

## Dr. Iván Francisco Pérez Herrera

Seguidor de Jesucristo.

Md. Pediatra.

CEO y Founder de Pediahome y El Holobionte.

Magister en microbiota humana, probióticos y prebióticos de la Universidad Europea de Madrid.

Coordinador y docente del diplomado de microbiota humana y curso de microbiota humana, Universidad de los Andes (Colombia).

Director de la consulta de modulación del microbioma para el manejo de enfermedades.

Asesor científico para la industria farmacéutica

Asesor Médico-científico para el estudio metagenómico del microbioma y su aplicación clínica.

Fundador y presidente de GIEMyN (Grupo Iberoamericano de Estudio del Microbioma y la Nutrición).

Expresidente de ACoPyP (Asociación Colombiana de Probióticos y Prebióticos)

Miembro de la SIAMPyP (Sociedad Iberoamericana de Microbiota, Probióticos y Prebióticos), SEMiPyP (Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos) y SCP (Sociedad Colombiana de Pediatría).

Speaker internacional.

# ¿Puede el microbioma intestinal ser responsable del peso corporal y de la salud metabólica?

## Resumen

La obesidad y el sobrepeso son patologías que afectan a más de la mitad de la población mundial y cuya morbimortalidad asociada a enfermedades crónicas no transmisibles, golpea fuertemente los sistemas de salud de todo el mundo. Desde el descubrimiento de la asociación de estas enfermedades con patologías que cursan con inflamación crónica de bajo grado, como Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) o Hipertensión arterial (HTA), los esfuerzos encaminados a disminuir su incidencia, han sido infructuosos. El microbioma es el conjunto de microorganismos que viven en nuestro cuerpo, en relación con nuestras mucosas y los factores bióticos y abióticos que los rodean. En recientes años el estudio del microbioma intestinal ha encontrado relaciones causales entre alteraciones en este microbioma o disbiosis y patologías de múltiples etiologías, hecho que ha sido ampliamente documentado en el caso de la obesidad y el sobrepeso, abriendo la posibilidad de poder modular el microbioma intestinal de los pacientes afectados, mediante diferentes tipos de estrategias y así lograr reducir la incidencia de ambas patologías y su carga de enfermedad.

## Palabras Claves

Microbiota, microbioma, disbiosis, obesidad, síndrome metabólico, inflamación de bajo grado, barrera intestinal, Lipopolisacárido

Pérez Herrera I. F. "¿Puede el microbioma intestinal ser responsable del peso corporal y de la salud metabólica?". Microbioma1 2024

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista Microbioma en [sciens.com.ar](https://sciens.com.ar)

## Antecedentes, generalidades, definiciones y epidemiología

Una **sindemia** es la suma de dos o más epidemias concurrentes o secuenciales en una población con interacciones biológicas, que exacerban el pronóstico y la carga de enfermedad. El término, que es un neologismo creado con la unión de las palabras sinergia y epidemia, fue acuñado por Merrill Singer a mediados de la década de 1990 y cobra gran relevancia en la actualidad, cuando la pandemia por COVID-19, el cambio climático y la desnutrición, se suman a la obesidad, desencadenando consecuencias catastróficas para la población mundial. El 27 de enero de 2019, una publicación realizada por 40 expertos en la revista *The Lancet* acuñó el término de “**sindemia global**” para referirse a tres pandemias que afectan a la mayoría de las personas en todos los continentes: obesidad, malnutrición y cambio climático. Las dos primeras son impulsadas por un sistema alimentario “poco saludable e incluso insalubre”, que tiene consecuencias tanto en el primer mundo (obesidad) como en el tercer mundo (malnutrición). En concreto, la obesidad está relacionada con numerosas alteraciones metabólicas, como hiperglicemia (mayor a 100mg/dl en ayunas), hipertrigliceridemia (mayor a 150 mg/dl), colesterol HDL bajo (menor de 50 mg/dl en mujeres y 40 mg/dl en hombres), HTA (mayor a 130/85 mmHg) y resistencia a la insulina, constituyendo el denominado síndrome metabólico, factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas como la DMT2 y enfermedades cardiovasculares.

Según la OMS (Organización Mundial de la Salud), el sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. El índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla utilizado frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona expresado en kilos, entre el cuadrado de su talla expresada en metros (kg/m<sup>2</sup>) y se considera obesidad un valor igual o superior a 30. Según el IMC, la OMS clasifica la obesidad de la siguiente manera: **Obesidad grado 1** (de bajo riesgo), si el IMC es de 30 a 34,9, **obesidad grado 2** (riesgo moderado), si el IMC es de 35 a 39,9, **obesidad grado 3** (de alto riesgo, obesidad severa), si el IMC es igual o mayor a 40, **obesidad grado 4** (obesidad extrema), si el IMC es igual o mayor a 50. La OMS considera que el IMC proporciona la medida más útil para catalogar el sobrepeso y la obesidad en la población, pues es la misma para ambos sexos y para adultos de todas las edades. Sin embargo, hay que considerarla como un valor aproximado porque puede no corresponderse con el mismo nivel de masa grasa en diferentes personas y en ocasiones, un individuo clasificado con sobrepeso podría tener niveles de grasa corporal y visceral en rangos saludables. Esta situación ocurre frecuentemente en hombres, principalmente atletas. Es importante entonces realizar medidas de antropometría para conocer los valores de grasa del organismo.

La obesidad se puede clasificar también de acuerdo con la presencia o no de alteraciones en los perfiles metabólicos y en la bioquímica sanguínea de las personas que la padecen y en este sentido se clasifica en **obesidad metabólicamente sana y no sana**, esta última, asociada al ya descrito síndrome metabólico y sus consecuencias y es precisamente a la que haremos referencia en esta revisión.

En el caso de los niños menores de 5 años, la obesidad se define como el peso para la estatura con más de tres desviaciones standard por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS. En niños de 5 a 19 años la obesidad se define como el peso ubicado sobre dos desviaciones standard de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS. En 2016 el 39% de las personas adultas en todo el mundo tenían sobrepeso, y el 13% eran obesas (un 11% de los hombres y un 15% de las mujeres). La mayoría de la población mundial vive en países donde el sobrepeso y la obesidad cobran más vidas de personas que la desnutrición. En 2016, 41 millones de niños menores de cinco años en todo el mundo, tenían sobrepeso u obesidad. En África, el número de menores de 5 años con sobrepeso ha aumentado cerca de un 50% desde el año 2000. En 2016, cerca de la mitad de los niños menores de cinco años con sobrepeso u obesidad vivían en Asia y había más de 340 millones de niños y adolescentes con sobrepeso u obesidad. El estado actual de la obesidad y el sobrepeso, para América Latina es preocupante, al igual que en otras regiones en el mundo, teniendo casos como México, que ocupa el segundo lugar a nivel mundial en este rubro y Argentina, ambos con prevalencias superiores al 28% en el 2016. Aunque la relación entre el exceso de peso y el nivel de ingresos está ampliamente documentada, no es tan lineal como en el caso de la desnutrición (1).

Todos los datos epidemiológicos nos muestran que la obesidad y el sobrepeso, constituyen una pandemia en aumento, que no ha podido ser detenida con las medidas de salud pública instauradas hasta la fecha y que representan una carga de enfermedad y morbimortalidad muy alta, para todos los países del mundo. Por esta razón, buscar alternativas de tratamiento y prevención en torno a estas patologías, genera un enorme impacto sanitario a nivel mundial y es el objetivo fundamental de esta revisión de tema.

Sin desconocer lo multifactorial del problema y la necesidad consecuente de un abordaje multidisciplinario, se hace necesario buscar alternativas a las terapias ya existentes, que coadyuven al manejo, no solo de la obesidad y el sobrepeso, sino también del síndrome metabólico asociado. Es así que la modulación de la microbiota podría cumplir esta condición, por lo que resulta de interés verificar el impacto que, a la luz de la evidencia científica actual, puede tener esta intervención y sus posibles usos a futuro.

## Factores predisponentes para sobrepeso y obesidad

Diferentes factores favorecen el desarrollo del sobrepeso y la obesidad. Inicialmente tenemos factores sociales, dentro de los que se destacan el desempeño de trabajos de menor cualificación, ser viudo o la maternidad en edades tempranas. En relación con los factores económicos, encontramos mayor prevalencia entre las clases sociales más bajas en países desarrollados, en contraposición de las clases sociales más altas de los países en vías de desarrollo. Existen factores ambientales como el aumento de la edad en la mujer, asociado a los cambios hormonales producidos como consecuencia de la menopausia, que favorecen tanto el aumento de la ingesta como la disminución del consumo energético (2). Es importante destacar el ambiente obesogénico que puede favorecerse en el hogar, donde las figuras parentales (principalmente la materna), pueden reforzar hábitos de vida incorrectos, como la sobrealimentación y el sedentarismo (3).

Uno de los factores más importantes en el desarrollo de la obesidad es el estilo de vida, asociado a una alimentación inadecuada con consumo frecuente de alimentos de elevada densidad energética, un consumo superior a las necesidades y hábitos relacionados con el tamaño de las raciones o el número de porciones a lo largo del día. Por ejemplo, la ausencia o realización de un desayuno incompleto en edades tempranas, se ha relacionado con la presencia de obesidad(4). Otras alteraciones de la conducta alimentaria como comer rápido (no masticar suficientemente los alimentos), de manera compulsiva, la presencia de atracones o picar entre horas, también se ven relacionados con la aparición de sobrepeso y obesidad (5). Recientemente también se ha encontrado relación con otros factores como la alteración del sistema de relojes circadianos (6). Durante el embarazo un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 25\text{kg/m}^2$ , multiparidad, Diabetes Mellitus (DM) o hábito tabáquico(7), un insuficiente aporte calórico los primeros 2 trimestres del embarazo, ausencia de lactancia materna, parto por cesárea y el uso de antibióticos, son factores predisponentes de obesidad en el bebe y en la materna(8). Haciendo referencia a estos 2 últimos, la cesárea electiva acompañada de tratamiento antibiótico dificulta el establecimiento de la microbiota intestinal de forma más o menos transitoria, lo que aumenta el riesgo de obesidad en el recién nacido (9). Factores de riesgo en el periodo perinatal son, un elevado peso al nacer y microbiotas con alta abundancia de *Streptococo* a los 6 meses, este último factor, conlleva al aumento de adiposidad a los 18 meses de vida (10). También se asoció mayor riesgo de obesidad cuando existía exceso de adiposidad previo los 5 años de vida o menarquía precoz (9). La aparición de la obesidad también puede deberse a una enfermedad de origen endocrino. Las principales alteraciones de este tipo se encuentran en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, hormona del crecimiento o hipotálamo-hipófisis-gonadal. Los factores genéticos juegan un importante papel y puede estar implicado un solo gen o varios. Entre los genes relacionados con la obesidad se destacan

los genes FTO y MC4R (11). Otro factor que recientemente ha entrado a jugar un papel importante en el desarrollo de obesidad y sobrepeso, es el microbioma intestinal, el cual cobra día a día más relevancia en el contexto de diversas enfermedades caracterizada por la presencia de inflamación sistémica de bajo grado.

Dentro de todos los factores anteriormente mencionados, existen factores modificables y no modificables para el manejo de la obesidad y el sobrepeso. Dentro de los modificables tenemos la cantidad de ingesta calórica y el el microbioma intestinal del hospedador, el cual interviene en procesos que regulan la acumulación de energía y la sensación de saciedad, tales como el metabolismo de los nutrientes que aportan alto grado de contenido calórico, la producción de metabolitos antiinflamatorios y productos que puedan imitar moléculas implicadas en la sensación de saciedad y la disminución de la ingesta de calorías totales, por lo que analizare el papel de este microbioma, en el desarrollo de obesidad (12).

## Generalidades de la microbiota intestinal y su relación con la obesidad

En este aparte de la revisión, me centraré en el importante papel que juega el microbioma intestinal en la fisiopatología de la obesidad, qué perfiles fenotípicos y metabólicos del microbioma, se han asociado a obesidad y factores predisponentes de desarrollo de dichos perfiles.

Todas las superficies del organismo humano expuestas al medio ambiente, están colonizadas por microorganismos. A estas comunidades bacterianas, virales y fúngicas, relacionadas con las mucosas, se les denomina microbiota y a su relación con los factores bióticos y abióticos del hospedador, se le denomina microbioma (13, 14), por eso observaran en el transcurso de la lectura de este artículo, la utilización del término adecuado para cada situación contextual. La microbiota más abundante reside en el tracto gastrointestinal (TGI) y en menor concentración, en casi todas las ubicaciones anatómicas del organismo. La microbiota intestinal varía a lo largo de las diferentes porciones del TGI. Estos microorganismos aumentan en cantidad y complejidad a medida que avanzan en el tubo digestivo. El mayor número de bacterias en el TGI reside en el colon, debido a factores que facilitan el desarrollo de estas comunidades, tales como la elevación el pH luminal, disminución de las secreciones pancreáticas y sales biliares y bajas concentraciones de oxígeno, entre otros. El tiempo que permanece el contenido colónico en éste, favorece la proliferación de microorganismos que fermentan los sustratos accesibles derivados de las secreciones endógenas o de la dieta (15).

Proyectos a gran escala como MetaHIT y Human Microbiome Project, han liderado el estudio intensivo de la composición

bacteriana de la microbiota en los últimos años (16, 17). Durante la última década, mucha información acerca de la diversidad del ecosistema microbiano intestinal, se ha obtenido con la introducción de técnicas de detección bacteriana, independientes de cultivos, como la identificación del ARN ribosómico 16s bacteriano (16S rRNA) y la secuenciación completa del genoma (WGS) (18), que proporcionan un esquema de comunidades microbianas y su capacidad funcional. Como resultado de estos estudios, se descubrió una gran diversidad bacteriana en la microbiota de sujetos sanos. Es tan alta la diversidad bacteriana de la microbiota intestinal entre individuos, que menos del 50% de los taxones bacterianos a nivel de especie son compartidos por gemelos (19), por lo que se cree que cada firma de microbiota intestinal es única e irrepetible, al igual que una huella dactilar. A pesar de esto, la genética puede participar en el establecimiento y conformación de la microbiota intestinal, ya que locis específicos del hospedador influyen en la composición de sus comunidades bacterianas (20).

A pesar de la amplia variabilidad interindividual en la población bacteriana, hay grupos de bacterias que comparten las mismas funciones biológicas, aportando redundancia funcional, como ha sido demostrado por estudios metagenómicos (18, 21). Las principales bacterias de la microbiota del TGI humano, corresponden a tres filos principales: Bacteroidetes (Bacteroidota), Firmicutes (Bacilota), y Actinobacterias (Actynomicetota). Los Firmicutes son el filo más común (60%), incluyendo alrededor de 200 géneros. Los filos Bacteroidetes y Actinobacterias representan el 10% de la microbiota intestinal. El resto de los microorganismos pertenecen a los filos Proteobacteria (Pseudomonadota), Verrucomicrobia (Verrucomicrobiota), Cyanobacteria y Fusobacteria.

El establecimiento de poblaciones microbianas que colonizan el intestino, acompaña el desarrollo del ser humano, iniciando en la vida in utero (aunque algunos autores consideran que solo se inicia la colonización en el momento del parto). Los cambios más drásticos en la composición ocurren durante el paso por el canal del parto y durante la primera infancia (22, 23). La madre es probablemente la más importante influencia para el establecimiento de la microbiota del lactante, debido a todas las bacterias transmitidas durante el parto al recién nacido, el contacto cercano y permanente y la alimentación temprana (24-26). El establecimiento de la microbiota intestinal del lactante, se ve afectada por muchas variables que incluyen el tipo de dieta (lactancia materna o alimentación con fórmula, con variaciones circadianas), tipo de parto (vaginal o por cesárea), ambiente, factores culturales, geográficos y entorno familiar (24 -27). Los bebés nacidos por vía vaginal tienen comunidades bacterianas similares a las que se encuentran en vagina de la madre, mientras que los nacidos por cesárea, tienen poblaciones bacterianas similares en composición, a la microbiota de la piel, dominada por los géneros *Propionibacterium* y *Staphylococcus* (25). Uno de los principales determinantes en el desarrollo del microbioma intestinal neonatal es la lactancia materna, asegurando un suministro continuo de bacterias y oligosacáridos fermentables

(HMO), durante todo el período de duración de ésta (25-28). Los siguientes cambios importantes en la composición de la microbiota intestinal ocurren después de la introducción de alimentos sólidos y el destete, cuando una microbiota de mayor riqueza y diversidad se desarrolla.

Al mismo tiempo, el sistema inmunológico "aprende" a distinguir entre bacterias patógenas y comensales. La composición bacteriana comienza a dibujar un perfil de microbiota adulta al final de los 2 años y medio de vida (24). Firmicutes y Bacteroidetes predominan en esta etapa, mientras que en los primeros días después del parto, los filos predominantes correspondieron a las Proteobacterias y Actinobacterias. Cuando la microbiota es madura, se mantiene en gran medida estable durante la edad adulta. Sin embargo, en la vejez, esta estabilidad se reduce (29).

Los cambios en la dieta tienen efectos importantes en la composición de la microbiota, pudiendo estar relacionados con el hecho de que diferentes especies bacterianas están genéticamente mejor equipadas para utilizar diferentes sustratos. Muchos estudios han demostrado que un aumento de la ingesta de grasa conduce a una mayor concentración de gramnegativos y disminución de bacterias grampositivas en la microbiota intestinal. La asociación entre el tipo de dieta y los diferentes grupos microbianos todavía no está clara (30), pero se sabe que, la microbiota de las comunidades occidentales, caracterizada por una mayor ingesta de grasas y proteínas animales y menor contenido de fibra, parece contener una menor concentración de Bacteroidetes y menos Firmicutes, en comparación con los de las comunidades orientales (31). Una dieta alta en grasas está relacionada con una disminución en el género *Lactobacillus*, y un aumento en las poblaciones microbianas que secretan metabolitos proinflamatorios, como el Lipopolisacárido (LPS) que lesiona la barrera intestinal. Un alto contenido de grasa en la dieta favorece un aumento de la endotoxemia sistémica e inflamación de bajo grado, y aumenta el almacenamiento de energía, con un equilibrio energético positivo, induciendo resistencia a la insulina y obesidad (32).

De Filippo et al. 2010 encontraron diferencias importantes en la composición de la microbiota intestinal de los niños africanos rurales, en comparación con los niños europeos (30). Observaron una proporción aumentada de Firmicutes/ Bacteroidetes y de la relación gramnegativos/ grampositivos en los pobladores de occidente. Esto se atribuyó a una baja ingesta de alimentos ricos en fibras fermentables en los niños europeos. Los niños africanos tuvieron mayor riqueza microbiana con una mayor proporción de Bacteroidetes mientras que los europeos con estilos de vida occidentalizada, presentaban aumento de Firmicutes (30). Otro estudio demostró cómo dentro de los 3 enterotipos de microbiota descritos (*Bacterioides*, *Prevotella* y *Ruminococcus*), el enterotipo *Bacterioides* se asoció fuertemente a dietas ricas en proteínas y grasas animales y aquellos con dietas ricas en plantas y fibra, se asociaron al enterotipo *Prevotella* (33). Se postula que la microbiota intestinal desarrollada con una dieta basada en vegetales, maximiza la extracción de energía y, al mismo tiempo, protege contra la inflamación (figura 2).

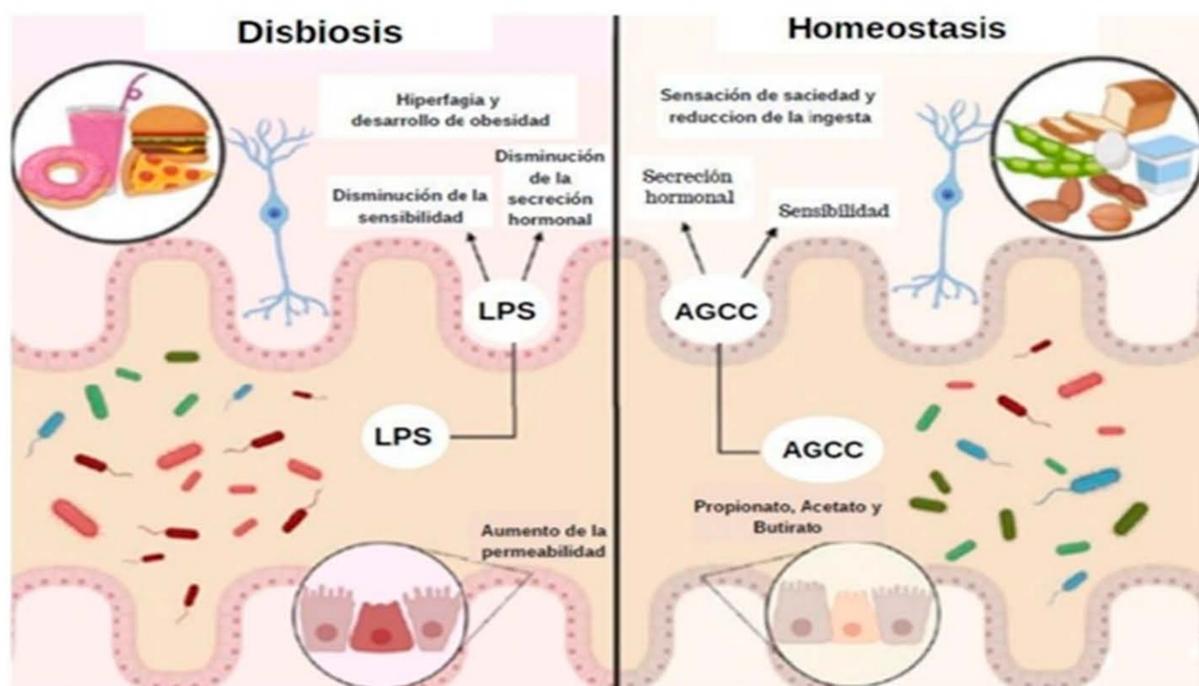


Figura 1. Esquema ilustrativo del efecto de los nutrientes y el microbioma sobre la salud del hospedador. Figura modificada de Pizarroso et al 2021(143). AGCC (Ácidos Grasos de Cadena Corta), LPS (Lipopolisacárido).

Ciertas dietas predisponen a adquirir enfermedades, y esta relación entre la dieta y la enfermedad podría estar mediada por el microbioma (34,35). Existen intervenciones dietéticas y estrategias de modulación nutricional que pueden cambiar el microbioma intestinal, mejorando la integridad de la barrera intestinal y disminuyendo la endotoxemia metabólica. Estos factores son importantes por su relación con la resistencia a la insulina, la inflamación sistémica de bajo grado y el aumento de masa grasa, aspectos clave en el desarrollo de enfermedades como la diabetes tipo 2 o la obesidad.

La modificación de las poblaciones microbianas después de dietas hipocalóricas, ricas en fibras vegetales, bajas en grasas y azúcares refinadas, supone una mayor abundancia bacteriana en el intestino de moduladores de la función de barrera, como son los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, y una importante reducción de los patógenos oportunistas como las familias *Enterobacteriaceae*, *Desulfovibrionaceae*, *Streptococcaceae* (36).

## Fenotipos de microbiota intestinal, asociados a obesidad

La denominada disbiosis intestinal, que corresponde a la alteración en la composición de la microbiota normal o eubiótica, ya sea en su diversidad, cantidad o función, puede contribuir de manera importante en la pandemia de la obesidad. En un documento de referencia, Backhed et al. 2007, demostraron que ratones genéticamente predispuestos a la obesidad, se desarrollaban delgados cuando se criaron sin microbiota intestinal (37). Estos ratones sin gérmenes eran transformados en ratones obesos cuando se les administraba una transferencia fecal de un ratón obeso convencionalmente alimentado. La inoculación en ratones libres de gérmenes de microbioma de un ser humano obeso producía resultados similares (38,39). Este hallazgo abrió las puertas a una gran cantidad de estudios que buscaron identificar el papel del micro-

bioma intestinal, en el desarrollo y perpetuación de la obesidad, por su posible relación causal (40). También se ha determinado que la microbiota de los humanos obesos es menos diversa que la microbiota de sus gemelos delgados, consistente con la hipótesis de que una menor diversidad de la microbiota, puede afectar el comportamiento alimentario y la saciedad.

En referencia a la obesidad, esta condición se vincula a alteraciones en la proporción relativa de diferentes grupos microbianos, una reducción general de la diversidad microbiana y representación alterada de genes y vías metabólicas bacterianas (41). Diferentes estudios en modelos animales de obesidad, informaron sobre el aumento de niveles de Firmicutes y reducción de Bacteroidetes, aumento de los recuentos de arqueas y reducción de *Bifidobacterium*, *Halomonas* y *Sphingomonas* (42). Alteraciones similares ocurren en la microbiota de los humanos obesos. Sin embargo, no todos los estudios encontraron interacción entre los filos intestinales dominantes Bacteroidetes y Firmicutes (43-45). Un estudio reciente concluye que la obesidad está probablemente relacionada con una mayor proporción de los filos bacterianos como Actinobacteria y Firmicutes y la disminución de Bacteroidetes, Verucomicrobia, y determinadas especies bacterianas como *Faecalibacterium prausnitzii* (46). Otro estudio ha descrito que el 75% de los genes microbianos asociados con la obesidad pertenecen al filo Actinobacteria y el 25% al filo Firmicutes, mientras que el 42% de los genes asociados a delgadez, pertenecen al filo Bacteroidetes (47). La representación de *Lactobacillus* es mayor en individuos obesos en comparación con individuos delgados. Sin embargo, los adolescentes con sobrepeso que pierden peso debido a la restricción calórica y al aumento de la actividad física, expresan aumento en la concentración de dichos *Lactobacillus*. Por lo tanto el uso de cepas específicas de *Lactobacillus* como probióticos, no aumenta e incluso reducen los trastornos metabólicos que se producen en la obesidad.

Niveles reducidos de *Akkermansia muciniphila*, una bac-

teria degradadora de la mucina, se han relacionado con mayor riesgo de diabetes y obesidad (48,49). También se ha descrito mayor proporción de *Bifidobacterium* y menor número de *Staphylococcus aureus* en niños de peso normal en comparación con los niños con sobrepeso, proponiendo que *S. aureus* puede desencadenar inflamación de bajo grado y aumento del riesgo de obesidad (50). Algunos estudios han observado un aumento de *Klebsiella*, *Escherichia/Shigella*, *Megasphaera* y *Actinomyces* asociando estos perfiles a obesidad (51-53). En particular la relación *Escherichia/Shigella* se ha asociado con resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 (54). Por otro lado, los ensayos que combinan una restricción de la ingesta calórica con actividad física demostraron aumento en los niveles de *Bacteroides/Prevotella* y una disminución de *Clostridium* asociado a la pérdida de peso (55).

La dieta es el factor principal en la modulación de la composición de la microbiota intestinal, al proporcionar fuentes de nutrientes específicas e inducir cambios ambientales en el ecosistema intestinal. Una dieta alta en grasas y carbohidratos simples (azúcares refinados), reduce la diversidad, el número total de microbios y aumenta las bacterias potencialmente patógenas, asociadas con la obesidad, como *Proteobacterias* y *Deferribacteres*(57). El aumento de estas bacterias perjudiciales conduce a mayor producción y circulación de LPS, que es un factor desencadenante para la inflamación de bajo grado en obesidad (56, 57). La inflamación inducida por bacterias se deriva del aumento de LPS pero también por el aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal, produciendo reacciones en cadena con efectos nocivos (58).

Los LPS, junto con la flagelina y los peptidoglicanos (MAMPs o antígenos bacterianos), se translocan del lumen intestinal a la lámina propia a través del epitelio intestinal en pacientes obesos. Este LPS puede desensibilizar los nervios aferentes vagales en la lámina propia y produce atenuación en la acción anorexígena de la colecistoquinina (CCK) y de la relación saciedad/hambre, estimulando la hiperfagia y el desarrollo de obesidad, tema que revisaré en una próxima entrega.

Con base en toda la información anterior podemos tener cierta certeza de que la composición y función de nuestro microbioma intestinal, juega un papel determinante tanto en el mantenimiento de nuestro peso como en la salud metabólica, mediante múltiples funciones que incluyen producción de metabolitos, salvaguarda de la barrera intestinal, inducción de la producción de hormonas relacionadas con el apetito y muchas más. También podemos inferir que no existe una composición de la microbiota intestinal que se ajuste específicamente a perfiles de obesidad o sobrepeso, pero si es claro que múltiples alteraciones en la conformación y función de esta, se asocian a aparición de dichas patologías y que existe una relación causal directa entre disbiosis y obesidad y/o sobrepeso.

No te pierdas la próxima entrega, donde expondré la importante función del eje microbiota-cerebro-intestino, en la regulación de la saciedad y el hambre y por ende en la aparición de obesidad y/o sobrepeso.

## Bibliografía

- Obesidad y sobrepeso, junio 21, <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Pavón de Paz I, Alameda CH, Olivar JR. Obesidad y menopausia. *NutrHosp*. 2006; 21(6):633- 37.
  3. Schrempft S, Van Jaarsveld C, Fisher A, Fildes A, Wardle J. Maternal characteristics associated with the obesogenic quality of the home environment in early childhood. *Appetite*. 2016;(107):392-97.
  4. Manios Y, Moschonis G, Androutsos O, Filippou C, Van Lippevelde W, Vik FN, et al. Family sociodemographic characteristics as correlates of children's breakfast habits and weight status in eight European countries. The ENERGY (European Energy balance Research to prevent excessive weight-Gain among Youth) project. *Public Health Nutr*, 2015; 18(5):774-83.
  5. O' Connor L, Brage S, Griffin SJ, Wareham NJ, Forouhi NG. The cross-sectional association between snacking behaviour and measures of adiposity: the Fenland Study, UK. *Brit J Nutr*. 2015;114(8):1286-96.
  6. Szewczyk-Golec K, Wozniak A, Reiter RJ. Inter-relationships of the chronobiotic, melatonin, with leptin and adiponectin: implications for obesity. *J Pineal Res*. 2015;59(3): 277-91.
  7. Kaar JL, Crume T, Brinton JT, Bischoff KJ, McDuffie R, Dabelea D. Maternal obesity, gestational weight gain, and offspring adiposity: the exploring perinatal outcomes among children study. *J Peds*. 2014;165(3):509-15.
  8. Serra-Majem L, Bautista-Castano I. Etiology of obesity: two "key issues" and other emerging factors. *Nutr Hosp*. 2013;28(Supl 5):32-43.
  9. Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;(9):565-576.
  10. Dogra S, Sakwinska O, Soh SE, et al; GUSTO Study Group. Dynamics of infant gut microbiota are influenced by delivery mode and gestational duration and are associated with subsequent adiposity. *MBio*. 2015; 6(1):e02419-14.
  11. Corella D, Ortega-Azorin C, Sorli JV, Covas MI, Carrasco P, Salas-Salvado J, et al. Statistical and biological gene-lifestyle interactions of MC4R and FTO with diet and physical activity on obesity: new effects on alcohol consumption. *PLoS ONE*. 2012;7(12):e52344.
  12. Rodrigo-Cano S, Soriano del Castillo J, Merino-Torres J. Cusos y tratamiento de la obesidad. *Nutr. clín. diet. Hosp*. 2017;37(4):87-92.
  13. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*. 2009;326: 1694-7.
  14. Robinson CJ, Bohannan BJ, Young VB. From structure to function: the ecology of host-associated microbial communities. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2010;(74): 453-76.
  15. Guamer F. Role of intestinal flora in health and disease. *Nutr Hosp*. 2007;22(Suppl 2): 14-19.
  16. Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, Schloss JA, et al. NIH HMP working group. The NIH human microbiome project. *Genome Res*. 2009;19:(23)17-23.
  17. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature*. 2007;(449): 804-10.
  18. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009;(457):480-4.
  19. Turnbaugh PJ, Quince C, Faith JJ, McHardy AC, Yatsunenko T, Niazi F, et al. Organismal, genetic, and transcriptional variation in the deeply sequenced gut microbiomes of identical twins. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;(107):7503-8.
  20. Benson AK, Kelly SA, Legge R, Ma F, Low SJ, Kim J, et al. Individuality in gut microbiota composition is a complex polygenic trait shaped by multiple environmental and host genetic factors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;(107):18933-8.
  21. Burke C, Steinberg P, Rusch D, Kjelleberg S, Thomas T. Bacterial community assembly based on functional genes rather than species. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;(108):14288-93.
  22. Adlerberth I, Wold AE. Establishment of the gut microbiota in Western infants. *Acta Paediatr*. 2009;(98): 229-38.
  23. Jiménez E, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Olivares M, Xaus J, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol*. 2008;(159):187-93.
  24. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol*. 2007;(5):e177.
  25. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci Usa*. 2010;(107): 11971-5.
  26. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La, Cochetiere M-F. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol*, 2013;(21):167-73.
  27. Vaishampayan PA, Kuehl JV, Froula JL, Morgan JL, Ochman H, Francino MP. Comparative metagenomics and population dynamics of the gut microbiota in mother and infant. *Genome Biol Evol*. 2010;( 2):53-66.
  28. Le Huërrou-Luron I, Blat S, Boudry G. Breast- v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutr Res Rev*. 2010, 23, 23-36.
  29. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(Suppl 1):4586-91.
  30. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;(107):14691-6.
  31. Harakeh SM, Khan I, Kumosani T, Barbour E, Almasaudi SB, Bahijri SM, et al. Gut microbiota: a contributing factor to obesity. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016;(6):95.

32. Shen W, Gaskins HR, McIntosh MK. Influence of dietary fat on intestinal microbes, inflammation, barrier function and metabolic outcomes. *J Nutr Biochem.* 2014;(25):270-80.
33. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen Y-Y, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science.* 2011;(334):105-8.
34. Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des.* 2009;(15):1546-58.
35. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia.* 2007;(50):2374-83.
36. Xiao S, Zhao L. Gut microbiota-based translational biomarkers to prevent metabolic syndrome via nutritional modulation. *FEMS Microbiology Ecology.* 2014;87(2):303-314.
37. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;(102):11070-5.
38. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanism underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;(104):979-84.
39. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;(101): 15718-23.
40. Delzenne, N.M.; Neyrinck, A.M.; Bäckhed, F.; Cani, P.D. Targeting gut microbiota in obesity: Effects of prebiotic at birth, the human colon is rapidly colonized by gut microbes. Owing to their vast number and their capacity to ferment nutrients and secrete bioactive compounds, these gastrointestinal microbes act. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011;(7):639-646.
41. Neyrinck A.M, Van Hée V.F, Piront N, De Backer F, Toussaint O, Cani P.D, Delzenne N.M. Wheat-derived arabinoxylan oligosaccharides with prebiotic effect increase satietyogenic gut peptides and reduce metabolic endotoxaemia in diet-induced obese mice. *Nutr. Diabetes.* 2012;(2):e28.
42. Sanz Y, Santacruz A, Gauffin P. Gut microbiota in obesity and metabolic disorders. *Proc. Nutr. Soc.* 2010;(69):434-441.
43. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen Y-Y, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science.* 2011;(334):105-8.
44. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JI, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr.* 2011;(94):58-65.
45. Hold GL, Smith M, Grange C, Watt ER, El-Omar EM, Mukhopadhyay, I. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: what have we learnt in the past 10 years? *World J Gastroenterol.* 2014;(20):1192-210.
46. Chakraborti CK. New-found link between microbiota and obesity. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015;(6):110-9.
47. Turnbaugh P, Ridaura V, Faith J, Rey F, Knight R, Gordon J. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med.* 2009;(1):6-14.
48. Walsh CJ, Guinane CM, O'Toole PW, Cotter PD. Beneficial modulation of the gut microbiota. *FEBS Lett.* 2014;(588):4120-30.
49. Everard A, Cani PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;(27):73-83.
50. Cornejo-Pareja I, Muñoz-Garach A, Clemente-Postigo M, Tinahones F. Importance of gut microbiota in obesity. *Eur J Clin Nutr.* 2019;(72):26-37.
51. Guohong L, Qingxi Z, Hongyun W. Characteristics of intestinal bacteria with fatty liver diseases and cirrhosis. *Ann Hepatol.* 2019;(18):796-803.
52. Thingholm LB, Ruhlemann MC, Koch M, Fuqua B, Laucke G, Boehm R, et al. Obese individuals with and without type 2 diabetes show different gut microbial functional capacity and composition. *Cell Host Microbe.* 2019;(26):252-64.e10.
53. Del Chierico F, Abbatini F, Russo A, Quagliariello A, Reddel S, Capocchia D, et al. Gut microbiota markers in obese adolescent and adult patients: age-dependent differential patterns. *Front Microbiol.* 2018;(9):1210.
54. Dong TS, Luu K, Lagishetty V, Sedighian F, Woo S-L, et al. The Intestinal Microbiome Predicts Weight Loss on a Calorie-Restricted Diet and Is Associated With Improved Hepatic Steatosis. *Front. Nutr.* 2021;(8):718661.
55. Nadal I, Santacruz A, Marcos A, Warnberg J, Garagorri M, Moreno L.A, et al. Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulin-coating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents. *Int. J. Obes.* 2009;(33):758-767.
56. Portune K.J, Benítez-Páez A, Del Pulgar E, Cerrudo V, Sanz, Y. Gut microbiota, diet, and obesity-related disorders—The good, the bad, and the future challenges. *Mol. Nutr. Food Res.* 2017;(61):1600252.
57. Hamilton M, Raybould H. Bugs, guts and brains, and the regulation of food intake and body weight. *Int. J. Obes. Suppl.* 2016;(6):S8-S14.
58. Lam Y, Ha C, Campbell C.R, Mitchell, A, Dinudom A, et al. Increased gut permeability and microbiota change associate with mesenteric fat inflammation and metabolic dysfunction in diet-induced obese mice. *PLoS ONE.* 2012;(7):e34233.