

MICROBIOTA INTESTINAL: IMPACTO EN LA ENFERMEDAD METABÓLICA

INTESTINAL MICROBIOTA: IMPACT ON METABOLIC DISEASE

MICROBIOTA INTESTINAL: IMPACTO NA DOENÇA METABÓLICA

MAYRA DANIELA DELGADO CRUZ, ABIGAIL GISSELA YUGCHA CARPIO, MARÍA SOLEDAD CEDEÑO VEINTIMILLA, PEDRO GERARDO DE LOS RÍOS TOMALÁ, JENNIFFER KATHERINE MOLINA PEÑAHERRERA

Hospital Teodoro Maldonado Carbo, IESS; Guayaquil, Ecuador.

Resumen

La microbiota del intestino cumple una serie de funciones metabólicas e inmunológicas en el ser humano, lo que permite buen estado de salud. Se conoce actualmente las implicaciones que tiene la alteración de la microbiota intestinal y la respuesta adversa del hospedero a estos cambios (disbiosis) sobre las enfermedades metabólicas. El sobrepeso y la obesidad constituyen factores de riesgo para un gran número de enfermedades crónicas, como el síndrome metabólico, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer. Es así como el desequilibrio en la composición de la microbiota intestinal se han asociado a una mayor susceptibilidad a las infecciones y los trastornos de base inmunológica y, recientemente, también a la resistencia a la insulina y al aumento del peso corporal. En relación a la evidencia actual, resulta importante investigar los efectos en la modificación de la microbiota intestinal, mediante el uso de alimentos funcionales probióticos y prebióticos, a fin de intervenir y prevenir el desarrollo de la obesidad y las alteraciones metabólicas.

PALABRAS CLAVE: microbiota, obesidad, enfermedad metabólica, disbiosis, función inmunológica.

Abstract

The intestinal microbiota fulfills a series of metabolic and immunological functions in the human being, which allows a good state of health. The implications of impaired gut microbiota and adverse host response to these changes (dysbiosis) on metabolic diseases are currently known. Overweight and obesity are risk factors for a large number of chronic diseases, such as metabolic syndrome, diabetes, cardiovascular diseases, and some types of cancer. Therefore, the imbalance in the composition of the intestinal microbiota has been associated with a greater susceptibility to infections and immune-based disorders and, recently, also to insulin resistance and increased body weight. Concerning the current evidence, it is important to investigate the modification effects of the intestinal microbiota, through using of probiotic and prebiotic functional foods, to intervene and prevent the development of obesity and metabolic disorders.

KEYWORDS: microbiota, obesity, metabolic disease, dysbiosis, immune function.

Resumo

A microbiota do intestino cumpre uma série de funções metabólicas e imunológicas no ser humano, o que permite um bom estado de saúde. Atualmente, são conhecidas as implicações da microbiota intestinal prejudicada e a resposta adversa do hospedeiro a essas alterações (disbiose) nas doenças metabólicas. Sobrepeso e obesidade são fatores de risco para um grande número de doenças crônicas, como síndrome metabólica, diabetes, doenças cardiovasculares e alguns tipos de câncer. Assim, o desequilíbrio na composição da microbiota intestinal tem sido associado a uma maior suscetibilidade a infecções e distúrbios imunológicos e, recentemente, também à resistência à insulina e aumento do peso corporal. Em relação às evidências atuais, é importante investigar os efeitos sobre a modificação da microbiota intestinal, através do uso de alimentos funcionais probióticos e prebióticos, a fim de intervir e impedir o desenvolvimento de obesidade e distúrbios metabólicos.

PALAVRAS-CHAVE: microbiota, obesidade, doença metabólica, disbiose, função imune.

INTRODUCCIÓN

El ecosistema microbiano del intestino (microbiota intestinal) incluye muchas especies nativas que colonizan permanentemente el tracto gastrointestinal, y una serie variable de microorganismos que solo lo hacen de manera transitoria. La microbiota tiene una interesante relación de equilibrio que le otorga al ser humano un estado de salud adecuado; su composición es sumamente diversa, con cepas bacterianas protectoras que superan en número a las cepas potencialmente perjudiciales.^{1,2} En los últimos años se ha incrementado el interés sobre esta estrecha simbiosis entre el ser humano y los microorganismos huéspedes, como le brindan salud y como conocer las profundas implicaciones que tiene la alteración de la microbiota intestinal. La obesidad y el sobrepeso, actualmente son los principales problemas de salud pública, debido a su creciente prevalencia y a las comorbilidades asociadas a ellas, como el síndrome metabólico, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer.^{3,4} Las hormonas y los péptidos sintetizados en las células enteroendocrinas de la mucosa del tracto gastrointestinal y los órganos y tejidos periféricos, así como en el sistema nervioso central y entérico, son fundamentales en la regulación del apetito y el peso corporal.

La microbiota que coloniza el intestino se considera un nuevo factor implicado en la obesidad y las enfermedades asociadas, por su influencia en las funciones metabólicas e inmunológicas del hospedador. La función metabólica de la microbiota intestinal es esencial para la actividad bioquímica global del organismo, ya que interviene en la obtención de energía de la dieta, la generación de compuestos absorbibles y la producción de vitaminas.⁵ La microbiota intestinal también regula muchos aspectos de la inmunidad innata y adquirida, protegiendo al hospedador frente a la invasión de patógenos y los procesos de inflamación crónica.⁶ Por el contrario, los desequilibrios en la composición de la microbiota intestinal se han asociado a una mayor susceptibilidad a las infecciones, los trastornos de base inmunológica, resistencia a la insulina y al aumento del peso corporal.⁷

GENERALIDADES

La microbiota se localiza en ambientes específicos en el humano como son: piel, orofaringe, tracto gastrointestinal y genitourinario, entre otros según referido por Mackowiak en 1982. La mucosa del tracto gastrointestinal es la segunda superficie más extensa del organismo (250 m²), constituyendo la principal zona de contacto y defensa

frente a agentes externos como bacterias, virus, toxinas, alérgenos, etc. La flora o microbiota que la coloniza constituye un complejo ecosistema integrado por más de 400 especies bacterianas, que conviven en equilibrio dinámico con el huésped. La densidad microbiana en las zonas proximal y media del intestino delgado es relativamente baja, pero aumenta en gran medida en la parte distal de éste (10⁸ bacterias/mL) y en el colon (10¹¹-10¹² bacterias/g). El número de bacterias alcanza valores diez veces superiores al de células del organismo, lo que constituye colectivamente un «órgano activo», cuyo metabolismo influye de forma decisiva en el mantenimiento de la homeostasis del individuo.⁸ Dicho equilibrio depende, además, de un complejo número de factores fisiológicos como la capa de mucus, el peristaltismo intestinal, la velocidad de recambio del epitelio, la acidez y la actividad enzimática endógena.⁹ La flora comienza a adquirirse después del nacimiento, y tanto la velocidad de colonización como el tipo de microorganismos tienen gran repercusión en el desarrollo del sistema inmune y en la predisposición a padecer ciertas enfermedades. Inicialmente, existe un predominio de microorganismos aerobios o anaerobios facultativos (enterobacter, staphylococcus, enterococcus, lactobacillus, etc.) que consumen el oxígeno y favorecen el establecimiento posterior de una flora integrada en mayor medida por bacterias anaerobias estrictas (bifidobacterium, bacteroides, eubacterium, clostridium, etc.).¹⁰ La flora intestinal beneficiosa, representada principalmente por los géneros lactobacillus y bifidobacterium, contribuye de forma significativa al estado de salud del huésped, por sus funciones: metabólicas, interviniendo en la asimilación de nutrientes de la dieta y glicanos endógenos; protectoras, contribuyendo al efecto barrera y al desplazamiento de microorganismos patógenos; tróficas, interviniendo en la modulación del sistema inmune y en el desarrollo y la proliferación celular.^{11,12} (Tabla 1)

TABLA 1. DISTRIBUCIÓN Y COMPOSICIÓN DE LA FLORA GASTROINTESTINAL HUMANA NORMAL*.

SITIO	COMPOSICIÓN	TOTAL DE MICROORGANISMOS/ ML
Estómago	Streptococcus, Lactobacillus	101-102
Duodeno y yeyuno	Similar al estómago	102-104
Ileo-cecal	Bacteroides, Clostridium Streptococci, Lactobacillus	105-108
Colon	Bacteroides, Clostridium Eubacterium, Pectococcus Bifidobacterium, Streptococcus, Fusobacterium	1011.-1012

*Los organismos mostrados representan solamente las principales especies aisladas de los diferentes sitios. Tomado de Goldin, 1990.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA COMPOSICIÓN DE LA FLORA NORMAL CON LA EDAD

El intestino estéril del feto que permanece dentro del útero, será colonizado al nacer por microorganismos durante su paso por el canal del parto y por bacterias del medio ambiente.¹³ Las Enterobacterias y las bifidobacterias son las primeras y se dice que la composición está influenciada en este momento por el tipo de parto, niveles de higiene, medicamentos utilizados, periparto y en el tipo de alimentación del recién nacido, (tabla 2).^{14,15}

TABLA 2. FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA COMPOSICIÓN DE LA FLORA*

FACTOR	EFEECTO
Tipo de parto	Se retarda la colonización por Bacteroidetes, Bifidobacterias y <i>E. coli</i> en neonatos nacidos por cesárea.
Prematuridad	Aumenta la colonización por <i>Clostridium difficile</i> .
Tipo de alimentación	Fórmulas ricas en oligosacáridos aumentan las colonias de Bifidobacterias.
Condiciones de higiene	Malas condiciones se relacionan con colonización temprana por Enterobacterias.
Unidad de recién nacidos	Exposición a antibióticos altera la composición normal de la microflora.

*Adaptado de Gastrointestinal microbiology. 2006. Taylor & Francis Group. Arthur C. Caps: 2,3,4.

En estudios recientes se ha detectado que la microflora de los neonatos alimentados con leche materna está compuesta casi en forma exclusiva por bifidobacterias, mientras que en aquellos que recibieron leche de fórmula, se encontraron también bacteroides, enterobacterias y streptococcus.^{14,15}

En la medida que los niños empiezan a consumir alimentos más sólidos y sobre todo después del primero o segundo año de vida, la microflora cambia y comienza a formarse el esbozo de lo que va a ser la del adulto.¹⁶ Las bifidobacterias constituyen sólo el 5-15% del total, superadas por las bacteroidetes, eubacterias y peptococaceae.¹⁴ En la medida que pasan los años siendo más notorio en los ancianos, la motilidad intestinal disminuye retardando el tránsito y llevando a una alteración en el metabolismo de los nutrientes. Estos cambios afectan la composición de la microflora intestinal, produciendo una disminución de las especies de bacteroides, bifidobacterias y lactobacillus, y un aumento de las enterobacterias, staphylococcus, streptococcus y candida albicans.¹⁶

FUNCIONES DE LA MICROBIÓTICA

El patrimonio genético microbiano combinado que se observa en estudios de metagenómica excede considerablemente la complejidad del

mismo genoma humano, de forma tal que en términos metabólicos, la interacción humano-microbiota intestinal se cataloga como supra o superorganismo,¹⁷ las funciones biológicas que están revolucionando el enfoque de muchas enfermedades crónicas. Es así como la microbiota contribuye a la fisiología humana mediante la transformación de fibra dietética o mucopolisacáridos en azúcares simples, ácidos grasos de cadena corta y otros nutrientes que pueden ser absorbidos, la producción de vitaminas K, B12 y ácido fólico, la participación en el metabolismo y recirculación de ácidos biliares, la transformación de carcinógenos potenciales como los compuestos N-nitroso, amins heterocíclicas y la activación de algunos compuestos bioactivos como los fitoestrógenos.^{18,19}

FUNCIONES METABÓLICAS DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

El tracto gastrointestinal es uno de los órganos desde el punto de vista más importante del cuerpo humano. La mayoría de sus funciones están moduladas por la acción de la flora bacteriana intestinal,²⁰ entre las cuales la principal es la de ahorro de energía mediante la fermentación de carbohidratos como la fibra de los vegetales y los oligosacáridos.²¹

La microflora es también capaz de sintetizar algunas vitaminas como B y K.¹⁸ Además, gracias al proceso de fermentación produce ácidos grasos de cadena corta: acetato, butirato y propionato, en orden de frecuencia. Ellos funcionan como fuente energética para las células: el acetato para los miocitos, el butirato para los enterocitos y el propionato para los hepatocitos.²²

Los microorganismos más eficientes para la producción de ácidos grasos de cadena corta son las firmicutas en especial las especies clostridium y bifidobacterium.²³ En esta forma influyen en el metabolismo, controlan la proliferación de células epiteliales y su diferenciación, la función de las microvellosidades, tienen impacto sobre la motilidad intestinal y su función de absorción de agua, y la regulación hepática de lípidos y azúcares.²⁴ Actúan además en la modificación del metabolismo del nitrógeno. La acidificación del medio también favorece la protonación del amoníaco a ion amonio, limitando su difusión a la sangre y aumentando su excreción fecal, provocando que la uremia disminuya.²⁵ Además interviene en la absorción de minerales (calcio, magnesio y hierro) por acción de los ácidos grasos de cadena corta, clínicamente relevantes para el tratamiento y prevención de ciertas enfermedades como la

osteoporosis y la anemia. Los efectos se producen como consecuencia de la reducción del pH luminal, que aumenta su solubilidad y favorece su absorción por difusión pasiva (vía paracelular). Posiblemente, la absorción de calcio también se favorece por la vía transcelular, ya que los ácidos grasos de cadena corta estimulan la expresión de las proteínas de unión a calcio implicadas en su transporte.²⁶ Por otro lado, la acidificación del medio intestinal inhibe la transformación de las sales biliares primarias en secundarias, que se consideran un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de colon.²⁵

FUNCIONES PROTECTORAS E INMUNOLÓGICAS

El efecto protector de la microbiota intestinal frente a agentes patógenos se divide en dos: resistencia a la colonización y estimulación del sistema inmune. En pacientes sanos, la microflora residente evita la colonización y/o sobrecrecimiento de patógenos, lo cual sigue siendo motivo de estudio.²⁰ Se han descrito múltiples mecanismos que protegen al huésped de infecciones oportunistas, como la competencia por sitios de adhesión, la de nutrientes y la producción de condiciones ambientales hostiles para el crecimiento de patógenos que involucran cambios en el pH2, la producción de compuestos antimicrobianos (desde metabolitos tóxicos hasta sustancias bactericidas) y la generación de señales que intervienen en la expresión de génica.²²

Los mecanismos de defensa incluyen una barrera física constituida por las fuertes uniones entre las células epiteliales que sellan los espacios paracelulares, el borde en cepillo de los enterocitos que dificulta la adherencia de los microorganismos y el flujo permanente de una película de glicoproteínas llamada mucinas sobre la superficie el epitelio del intestino en el cual quedan atrapados los gérmenes para ser eliminados por el peristaltismo.²³ Sin embargo, no sólo ejerce esta actividad protectora, sino la de secreción de IgA, de péptidos y proteínas antimicrobianas transportadas a través de la lámina propia por las células epiteliales hacia la monocapa de mucina.²⁷ Se considera que alrededor del 70% de las células del sistema inmunológico se encuentra en el intestino, como células aisladas o formando parte de tejidos especializados (apéndice, placas de Peyer y folículos linfáticos aislados), todos incluidos en las siglas inglesas GALT (gut associated lymphoid tissue) y los nódulos linfáticos mesentéricos.²⁸ El repertorio de células incluye a los macrófagos, que representan entre el 10 y el 20% de todas las células

mononucleares en la lámina propia y hacen del intestino su mayor reservorio en el ser humano, son fundamentales para la defensa del huésped contra la invasión patógena y la infección.^{20,22}

Las bacterias comensales influyen en el desarrollo de los componentes humorales del sistema inmune de la mucosa y también modulan la producción de las citoquinas por parte de las células T y T-helper (Th) tipo 1 ó tipo 2, influenciando las funciones de las células dendríticas, de linfocitos B y de las epiteliales.^{29,30} Aunque los mecanismos exactos de estas interacciones son desconocidos, al parecer forman parte fundamental del equilibrio del ecosistema del tracto gastrointestinal y es aquí donde se define el límite entre la convivencia y el inicio de una respuesta inmune.³¹ En individuos sanos las bacterias comensales inducen cierto grado de tolerancia inmunológica, en contraste con la reacción inflamatoria agresiva que se produce frente a patógenos ajenos a la flora normal. La capacidad del intestino para diferenciar la flora normal de microorganismos patógenos involucra procesos de vigilancia y reconocimiento inmunológico. Se considera que algunos de estos procesos complejos y no bien entendidos hasta el momento, están presentes desde el nacimiento y otros se van adquiriendo durante la vida con la exposición a los microorganismos.²⁵

La presencia de múltiples factores moleculares, algunos inductores y otros efectores que también participan, pero dos de ellos tienen un papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis inmune: los receptores de reconocimiento de patrones (PRR, siglas en inglés) y la inmunoglobulina A (IgA) liberada en las secreciones intestinales (IgA secretoria).

MICROBIOTA INTESTINAL, OBESIDAD

El incremento de la prevalencia de obesidad en las últimas décadas es alarmante y no puede ser atribuido únicamente a factores genéticos. La investigación está señalando que la modificación de la microbiota intestinal es un factor ambiental que afecta a la obesidad. Es así como la dieta puede influir en los cambios de la estructura de dicha microbiota, aunque se requiere de extensos estudios epidemiológicos que confirmen si ciertamente la obesidad se encuentra asociada, causalmente o no, con una modificación de la microbiota intestinal en seres humanos. Es necesario intensificar las investigaciones para revelar la composición de la microbiota intestinal en personas obesas de diferentes razas, géneros

y localizaciones geográficas. Estos datos serán necesarios para establecer un vínculo entre la composición bacteriana intestinal y la epidemia mundial de obesidad.

Recientes estudios sugieren una asociación de las modificaciones de la microbiota intestinal con la etiopatogenia de la obesidad y su comorbilidad asociada. Tanto en humanos, como en modelos animales, se describe un incremento en la razón Firmicutes/Bacteroidetes en individuos obesos.^{18,32} La proporción de material genético de Firmicutes es más elevada en adultos obesos que en delgados. Esta proporción se hace más semejante cuando los obesos pierden peso durante un año, independientemente del hecho de que la reducción se logre limitando grasas o carbohidratos.³³

Se ha descrito en estudios en roedores y en humanos que la obesidad se relaciona con alteraciones en la composición de la flora bacteriana intestinal. Es así como en el estudio *Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity* (2006), se analizaron ratones genéticamente obesos (*Lep ob/ob*), los mismos que tienen niveles dramáticamente más altos de firmicutes y mucho más bajos de bacteroidetes que sus similares delgados.³³ Además se determinó en el estudio metagenómico, que la microbiota del intestino distal de esos ratones obesos está enriquecida con genes relacionados con el almacenamiento de energía. Adicionalmente, resulta sorprendente reconocer que ese fenotipo generador de obesidad puede ser transmisible y la implantación de esa microbiota intestinal obesogénica en ratones libres de gérmenes trae como resultado una adiposidad incrementada, en comparación a lo que sucede cuando la que se trasplanta es la microbiota intestinal de ratones delgados.³⁴ Cuando se suministra a ratones normopeso una dieta típica occidental (rica en calorías) durante 8 semanas (aceptado mecanismo de generación de obesidad en ratones), se observa también una marcada reducción de bacteroidetes y una manifiesta elevación de firmicutes.³⁵

La primera prueba demostrativa del papel de las bacterias intestinales en la regulación del almacenamiento de grasa se evidenció en modelos de experimentación animal. Los ratones libres de gérmenes que nacen y viven en un entorno sin bacterias son más delgados que los ratones que viven en un entorno convencional. Los ratones libres de gérmenes inoculados con la microbiota extraída del ciego de animales convencionales,

mostraron un aumento del 60% de la grasa corporal total a pesar de una reducción imprevista de la ingestión de alimento.³⁶ El nivel bajo de grasa corporal en los ratones libres de gérmenes se debía a la supresión de la lipogénesis de novo hepática y a la inhibición del almacenamiento de triglicéridos en tejidos adiposos blancos. Este último efecto está causado por una producción excesiva del inhibidor de la lipoproteinlipasa faia (factor adipocítico inducido por el ayuno o ANGPTL4) en el intestino de ratones carentes de gérmenes. Teniendo en cuenta que la hidrólisis por la lipoproteinlipasa de los triglicéridos circulantes es crucial para la captación de los ácidos grasos por los adipocitos, un incremento del faia circulante resulta en un bloqueo de la captación de ácidos grasos y el almacenamiento de grasa. El papel primordial del faia como mediador entre la microbiota intestinal y la regulación del peso corporal fue demostrado por Bäckhed y cols.³⁷

INFLAMACIÓN CRÓNICA

La obesidad y sobrepeso se considera un estado de inflamación crónica leve, caracterizado por una elevada producción de citoquinas y adipocinas proinflamatorias que contribuyen a alteraciones metabólicas de forma permanente.⁴⁰ La concentraciones de mediadores inmunológicos, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina IL-6, la IL-1 β , la proteína quimioatrayente MCP1 y la leptina, suelen estar elevadas en la sangre periférica de los sujetos obesos, mientras que las de adiponectina, que parece tener efectos antiinflamatorios en la obesidad y mejorar la sensibilidad a la insulina, están reducidas. Se ha visto que TNF- α está implicado en el desarrollo de la resistencia a la insulina porque incrementa de forma excesiva la fosforilación de serina en el sustrato receptor de la insulina intracelular-1 (IRS-1), provocando su inactivación. La resistencia a la insulina provoca una hiperinsulinemia y un cúmulo de lípidos en el hígado y en el tejido adiposo.²¹

En los estudios de Cani et al,⁴¹ en modelos animales sometidos a una dieta rica en grasa la endotoxemia metabólica caracterizada por aumento de los niveles séricos de lipopolisacáridos (LPS) puede ser un factor inflamatorio causante del aumento de peso corporal, la resistencia insulínica y la diabetes. Es así que con la administración de LPS por vía subcutánea en ratones, produce un aumento de peso y desarrollo de resistencia insulínica. Con lo que es posible plantear que la endotoxemia producida por altos niveles de LPS, en respuesta

a niveles elevados de lípidos en la dieta, podría contribuir al desarrollo de resistencia insulínica y diabetes.⁴²

Hormonas intestinales, efecto incretina y grelina
Una de las formas que tiene el intestino de comunicarse con el hipotálamo, además del sistema nervioso, es mediante la secreción de hormonas que controlan el balance energético. Son varios los neurotransmisores y hormonas involucrados en este proceso. Existe un grupo en especial llamadas incretinas que son producidas por células enteroendocrinas distribuidas a lo largo del tubo digestivo, desde el estómago hasta el colon distal. Aun cuando solo constituyen el 1% de las células intestinales, el intestino es considerado como un órgano endocrino mayor.⁴³

Las incretinas (intestinal secretion of insulin) potencian la secreción de insulina en respuesta a la glicemia y son responsables de alrededor del 70% del nivel de insulina postprandial. Las dos más importantes son el péptido inhibitorio gástrico (GIP) y el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1).⁴⁴

Los productos de fermentación producidos por prebióticos estimulan la diferenciación de las células enteroendocrinas en el epitelio a nivel colónico y la liberación de hormonas digestivas de tipo incretinas las cuales ayudan a regular los niveles de glicemia.⁴³

A corto plazo el control de la ingesta está principalmente controlado por las vías de señalización que provienen del tracto gastrointestinal, incluidos los péptidos orexigénicos (grelina) que activan las señales de hambre y los péptidos anorexigénicos (coleocistocinina, péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y péptido tirosina-tirosina (PYY 3-36) que generan señales de saciedad. En el control de la ingesta a largo plazo parece ser primordiales las señales que surgen del tejido adiposo (leptina) y el páncreas (insulina) liberadas en respuesta a la ingesta de alimentos y los depósitos de grasa corporal.⁵³

Al momento se ha demostrado la relación de 32 genes del genoma humano con el IMC, sin embargo en un estudio que realizó Speliotes (2010)⁴⁵, con 249,796 voluntarios observaron que de 18 loci que tenían relación con la obesidad, la contribución en el IMC de la población solo se presentó en un 2% de los casos. Es por ello que se deben considerar otros factores en el aumento del IMC, como los factores

externos (ingesta de alimentos hipercalóricos y cetogénicos) y no solo el genético.

PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS, UNA PROBABLE INTERVENCIÓN

El investigador Elie Metchnikoff (1845-1916), en su libro "Flora and the human body". Preconizaba el control de la dieta y un estilo de vida determinado para evitar esta "intoxicación". Para buscar lo que llamó un estado "ortobiótico" en el intestino preconizó la sustitución de la flora bacteriana perjudicial por otra en la que predominaran los lactobacilos. Para ello recomendó la dieta láctea que acidificaba el intestino disminuyendo así la "intoxicación". Siendo el impulsor para futuras investigaciones. Es así como aparecen los probióticos, descritos por primera vez por Fuller en 1989⁴⁶ y que no son más que microorganismos vivos que al ser ingeridos en cantidades suficientes ejercen beneficios sobre el huésped. Los lactobacillus, bifidobacterias y saccharomyces sobre todo los *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *B. longum*, *B. bifidum* y *S. cerevisiae boulardii*, son los más utilizados.³¹

Los prebióticos son sustancias no digeribles, que al ser consumidas en cantidades suficientes estimulan la reproducción y actividad de cierto tipo de microorganismos de la flora, dándole de igual forma beneficios al huésped.^{47,48} Ejemplos de éstos son oligosacáridos, fructooligosacáridos e inulina los cuales estimulan el metabolismo y la producción de bifidobacterium.⁴⁹

El tratamiento de la obesidad inicia con los cambios de estilo de vida, es decir, alimentación saludable y ejercicio físico, para lograr un adecuado funcionamiento orgánico de las reservas energéticas y prevenir un balance energético positivo. En función de la relación establecida entre la obesidad, el metabolismo, la inmunidad y la microbiota intestinal, el uso de estrategias dietéticas destinadas a modificar la composición de la microbiota se ha propuesto como medio para controlar los trastornos metabólicos de forma más eficaz. La mayoría de los estudios al respecto se basan en la administración de probióticos y prebióticos.

Probiótico es una preparación o producto que contiene microorganismos definidos, viables y en cantidades suficientes, que modulan la microflora en uno de los compartimentos del huésped y ejercen efectos beneficios sobre la salud. La colonización de estos microorganismos no se da

de forma permanente en el intestino y tienen la capacidad de mantenerse vivos a lo largo de todo el trayecto del tubo digestivo, es decir son resistentes a la acidez gástrica, enzimas intestinales y sales biliares. 49

Recientemente, se ha evidenciado que el consumo de probióticos se asocia a una mayor concentración de bacterias gram-positivas y a una disminución de las gram-negativas en las deposiciones, con la consiguiente disminución de los niveles de LPS circulante, lo cual podría disminuir el desarrollo de la endotoxemia, y por ende, el desarrollo de obesidad y resistencia insulínica.⁴¹ Un estudio en ratas demostró que la administración de leche fermentada con *Lactobacillus gasseri* SBT2055 durante 4 semanas, produjo una reducción en el tamaño, así como un aumento del número de los adipositos del tejido adiposo retroperitoneal y mesentérico, además de reducir los niveles séricos de leptina. Otro estudio en ratones demostró que la administración de una preparación con diversas cepas de probióticos (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus*) mejoró la esteatosis y resistencia a la insulina inducida por una dieta rica en grasa.⁵⁰

Los prebióticos, en cambio, corresponden a oligosacáridos indigeribles en la parte alta del tubo digestivo. La presencia de oligosacáridos promueve el crecimiento y la actividad metabólica de las bacterias beneficiosas, ya que los pueden usar como sustratos y fermentarlos. Los más conocidos son la inulina y la oligofruktosa, los cuales también ejercen efectos beneficiosos sobre la ingesta y diversos parámetros metabólicos, lo que se explica, que gracias a que el aumento de las bacterias gram-positivas se correlaciona con una disminución del LPS, y por ende, se normaliza el tono inflamatorio por reducción de la endotoxemia.⁵¹

En los estudios de modelos animales (ratas), los efectos beneficiosos de la oligofruktosa se han vinculado a los productos de su fermentación, responsables de la generación de ácidos grasos de cadena corta como el ácido butírico. Promoviendo la diferenciación de células L en el colon proximal y aumenta así la síntesis de GLP-1, lo que favorece la sensación de saciedad.⁵⁴ Los niveles aumentados de GLP-1 en este estudio mostraron un efecto protector frente a la ganancia de peso al adicionarles oligofruktosa en la dieta, describiéndose además el efecto en otros péptidos gastrointestinales (como el PYY y la grelina) frente a este tipo de dieta.⁴¹

Es así como sugieren que los probióticos y prebióticos en la regulación del crecimiento del tejido adiposo, en la inflamación sistémica, sensación de saciedad frente a la alimentación y en obesidad.

COMENTARIO

Es necesario intensificar las investigaciones para revelar la composición de la microbiota intestinal en personas obesas de diferentes razas, géneros y localizaciones geográficas, siendo estos datos necesarios para establecer un vínculo entre la composición de la microbiota intestinal y la epidemia mundial de obesidad, debido a que la microbiota se ve influenciada por factores externos a los que el ser humano está expuesto.

La flora intestinal sufre una serie de modificaciones desde el nacimiento hasta la etapa adulta, y se ve afectada por factores externos como dietas hipercalóricas, cetogénica y el uso de antibióticos, que pueden alterar la composición de la flora intestinal normal marcando el inicio de la disbiosis, esto ha demostrado la estrecha relación que tiene la obesidad, la resistencia insulínica, la alteraciones en el metabolismo de las grasas, con el incremento de los firmicutes y disminución de los bacteroidetes en individuos obesos.

Finalmente el rol de los probióticos, prebióticos en la regulación y crecimiento de la flora bacteriana intestinal, mejora los efectos sobre el tejido adiposo, la inflamación sistémica, la saciedad frente a la alimentación y posiblemente interviene en la obesidad y su control, aunque faltan estudios que demuestren estos beneficios de manera real.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alteraciones de la microbiota intestinal y la respuesta adversa del hospedero a estos cambios J.F. Petrosino, S. Highlander, R.A. Luna, et al. Metagenomic pyrosequencing and microbial identification. *Clin Chem*, 55 (2009), pp. 856-866 <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2008.107565> | Medline
2. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Cardiol Rev*. 2005; 13(6): 322-327.
3. Ferrer B, Dalmau J. Reflexiones sobre el síndrome metabólico. *Acta Pediatr Esp*. 2008; 66(3): 77-82.
4. Reid G, Sanders ME, Gaskins HR, Gibson GR, Mercenier A, Rastall R, et al. New scientific paradigms for probiotics and prebiotics. *J Clin Gastr*. 2003; 37: 105-118.

5. Sanz Y, Nadal I, Sánchez E. Probiotics as drugs against human gastrointestinal infections. *Rec Pat Anti-Infect Drug Disc.* 2007; 2: 148-156.
6. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2006; 6: 772-783.
7. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes.* 2008; 57: 1.470-1.481.
8. Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annu Rev Nutr* 2002; 22: 283-307. 2.
9. Mercenier A, Pavan S, Pot B. Probiotics as biotherapeutic agents: present knowledge and future prospects. *Curr Pharm Desing* 2003; 9: 175-191. 3.
10. Fanaro S, Chierici R, Guerrini P, Vigi V. Intestinal microflora in early infancy: composition and development. *Acta Paediatrica* 2003; 441: 48-55.
11. Collins MD, Gibson GR. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1.052S-1.057S.
12. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361: 512-519.
13. Schiffrin EJ, Blum S. Interactions between the microbiota and the intestinal mucosa. *Eur J Clin Nutr.* 2002 Aug; 56 Suppl 3: S60-4.
14. Hara AM, Shanahan F.. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.* 2006 Jul; 7(7): 688-93.
15. Weng M, Walker W. Bacterial colonization, probiotics, and clinical disease. *J Pediatr.* 2006 nov; 149(5): S 107-S114.
16. Toole PW, Claesson MJ. Gut microbiota : changes throughout the lifespan from infancy to elderly. *Int Dairy J.* 2010 Apr; 20(4): 281-91.
17. Hooper LV. Bacterial contributions to mammalian gut development. *Trends Microbiol.* 2004; 12(3): 129-34.
18. DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, Krajmalnik-Brown R, Decker GA, Rittmann BE. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83(4): 460-9.
19. Macpherson AJ, Hunziker L, McCoy K, Lamarre A. IgA responses in the intestinal mucosa against pathogenic and non-pathogenic microorganisms. *Microbes Infect.* 2001; 3(12): 1021-35.
20. Cebra JJ, Jiang HQ, Boiko N, Tlaskalova-Hogenova H. The role of mucosal microbiota in the development, maintenance, and pathologies of the mucosal immune system. In: Mestecky J, Lamm ME, Strober W, editors. *Mucosal immunology.* 3rd ed. Burlington, MA : Elsevier; 2005. p. 335-368.
21. Montalto M, D'Onofrio F, et al. Intestinal microbiota and its functions. *Dig Liver Dis suppl.* 2009 Jul; 3(2): 30-4
22. Ouwehand AC, Vaughan EE, editors. *Gastrointestinal microbiology.* New York : Informa Healthcare; 2006.
23. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology.* 2009 Jan; 136(1): 65-80.
24. Savage DC. Mucosal microbiota. In: Mestecky J, Lamm ME, Strober W, editors. *Mucosal immunology.* 3rd ed. Burlington, MA : Elsevier; 2005, p. 19-33.
25. Tungland BC, Meyer D. Nondigestible oligo- and polysaccharides (dietary fiber): their physiology and role in human health and food. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 2002; 1: 73-92.
26. Teitelbaum JE, Walker WA. Nutritional impact of pre- and probiotics as protective gastrointestinal organisms. *Annu Rev Nutr* 2002; 22: 107-138.
27. Mahida YR. Microbial-gut interactions in health and disease. Epithelial cell responses. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004 Apr; 18(2): 241-53.
28. Brandtzaeg P, Kiyono H, Pabst R, Russell MW. Terminology: nomenclature of mucosa-associated lymphoid tissue. *Mucosal Immunol.* 2008; 1(1): 31-7.
29. O'Hara AM, Shanahan F.. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.* 2006 Jul; 7(7): 688-93.
30. Thompson-Chagoyán OC, Maldonado J, Gil A. Aetiology of inflammatory bowel disease (ibd): role of intestinal microbiota and gut-associated lymphoid tissue immune response. *Clin Nutr.* 2005 Jun; 24(3): 339-52.
31. Denise K. Importance of microbial colonization of the gut in early life to the development of immunity. *Mutat Res.* 2007; 622 (1-2), 58-69.
32. Raoult D. Obesity pandemics and the modification of digestive bacterial flora. *Eur J Clin Microbiol Dis.* 2008; 27(8): 631-4.
33. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006; 444(7122): 1022-3.
34. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102(31): 11070-5
35. Duncan SH, Belonguer A, Holtrop G, Johnstone AM, Flint HJ, Lopley GE. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol.* 2007; 73(4): 1073-8.
36. Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al: The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15718-15723.
37. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI: Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 979-984.

38. Iwamoto Y, Nishimura F, Nakagawa M, et al: The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor ne-crosis factor-alpha and glycated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol* 2001; 72: 774-778.
39. Hotamisligil GS. Inflammation and endoplasmic reticulum stress in obesity and diabetes. *Int J Obes*. 2008;32(Suppl 7):S52-4.
40. Sanz Y, Santacruz A, Dalmau J. Influencia de la microbiota intestinal en la obesidad y las alteraciones del metabolismo. *Acta Pediatr Esp* 2009;67:437-42.
41. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxaemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:1761-72.
42. Amar J, Burcelin R, Ruidavets J, Cani P, Fauvel J, Alessi M, et al. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1219-23
43. Drucker DJ. Biological actions and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. *Gastroenterol* 2002;122:531-44.
44. Morales P, Brignardello J, Gotteland M. La microbiota intestinal: Un nuevo actor en el desarrollo de la obesidad. *Rev Med Chil* 2010;138:1020-7.
45. Speliotes EK et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index 2010 Nov;42 (11):937-48. doi: 10.1038/ng.686. Epub 2010 Oct 10.
46. Almeida J, Galhenage S, Yu J, Kurtovic J, Riordan SM. Gut flora and bacterial translocation in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2006 Mar 14;12(10):1493-502
47. Quigley EM. Bacteria: a new player in gastrointestinal motility disorders infections, bacterial overgrowth, and pro-biotics. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007 Sep;36(3):735-48
48. Tiihonen K, Ouwehand AC, Rautonen N. Human intestinal microbiota and healthy ageing. *Ageing Res Rev*. 2010 Apr;9(2):107-16.
49. Schrezenmeir J, Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics-approaching a definition. *Am J Clin Nutr* 2001;73:361S-4S.
50. Ma X, Hua J, Li Z. Probiotics improve high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance by increasing hepatic NKT cells. *J Hepatol* 2008; 49:821-30
51. Jenkins D, Kendall C, Vuksan V. Inulin, oligo-fructose, and intestinal function. *J Nutr* 1999; 129:1431S-33S.