades registradas hoy en día. Esto supondría un mar de ventajas, dado que no solo mejoraría el estado de salud de las poblaciones, reduciendo la tasa de mortalidad, sino que también se recortarían gastos en sanidad. De esta forma se reduciría la incidencia de obesidad, y por tanto, disminuiría el deterioro de la microbiota.

Visto que la tasa de obesidad tiende al alza, se evalúa la utilización de diferentes estrategias terapéuticas mediante la utilización de distintas estrategias -probióticos, prebióticos y antibióticos para mejorar el estado y la composición de la microbiota-. La utilización de suplementación complementaria a la dieta, no es suficiente, es necesario que los individuos desarrollen hábitos de vida saludables -dieta, actividad física, ciclos circadianos, reducción del estrés, etc- para disminuir la acumulación de tejido graso y así poder superar el estado de obesidad.

La variedad de microorganismos que conforman la microbiota intestinal está relacionada con la obesidad. Observándose una mayor cantidad de Firmicutes que de Bacteroidetes en la mayoría de animales estudiados; en humanos obesos también se ha observado un aumento de Firmicutes, pero aún queda por contrastar ya que se muestran diferencias entre distintos tipos de individuos. Por tanto, hay que seguir investigando en un futuro.

En el futuro, es necesario promover la investigación de la influencia de los factores ambientales relevantes -dieta, estrés, fármacos, etc.- sobre la microbiota intestinal y sus efectos sobre la obesidad humana.

8. CONCLUSIONES

- El desequilibrio entre la microbiota intestinal y la obesidad genera un importante debate en términos de salud. Las crecientes tasas de obesidad generan la necesidad de restaurar el importante desequilibrio microbiana que presentan los pacientes que sufren esta enfermedad. Por tanto, es importante analizar los mecanismos que varían la composición microbiana e investigar la posibilidad de manipular terapéuticamente la microbiota intestinal mediante distintos factores epigenético con el fin de tratar la obesidad y las enfermedades que desencadena.
- Esta alteración de la microbiota se fundamenta en una variación entre la relación Firmicutes/Bacteroidetes en personas obesas. Aunque, varios estudios recientes han destacado la complejidad de la alteración de la microbiota intestinal en sujetos con obesidad en comparación con sujetos delgados y han permitido asociar la obesidad con perfiles de composición específicos en cuanto a especie o género.
- También es importante comprender los patrones metabólicos específicos relacionados con la fisiopatología de la obesidad. Las bacterias que forman parte de la microbiota intestinal forman parte de un red funcional compleja, ya que modulan a través de los alimentos recibidos mediante la dieta distintos procesos metabólicos.
- Para concluir, cabe destacar la importancia de seguir investigando mediante nuevas técnicas que permitan realzar la asociación real entre el deterioro de la microbiota y los fenotipos específicos relacionados con la obesidad. Además, cabe destacar el papel importante que tienen las bacterias intestinales en el huésped y los factores epigenético -dieta, actividad física, ritmo circadiano, etc.-.
- Las investigaciones futuras ayudaran a modular las variables descritas anteriormente para poner remodelar la microbiota intestinal de una persona con obesidad, consiguiendo un perfil bacteriano más saludable. En la actualidad, esto se puede llevar a cabo mediante el tratamiento con probióticos y prebióticos, aunque aún es necesario realizar estudios para conseguir resultados convincentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Cao C, Xiao Z, Wu Y, Ge C. Diet and skin aging—from the perspective of food nutrition. *Nutrients*. 2020;12(3):1–25.
2. García-García FJ, Monistrol-Mula A, Cardellach F, Garrabou G. Nutrition, bioenergetics, and metabolic syndrome. *Nutrients*. 2020;12(9):1–39.
3. Martín-González MC, Torres-Vega AM, González-Reimers E, Quintero-Platt G, Fernández-Rodríguez C, Alvisa-Negrín J, et al. Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular en la población diabética de El Hierro, Islas Canarias. *Nutrición Hospitalaria*. 2017;34(3):593.
4. Estadística I nacional de. Determinantes de salud [Internet]. 2017. Available from: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t00/ICV/dim3/&file=33106.px>
5. Polanco Allué I, Gómez A, Serra J. Atención Primaria Microbiota intestinal Intestinal microbiota. *Aten Primaria* [Internet]. 2016;4(6):345–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2013.04.004><http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/ibc-146531>
6. Pascale A, Marchesi N, Govoni S, Coppola A, Gazzaruso C. The role of gut microbiota in obesity, diabetes mellitus, and effect of metformin: new insights into old diseases. *Current Opinion in Pharmacology*. 2019;49:1–5.
7. Dao MC, Clément K. Gut microbiota and obesity: Concepts relevant to clinical care. *European Journal of Internal Medicine* [Internet]. 2018;48(October 2017):18–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.10.005>
8. Pérez-Rodrigo C, Gianzo-Citores M, Gil Á, González-Gross M, Ortega RM, Serra-Majem L, et al. Lifestyle patterns and weight status in Spanish adults: The ANIBES study. *Nutrients*. 2017;9(6).
9. Patterson EE, Ryan PM, Cryan JF, Dinan TG, Paul Ross R, Fitzgerald GF, et al. Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgraduate Medical Journal*. 2016;92(1087):286–300.
10. Gérard P. Gut microbiota and obesity. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2016;73(1):147–62.
11. García-Orea Haro B. Dime qué comer y te diré qué bacterias tienes: el intestino, nuestro segundo cerebro. 2020. 25–30.
12. Cerdó T, García-Santos JA, Bermúdez MG, Campoy C. The role of probiotics and prebiotics in the prevention and treatment of obesity. Vol. 11, *Nutrients*. 2019. 1–31.
13. Abenavoli L, Scarpellini E, Colica C, Boccuto L, Salehi B, Sharifi-Rad J, et al. Gut microbiota and obesity: A role for probiotics. *Nutrients*. 2019;11(11):1–27.

14. Sommer F, Anderson JM, Bharti R, Raes J, Rosenstiel P. The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease. *Nature Reviews Microbiology* [Internet]. 2017;15(10):630–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro.2017.58>
15. Serrano CA, Harris PR. Development of intestinal microbiome in children. Impact on health and disease. *Revista Chilena de Pediatría*. 2016;87(3):151–3.
16. Brahm P, Valdés V. Beneficios de la lactancia materna y riesgos de no amamantar. *Revista Chilena de Pediatría*. 2017;88(1):15–21.
17. Maynard C, Weinkove D. The gut microbiota and ageing. *Subcellular Biochemistry*. 2018;90:351–71.
18. Ottman N, Smidt H, de Vos WM, Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2012;2(August):104.
19. Kolodziejczyk AA, Zheng D, Elinav E. Diet–microbiota interactions and personalized nutrition. *Nature Reviews Microbiology* [Internet]. 2019;17(12):742–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-019-0256-8>
20. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Pegram RW, Stocks NP. Ultra-Processed Food and Health Outcomes: a narrative review. *Nutrients* [Internet]. 2020;12(Cvd):1–33. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/7/1955>
21. Redondo-Useros N, Nova E, González-Zancada N, Díaz LE, Gómez-Martínez S, Marcos A. Microbiota and lifestyle: A special focus on diet. *Nutrients*. 2020;12(6):1–54.
22. Bibbò S, Ianiro G, Giorgio V, Scaldaferrì F, Masucci L, Gasbarrini A, et al. The role of diet on gut microbiota composition. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2016;20(22):4742–9.
23. Cukrowska B, Bierła JB, Zakrzewska M, Klukowski M, Maciorkowska E. The relationship between the infant gut microbiota and allergy. The role of *Bifidobacterium breve* and prebiotic oligosaccharides in the activation of anti-allergic mechanisms in early life. *Nutrients*. 2020;12(4).
24. Mohr AE, Jäger R, Carpenter KC, Kerksick CM, Purpura M, Townsend JR, et al. the Gut Athlete. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*; 2020. 1–33.
25. Reynolds AC, Paterson JL, Ferguson SA, Stanley D, Wright KP, Dawson D. The shift work and health research agenda: Considering changes in gut microbiota as a pathway linking shift work, sleep loss and circadian misalignment, and metabolic disease. *Sleep Medicine Reviews* [Internet]. 2017;34:3–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smr.2016.06.009>
26. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cellular and Molecular Life Sciences* [Internet]. 2019;76(3):473–93. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4>

27. Yamashita Y, Takeshita T. The oral microbiome and human health. *Journal of Oral Science*. 2017;59(2):201–6.
28. Organización Mundial de la Salud. Sobrepeso y obesidad [Internet]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/ncd-risk-factors>
29. Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes* [Internet]. 2018;9(4):308–25. Available from: <https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1465157>
30. Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, Dumas ME. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Medicine* [Internet]. 2016;8(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13073-016-0303-2>
31. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GDA, Hirschfield GM, Hold G, et al. The gut microbiota and host health: A new clinical frontier. *Gut*. 2016;65(2):330–9.
32. Cuevas-Sierra A, Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martinez JA. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. *Advances in Nutrition*. 2019;10(9):S17–30.
33. Hiippala K, Jouhten H, Ronkainen A, Hartikainen A, Kainulainen V, Jalanka J, et al. The potential of gut commensals in reinforcing intestinal barrier function and alleviating inflammation. *Nutrients*. 2018;10(8).
34. Westfall S, Lomis N, Kahouli I, Dia SY, Singh SP, Prakash S. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2017;74(20):3769–87.
35. Malan-Muller S, Valles-Colomer M, Raes J, Lowry CA, Seedat S, Hemmings SMJ. The gut microbiome and mental health: Implications for anxiety- and trauma-related disorders. *OMICS A Journal of Integrative Biology*. 2018;22(2):90–107.
36. Ang Z, Ding JL. GPR41 and GPR43 in obesity and inflammation - Protective or causative? *Frontiers in Immunology*. 2016;7(FEB):1–5.
37. Ohira H, Tsutsui W, Fujioka Y. Are short chain fatty acids in gut microbiota defensive players for inflammation and atherosclerosis? *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2017;24(7):660–72.
38. Brusaferrero A, Cozzali R, Orabona C, Biscarini A, Farinelli E, Cavalli E, et al. Is it time to use probiotics to prevent or treat obesity? *Nutrients*. 2018;10(11):1–14.
39. Marco ML, Heeney D, Binda S, Cifelli CJ, Cotter PD, Foligné B, et al. Health benefits of fermented foods: microbiota and beyond. *Current Opinion in Biotechnology*. 2017;44:94–102.
40. Holscher HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes* [Internet]. 2017;8(2):172–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/19490976.2017.1290756>.