



# **LA MICROBIOTA INTESTINAL Y SU PAPEL EN LA MODULACIÓN DEL PESO CORPORAL**

**Autor del trabajo: Isabel Abós Luna**

**Director-Tutor-Área de conocimiento: Isabel Otal Gil- Microbiología**

**Fecha de presentación: 23/09/2014**

## **RESUMEN**

La obesidad está determinada por numerosos factores: la genética, la dieta y la actividad física principalmente, pero existen otros factores que también pueden jugar un papel importante en el desarrollo o prevención de la obesidad, uno de ellos es la microbiota intestinal.

La microbiota tiene funciones metabólicas esenciales para el metabolismo (interviene en la obtención de energía de la dieta, en la transformación de compuestos que faciliten su absorción, etc.) y funciones reguladoras del sistema inmune (protegiendo al individuo de procesos inflamatorios y de la invasión de patógenos). Sin embargo, desequilibrios en la población de bacterias colonizantes puede dar lugar a infecciones, trastornos inmunológicos, resistencia a la insulina y aumento de peso corporal.

La relación entre la composición de la microbiota intestinal y el aumento del peso corporal ha llevado a diseñar estrategias para favorecer el crecimiento de bacterias beneficiosas que mejoren el estado de salud.

Recientes estudios en ratones han demostrado que la microbiota de los obesos difiere de la microbiota de los delgados, y un cambio en éstas puede generar cambios sorprendentes en el peso corporal de los sujetos. En este punto hablaremos sobre la importancia de los probióticos y prebióticos, que regularán las poblaciones de bacterias que forman la microbiota.

En este trabajo se pretende demostrar la asociación entre la microbiota intestinal, la obesidad y las enfermedades a las que conlleva, basándonos en las últimas publicaciones sobre este tema.

# **ÍNDICE**

## **1- Introducción**

- 1.1 Situación actual de la obesidad en la población
- 1.2 Factores endocrinos que intervienen en la obesidad
- 1.3 Factores inmunitarios que intervienen en la obesidad
- 1.4 Factores genéticos que intervienen en la obesidad
- 1.5 Tratamientos actuales de la obesidad
- 1.6 Factores genéticos que intervienen en la obesidad
- 1.7 Un nuevo factor en el desarrollo de la obesidad: La microbiota intestinal
  - 1.7.1 Funciones metabólicas de la microbiota intestinal
  - 1.7.2 Funciones inmunológicas de la microbiota intestinal
  - 1.7.3 Composición de la microbiota intestinal

## **2- Objetivos**

- 2.1 General
- 2.2 Específicos

## **3- Material y Métodos**

- 3.1 Fuentes bibliográficas
- 3.2 Palabras clave
- 3.3 Acotación de la búsqueda

## **4- Resultados y discusión**

- 4.1 La microbiota intestinal y su papel en el desarrollo de la obesidad
- 4.2 La microbiota intestinal y el cáncer de colon
- 4.3 La microbiota intestinal y el sistema inmunitario
- 4.4 Probióticos y prebióticos y su función en la microbiota intestinal y en la salud del hospedador.

## **5- Conclusiones**

## **6- Bibliografía**

## **LISTADO DE ABREVIATURAS**

- LAB: Bacterias ácido lácticas.
- FOS: fructooligosacáridos
- CLA: Ácido linoleico conjugado
- AGCC: Ácidos grasos de cadena corta
- FFAR2: Receptor del ácido graso libre 2
- AGV: Ácidos grasos volátiles
- GLP-1: Péptido similar al glucagón tipo 1
- GPR41: Receptor 41 de la proteína G-acoplada
- Aa: Aminoácido/s
- AGL: Ácidos grasos libres
- TLR: Receptores Toll-like.
- LPS: Lipopolisacárido
- IL-6: Interleucina 6
- EM: Microorganismos eficaces
- NF- $\kappa$ B: Factor nuclear  $\kappa$  B
- JNK: Quinasa amino terminal c-Jun
- GOS: Galactooligosacáridos
- IgA: Inmunoglobulina A
- Ob: microbiota de ratón obeso
- Ln: microbiota de ratón delgado

# **1. INTRODUCCIÓN**

## **1.1. Situación actual de la obesidad en la población.**

Actualmente, la obesidad ya es considerada una epidemia mundial y un importante problema de salud pública. No sólo por su elevada prevalencia en la población, sino por las diversas enfermedades crónicas a las que conlleva, como es el caso del síndrome metabólico, diabetes, enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer.

Según la Organización Mundial de la Salud, la tasa de obesidad se ha duplicado desde 1980. En 2008, más de 1,4 millones de adultos mayores de 20 años tenían sobrepeso. La obesidad infantil y el sobrepeso aumentó un 80% en la última década, y más de 40 millones de niños menores de 5 años presentaban sobrepeso en 2011 (Yueh-Ting Tsai *et al.*, 2014). Concretamente en España, la incidencia del sobrepeso y obesidad en la edad pediátrica es el 24,7% y el 13,9% respectivamente (Y. Sanz *et al.*, 2009).

Estos cambios se han asociado a una modificación en los patrones de alimentación y de actividad física que han contribuido a la elevada tasa de obesidad que hoy presenta la población mundial. La obesidad se produce como consecuencia de un desequilibrio positivo y prolongado entre la ingesta y el gasto energético, que conlleva a un aumento excesivo de la grasa corporal.

Pero este concepto no es tan simple, ya que, en este desajuste calórico intervienen numerosos factores con los que no contamos, simplificando el problema a dos factores (la dieta y el ejercicio).

Cuando hablamos de los “numerosos factores” que intervienen en el desarrollo de la obesidad, nos referimos a:

## **1.2. Factores endocrinos que intervienen en la obesidad**

Los péptidos y hormonas sintetizados en las células enteroendocrinas de la mucosa del tracto gastrointestinal, los órganos y tejidos periféricos y el sistema nervioso central y periférico entre otros. Éstos intervienen en la regulación del apetito y del peso corporal. A corto plazo, el control de la ingesta está regulado por los péptidos orexigénicos y anorexigénicos que generan señales de saciedad, y a largo plazo, son primordiales la leptina (que emana del tejido adiposo) y la insulina (que emana del páncreas) que se liberan en respuesta a la ingesta de comida en el caso de la insulina, y según los depósitos de grasa en el caso de la leptina (Y. Sanz *et al.*, 2009).

### 1.3. Factores inmunitarios que intervienen en la obesidad

La obesidad también es considerada un estado de inflamación crónica leve, debido a que en el individuo obeso hay una elevada producción de citocinas y adipocinas (proinflamatorias), consideradas también factores que intervienen en su desarrollo. Además, la obesidad, puede estar asociado a ciertas alteraciones en el sistema inmune (Y. Sanz *et al.*, 2009).

### 1.4. Factores genéticos que intervienen en la obesidad

Respecto a los factores genéticos, numerosos estudios relacionados con la nutrigenómica han demostrado que hay un gran número de genes implicados en el metabolismo de las grasas y en la síntesis de hormonas relacionadas con el apetito. Estos genes pueden sufrir polimorfismos en algunos individuos que pueden provocar una predisposición a padecer obesidad (La prevalencia de polimorfismos en la secuencia de DNA entre individuos de una población se da con una frecuencia del 1%).

Uno de los genes implicados en el desarrollo de la obesidad es el gen FTO. Dicho gen codifica una enzima llamada alfa-cetogutarato desoxigenasa cuya función es inhibir la sensación de saciedad. Las personas que presenten el polimorfismo de este gen tendrán más probabilidades de padecer una obesidad que las personas que no lo presenten. Otro gen implicado en la obesidad es el gen receptor de la leptina. Ya hemos comentado que la leptina es una hormona sintetizada por los adipocitos, y niveles altos de ésta en sangre son característicos de la obesidad. Se piensa que estos niveles elevados pueden ser resultado de una reducción de la señalización de los receptores de leptina, presentes en el polimorfismo del gen receptor de la leptina.

### 1.5. Tratamientos actuales de la obesidad

Los tratamientos basados en dietas hipocalóricas y aumento de la actividad física han sido eficaces en el tratamiento de la obesidad, pero en algunos casos son reducciones de peso temporales, porque como ya hemos dicho, no se trata de un problema simple que abarque dos únicos factores, es un problema complejo que incluye numerosos factores de los que todavía no tenemos constancia y que al aplicar un tratamiento dietético no se incluyen.

### 1.6. Un Nuevo factor en el desarrollo de la obesidad: La microbiota intestinal.

Por otra parte, estudios recientes demuestran que la obesidad puede estar influenciada también por cambios en la microbiota intestinal. En estos estudios se ha descubierto que la composición de la microbiota intestinal varía entre individuos delgados y obesos, lo que nos lleva a preguntarnos si esta diferencia es debida a la dieta, o al estado físico del hospedador.

La microbiota intestinal es la comunidad de microorganismos vivos que residen en el intestino en una relación de simbiosis tanto de tipo comensal como de mutualismo, es decir, la microbiota ejerce unas funciones nutricionales, metabólicas y protectoras que la hacen indispensable para el hospedador, y éste le aporta nutrientes y condiciones adecuadas para su crecimiento.

La microbiota actúa como un órgano interviniendo en numerosas funciones metabólicas e inmunológicas.

#### 1.6.1. Funciones metabólicas de la microbiota intestinal

Sus funciones metabólicas son:

- 1- La fermentación de oligosacáridos no digeribles formando ácidos grasos de cadena corta, que tienen funciones beneficiosas para el mantenimiento y diferenciación de los colonocitos.
- 2- Aporte de nuevos nutrientes, como la vitamina K o vitamina B12.
- 3- Metabolismo de xenobióticos y la activación o destrucción de metabolitos.
- 4- Absorción de electrolitos y minerales.

Pero cuando hablamos de las funciones metabólicas de la microbiota, no sólo nos referimos a su acción sobre compuestos de la dieta, sino también a su capacidad de inducir genes del metabolismo del individuo.

Respecto a la primera de las funciones metabólicas, la referida a la fermentación de oligosacáridos no digeribles, se refiere principalmente a esos compuestos considerados “fibra” que se clasifican en 2 tipos de fibra:

- Fibra insoluble: compuesta por celulosas, hemicelulosas, almidones resistentes y lignina. Se caracterizan por la retención de agua en su matriz estructural formando mezclas de baja viscosidad. De esta forma aumenta el volumen de las heces y las ablanda, mejorando la motilidad intestinal. Por eso podemos decir que esta fibra evita o combate el estreñimiento.

También se le atribuyen propiedades protectoras frente al cáncer de colon, debido a que disminuye el tiempo de exposición de las células del colon con los compuestos con potencial carcinógeno de la masa fecal.

- **Soluble:** compuesta por pectinas, mucílagos y gomas. La fibra soluble se caracteriza por la formación de geles, retrasando el vaciado gástrico y haciendo la digestión más lenta, de esta forma, provoca una sensación de saciedad, por lo que también es útil en el tratamiento de la obesidad. Esto evita una absorción rápida de la glucosa evitando que se produzcan picos glucémicos, y capta el colesterol dietético eliminándolo por las heces y evitando su absorción.

FIBRA SOLUBLE	FIBRA INSOLUBLE
Normaliza el ritmo intestinal	Evita el estreñimiento (efecto laxante)
Evita picos glucémicos	Previene el cáncer de colon
Elevada viscosidad	Aumenta el bolo fecal
Efecto prebiótico (muy fermentable)	Poco fermentable
Efecto saciante	Efecto saciante
Disminuye el colesterol	

*Tabla 1. Tabla de las propiedades de la fibra.*

La fibra dietética llega al intestino grueso donde las bacterias del colon, con sus numerosas enzimas con actividad metabólica, la digerirán en mayor o menor medida. Este proceso se realiza en condiciones anaerobias, y se denomina fermentación. Aquí se realizan dos tipos de fermentación:

- Sacarolítica, produciendo principalmente ácidos grasos de cadena corta (AGCC), gases y energía.
- Proteolítica, produciendo derivados nitrogenados como aminos, amonio y compuestos fenólicos algunos de los cuales carcinógenos.

Todos los tipos de fibras (a excepción de la lignina) pueden ser fermentadas en el colon, pero en mayor medida las fibras solubles. (E. Escudero Álvarez *et al.*, 2006).

Los AGCC son los principales productos de la fermentación bacteriana de azúcares y de proteínas. Cuando llegan suficientes carbohidratos al colonocito, la fermentación proteolítica se reduce y la gran parte de la proteína obtenida de la dieta se utiliza para la biomasa bacteriana, así se reducen esos productos de la fermentación proteica y, al mismo tiempo, se reducirán esas poblaciones bacterianas que la realizan.



### 1.6.2. Funciones inmunológicas de la microbiota intestinal

Las funciones inmunológicas de la microbiota intestinal incluyen la regulación de la inmunidad innata y adquirida, de forma que protege al hospedador de la invasión de patógenos o de procesos de inflamación. La inmunidad innata incluye los mecanismos de defensa independientes de las exposiciones previas, y abarcan las barreras mecánicas (mucosas, piel), y células (macrófagos y neutrófilos). Por otra parte, la inmunidad adaptativa requiere el contacto previo con el agente infeccioso, y la forman principalmente los linfocitos B y T. La mucosa gastrointestinal está expuesta a millones de microorganismos, tanto patógenos como beneficiosos. Entre la microbiota intestinal y el hospedador existe un constante intercambio de señales que regulan el equilibrio de las especies que residen en él y la respuesta del individuo a diferentes agentes externos.

La inmunoglobulina A es la clase predominante de anticuerpo de las secreciones seromucosas, la gastrointestinal entre otras. En las mucosas la encontraremos como IgA secretora, y actúa como defensa contra los patógenos invasores, como las bacterias. Los linfocitos B humanos expresan 2 tipos de Inmunoglobulina A (IgA): la inmunoglobulina A1 (IgA1) y la inmunoglobulina A2 (IgA2).

La IgA2 es más resistente a las proteasas bacterianas, por lo que tiene una vida media más larga en la luz intestinal. La presencia de IgA en la luz intestinal es necesaria para controlar las poblaciones bacterianas que residen allí y su distribución por el intestino.

### 1.6.3. Composición de la microbiota intestinal

La comunidad bacteriana intestinal incluye aproximadamente  $10^{14}$  bacterias, que residen normalmente en el tracto digestivo según un estudio de Institutes National of Health (Devaraj *et al.*, 2013), pero esta cifra varía dependiendo del grado de exigencia con respecto a la diferenciación de especies. Por ejemplo, en una revisión de H. Tlaskalová-Hogenová *et al.*, el contenido de bacterias intestinales es  $10^{11}$ .

La densidad microbiana en las zonas proximal y media del intestino delgado son relativamente bajas, pero aumentan de forma exponencial en la parte distal de éste y en el colon.

La microbiota intestinal está compuesta principalmente por 4 grupos de bacterias:

- *Firmicutes*: suponen el 65% de la microbiota intestinal, son gram positivos y a esta familia pertenecen varias clases como: Bacilli (*Staphylococcus*, *Bacillus*), Clostridia (*Clostridium*), *Lactobacillus* entre otros.

- *Bacteroidetes*: suponen el 16% de la microbiota intestinal, son gram negativos, y a este grupo pertenece el género *Bacteroides*, es una de las bacterias dominantes en el tracto intestinal humano.
- *Proteobacteria*: suponen el 9% de la microbiota intestinal, son gram negativas, a este grupo pertenecen los géneros *Escherichia*, *Enterobacter*, etc.
- *Actinobacteria*: suponen el 5% de la microbiota intestinal, son gram positivos y a este grupo pertenecen las bifidobacterias, incluyendo *Bifidobacterium* entre otras.

Los géneros predominantes de la microbiota intestinal son: *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Fusobacterium* y diversos cocos gram positivos.

Antes del nacimiento, el feto reside en un entorno estéril, el útero. A partir del nacimiento es cuando el neonato comienza a adquirir la microbiota intestinal. Inicialmente existe un predominio de bacterias aerobias o anaerobias facultativas (*Enterobacter*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, etc.) que consumen el oxígeno y favorecen el establecimiento posterior de una microbiota intestinal integrada por anaerobios estrictos (*Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Clostridium*, etc.) (Y. Sanz *et al.*, 2004).

Ciertos géneros bacterianos como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* se han asociado a efectos beneficiosos para la salud debido a que las bifidobacterias y las bacterias lácticas liberan ácido láctico que disminuye el pH colónico, controlando el crecimiento de bacterias perjudiciales.

Otras bacterias como la especie *Escherichia Colli* y los géneros *Fusobacterium*, *Bacteroides* y *Clostridium* son potencialmente patógenas al realizar fermentación proteolítica y producir toxinas.

En la microbiota intestinal existe un equilibrio entre las poblaciones de bacterias, teniendo en cuenta que, en cada uno de nosotros la microbiota intestinal varía ligeramente. Cuando este equilibrio es adecuado, la microbiota cumple todas sus funciones de protección de patógenos, toxinas, etc. Pero factores cotidianos como la dieta, el consumo de medicamentos, antibióticos, etc. afectan a la composición de la microbiota, alterando el equilibrio de la flora y favoreciendo la aparición de patógenos oportunistas.

Con esta revisión, se justificará la relación entre la microbiota intestinal y las enfermedades asociadas, especialmente la obesidad. Y se intentará obtener suficiente evidencia respecto a las funciones que desempeña en el hospedador.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 El objetivo general:**

Analizar la relación entre la composición de la microbiota intestinal y la prevalencia de diversas enfermedades en los hospedadores, con especial interés en la obesidad.

### **2.2 Los objetivos específicos:**

- Relacionar la microbiota intestinal con el aumento de peso u obesidad.
- Relacionar la microbiota intestinal con el cáncer de colon.
- Relacionar la microbiota intestinal con el deterioro del sistema inmunitario.
- Indicar la función beneficiosa que suponen los probióticos y prebióticos sobre la composición de la microbiota intestinal.

### **3 MATERIAL Y MÉTODOS**

En los últimos años se han incrementado exponencialmente los estudios sobre la microbiota intestinal y su relación con distintos procesos de salud y enfermedad, esto unido al aumento de obesidad que se ha observado en las últimas décadas, ha planteado la necesidad de hacer la búsqueda bibliográfica para recopilar y analizar lo investigado sobre el tema.

#### **3.1 Las fuentes bibliográficas:**

La base de datos utilizada en la revisión ha sido PubMed, y se han obtenido estudios y revisiones de las revistas:

- Science
- The journal of Physiology
- Acta Pediatrica
- PNAS (Proceedings of the National Academy of Science)
- Microbial Biotechnology
- Nature
- Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas.
- Scielo
- Nutrición Hospitalaria

#### **3.2 Las palabras claves:**

La búsqueda comenzó con las palabras “gut microbiota or microbiome” y “obesity”, donde se obtuvieron 129 artículos sobre el tema. Por lo que decidí acotar más la búsqueda.

Se eliminó la palabra “microbiota” utilizando sólo “gut microbiome” y “obesity”, esta decisión fue tomada porque en los estudios acerca del tema es más importante el concepto microbioma, y porque es imposible aislar las bacterias que componen la microbiota intestinal, como consecuencia, en los estudios realizados se ha trabajado con los genes que componen la microbiota (microbioma), de forma que se puede obtener una información mucho más completa trabajando con los genes. Al hacer esta acotación obtuve 17 resultados.

Me propuse hacer una búsqueda todavía más precisa incluyendo la palabra “human”, porque mi interés en esta revisión era saber la relación entre la microbiota y las enfermedades nombradas anteriormente en individuos humanos. De esta manera la búsqueda se redujo a cuatro resultados,

debido a que los ensayos y estudios realizados hasta el momento no se han hecho en humanos, se han hecho en ratones.

A excepción de la búsqueda con palabras, algunos de los artículos utilizados para la revisión se han obtenido a partir de la bibliografía de otros estudios, en los que se hacía referencia a datos considerados importantes para el trabajo.

### 3.3 Acotación de la búsqueda:

Al iniciar la búsqueda, pude observar que antes del 2004 los estudios sobre la microbiota eran mínimos, pero a partir de éste año, aumentaron exponencialmente, por este motivo se plantea la búsqueda en los últimos 10 años.

Se ha podido observar dos etapas destacadas en las que se observa el incremento de estudios:

- De 2004 a 2009, en los cuales se han encontrado finalmente seis artículos de los cuales he obtenido información, el publicado en 2004 es el primer estudio sobre el tema que hemos obtenido realizado en ratones de experimentación.
- De 2010 a 2014, aumentaron considerablemente los textos sobre la temática, de los cuales se han obtenido catorce artículos, entre los que predominan las revisiones bibliográficas. También se han encontrado estudios, como el publicado en la revista Science “Gut Microbiota from Twins Discordant for Obesity Modulate Metabolism in Mice”, publicado en 2013. Este estudio ha marcado un antes y un después en el avance del tema debido a la gran cantidad de datos aportados y a que ha sido el último estudio sobre el tema. A partir de este estudio, la curiosidad y el interés de la población sobre la relación microbiota/obesidad ha aumentado y como consecuencia se han publicado noticias en periódicos de divulgación popular como “el País”.

## 4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La variación de las poblaciones microbianas del intestino se denomina disbiosis, y puede conducir a una mayor susceptibilidad a infecciones. Esto se ha asociado a un aumento de las enfermedades crónicas.

### 4.1 La microbiota intestinal y su papel en el desarrollo de la obesidad

Según “Tulika Arora *et al.*”, estudios metagenómicos demuestran que la microbiota intestinal facilita la fermentación de carbohidratos no digeribles transformándolos en AGCC, proporcionando un aporte extra de energía al organismo y contribuyendo al fenotipo de la obesidad (T. Arora *et al.*, 2011).

Muchos estudios coinciden en que la alteración de las poblaciones de *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, provocan un cambio en los patrones de fermentación que podrían explicar la ganancia de peso.

Sin embargo, no queda clara la función de cada una de las bacterias para saber cuál debería ser la relación perfecta. En este aspecto, varios estudios se contradicen, algunos hablan de que los cambios en ciertas poblaciones no suponen modificaciones de peso representativas, y otros afirman lo contrario.

Vamos a intentar definir qué funciones hay descritas hasta el momento y, en base a eso, intentaremos obtener los resultados más objetivos posibles.

Según “Tulika Arora *et al.*”, la microbiota intestinal está dotada con la capacidad de fermentar y la habilidad de extraer energía de carbohidratos no digeribles de la dieta, además contiene enzimas digestivas con influencia en la digestión de carbohidratos. Un ejemplo de las poblaciones de la microbiota que explica este fenómeno es *Bacteroides thetaiotamicron*, que contiene una colección de hidrolasas en su genoma y tiene la capacidad de utilizar los diferentes sustratos disponibles en el intestino. Esto nos lleva a pensar, que la elevada presencia de este microorganismo en el intestino puede llevarnos a la obtención de energía extra, contribuyendo de esta forma a la obesidad. Sin embargo, según este estudio, las proporciones de *Bacteroides* y *Firmicutes*, determinan el riesgo de obesidad y de otras enfermedades del hospedador. De forma que en un fenotipo obeso, hay un exceso intestinal de *Firmicutes*, que expresan un número de glicohidrolasas, produciendo finalmente AGCC, los cuales también contribuyen a un aumento de calorías. (T. Arora *et al.*, 2011).

Estos hallazgos no son nuevos, puesto que en 2004 ya se menciona esta capacidad de la microbiota en un estudio en que *B. thetaiotamicron* es un miembro de la comunidad de la microbiota con una gran capacidad para adquirir polisacáridos de plantas. En este estudio, los ratones axénicos (sin microbiota)

colonizados con *B. theta* *tam* *micron*, aprovechaban un 10% más la energía proporcionada por la dieta, lo que derivaba en un aumento de peso a expensas de un aumento de los depósitos de grasa corporal. Por otra parte se observó que tras la colonización del intestino de ratones axénicos con la microbiota de ratones convencionales se producía un aumento del 40% de la grasa corporal a pesar del mantenimiento de una dieta baja en calorías. (F. Bäckhed *et al.*, 2004).

P. Morales *et al.* coincide con los autores anteriores respecto a que los AGCC producidos por *B. theta* *tam* *micron*, serán absorbidos y oxidados como sustrato energético para el hospedador aumentando el aporte energético procedente de la dieta llegando a suponer el 7-10% de las calorías absorbidas de la dieta totales. Demostrado en ratones axénicos, que debían consumir un 20-30% más de alimento para igualar el crecimiento de los ratones convencionales (con microbiota) (P. Morales *et al.*, 2010).

Sin embargo, el estudio más reciente hasta el momento es el de Vanessa K. Ridaura de 2013 publicado en la revista Science. En éste estudio se realizó un experimento dónde se separaron grupos de ratones axénicos o “libres de gérmenes”. Cada pareja de gemelos se colonizaba, uno con microbiota de ratón obeso (Ob) y el otro con microbiota de ratón delgado (Ln). Se alimentaron con: una dieta rica en polisacáridos no amiláceos y baja en grasa saturada y otra dieta rica en grasa saturada y baja en polisacáridos no amiláceos. Se observó que con la dieta baja en grasa, los ratones Ob aumentaron su peso mucho más a expensas de su masa magra que de su adiposidad, y los ratones Ln disminuyeron su peso. Y que con la dieta rica en grasa, los ratones Ob aumentaron su peso y elevaron excesivamente su adiposidad respecto a los ratones Ln, que también aumentaron de peso por el aumento de la adiposidad (similar al de ratones Ob), pero el aumento de peso total fue menor que en el ratón Ob. Esto se relacionó con las diferencias en la producción de AGCC (aumentó en Ln), el metabolismo de los AA ramificados (aumentó en Ob), y la transformación bacteriana de los ácidos biliares (aumentó en Ln) (Vanessa K. Ridaura *et al.*, 2013). Con este estudio se llegó a la conclusión de que existen diferencias en la microbiota de individuos delgados y obesos. Individuos obesos con la microbiota que le caracteriza se encontrarán con muchas dificultades para perder peso si no modifican su microbiota. Y en el caso de la microbiota característica de individuos delgados, podrán perder peso con más facilidad, pero si se consume una dieta alta en grasa, la ganancia de adiposidad será parecida a la del individuo obeso, y su microbiota se modificará.

Éste último estudio publicado sobre este tema contradice a los 3 anteriores artículos mencionados en cuanto a que en los ratones delgados se observó una mayor producción de AGCC que en los obesos.

Aquí se presentó una contradicción en cuanto a si los AGCC son buenos o no para la prevención de la obesidad. Según los primeros estudios, son un aporte extra de energía que puede contribuir al desarrollo de la obesidad. Sin embargo, este último estudio ha obtenido unos resultados que demuestran que en ratones delgados hay una mayor producción de AGCC.

Al encontrar esta diversidad de opiniones y de estudios contradictorios, se intentarán definir las funciones de la microbiota respecto a su contribución en el metabolismo del hospedador.

Según un estudio de Devaraj *et al.*, la microbiota intestinal es crucial para la digestión de nutrientes:

Respecto al metabolismo de carbohidratos, la microbiota es capaz de digerir carbohidratos no digeribles (glicanos, celulosa, mucinas...) es decir, de digerir fibra, a través de la fermentación, produciendo compuestos utilizables por el organismo (Devaraj *et al.*, 2013). Las bacterias residentes en el intestino contienen numerosas enzimas como glucósido hidrolasas, carbohidrato esterasas, glicosil transferasas etc, que le permiten metabolizar estas fuentes de carbono que nuestro organismo no puede asimilar, por eso hablamos de la microbiota intestinal como si fuera un órgano más de nuestro cuerpo. Y por esto también, se le da un valor calórico a la fibra (2,4 Kcal/g) porque aunque el cuerpo no pueda absorber estos compuestos por sí solo, con la microbiota, se obtiene un aporte extra de calorías cuando ésta fermenta estos compuestos generando AGCC entre otros.

Respecto al metabolismo de ácidos grasos, las bacterias intestinales que se consideran probióticos producen una gran variedad de ácidos grasos que tienen efectos beneficiosos sobre la salud. Por ejemplo, las bifidobacterias intestinales producen ácido linoléico conjugado (CLA), y éste parece modular la composición de ácidos grasos en el hígado y en el tejido adiposo. Las bacterias intestinales también generan AGCC: acetato, propionato y butirato, en una proporción de 60:25:15, aunque esta proporción varía según el autor. Como se ha comentado anteriormente, tienen numerosas funciones beneficiosas para el organismo (Devaraj *et al.*, 2013):

- El acetato juega un papel en la modulación de la proteína-quinasa activada por 5'AMP y en la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo. A nivel sistémico, disminuye los niveles séricos de ácidos grasos.
- El propionato se puede utilizar para la síntesis del  *novo* de glucosa o la síntesis de lípidos, y sirven como fuente de energía del anfitrión. A nivel hepático, disminuye la expresión de enzimas lipogénicas, disminuyendo de esta forma el colesterol.



- El butirato parece desempeñar un papel fundamental en la proliferación y diferenciación de las células colónicas y la respuesta inflamatoria, debido a que es la principal fuente energética de las células colónicas.
- Pueden estimular el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) a través de la secreción de FFAR2 (receptor del ácido graso libre 2), receptor de la proteína G-acoplada en la mucosa del colon. Al estimular la secreción del GLP-1, los AGCC, suprimen la secreción de glucagón, inducen la secreción de insulina dependiente de glucosa, y promueve la homeostasis de la glucosa, evitando de esta forma la hiperglucemia.
- Estimulan la secreción de péptido YY, hormona que suprime el apetito.

Todas estas funciones llevan a la conclusión de que dependiendo del AGCC que se produzca tras la fermentación, la función de éstos cambia, de forma que: en el caso del butirato pueden participar en el mantenimiento de la población de colonocitos sanos (*Gaspar Ros Berrueto et al.*, 2011), y en el caso del acetato y el propionato, tienen un papel en el metabolismo de carbohidratos y de lípidos.

Y respecto al metabolismo de aa, bacterias beneficiosas como las *Bifidobacterias* y los *Lactobacilos* producen compuestos biológicamente activos derivados de los aa. Los aa derivados de las proteínas de la dieta podrán servir como sustratos para la conversión luminal de algunos aa por parte de las bacterias de la microbiota, debido a que éstas contienen numerosas enzimas, como las descarboxilasas, que pueden contribuir al metabolismo de los aa en los mamíferos generando metabolitos bioactivos. Por ejemplo: a partir de la ingesta de histidina, se generará histamina y a partir de glutamato se obtendrá ácido gama-aminobutírico (GABA) entre otros (Fig 1). En concreto la flora láctica y otros géneros como *Bacteroides* y *Clostridium* contribuyen a la hidrólisis de proteínas para mejorar su biodisponibilidad a través de la generación de aa. De esta forma, productos probióticos, como derivados lácteos que contengan bacterias lácticas aumentarán el valor nutritivo del producto, debido a la actividad proteolítica de estas bacterias, que además de mejorar la biodisponibilidad de las caseínas, pueden generar péptidos con actividad biológica, por ejemplo inmunomoduladores.

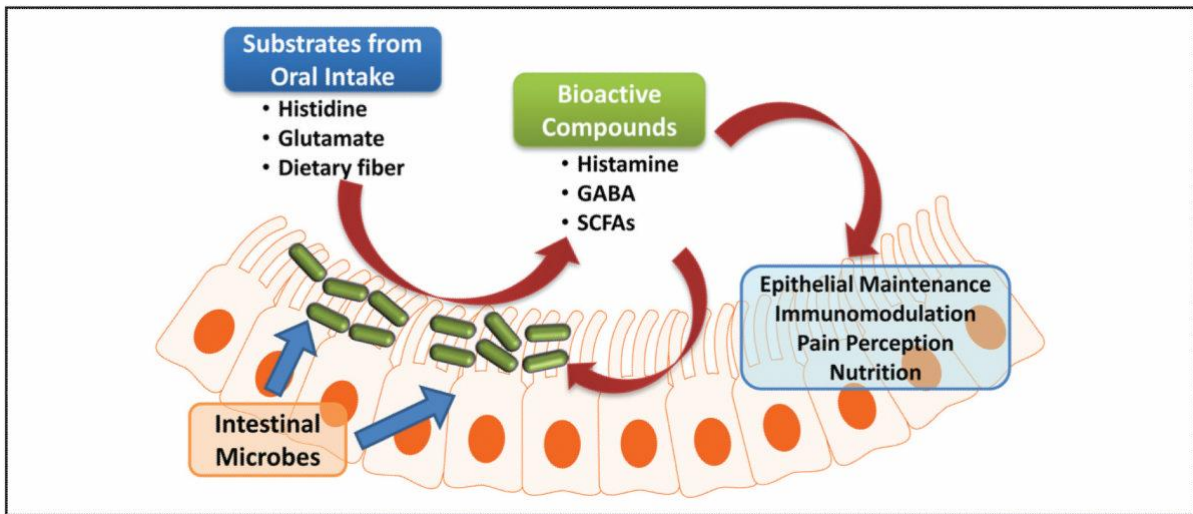


Figura 1. Las bacterias intestinales juegan un papel importante en las interacciones hospedador-microbiota a través de la conversión luminal de sustratos procedentes de la ingesta oral a compuestos bioactivos. Clin Chem. (Devaraj *et al.*, 2013).

Como muestra la figura 2, una dieta de alto índice glucémico y rica en grasas combinada con una obesidad, diabetes o síndrome metabólico puede conducir a un aumento del complejo inflamósoma. Éste es un complejo de multiproteínas que median la activación de la caspasa-1 promoviendo de esta forma la activación de citoquinas proinflamatorias. Además, podrá aumentar la activación de los macrófagos a través del aumento de la activación de los receptores toll-like (TLR) y el factor nuclear  $\kappa$  B (NF- $\kappa$ B).

En estas condiciones, también podría producirse un aumento de la endotoxemia metabólica, activando la vía del receptor toll-like 4 (TLR4) a través de la proteína adaptadora MyD88, lo que provocará el aumento de los niveles séricos de lipopolisacáridos (LPS), factor inflamatorio que puede conducir a la obesidad y a la insulinoresistencia.

Por otra parte, los macrófagos podrían infiltrarse en el tejido adiposo (normalmente suponen el 5-10% de las células presentes en el tejido adiposo) pudiendo llegar hasta el 60%, debido a una hipersecreción por parte del tejido adiposo de citoquinas proinflamatorias, signo característico del aumento de peso inducido por la dieta (E. Acosta García, 2012).

Una dieta rica en grasa y en hidratos de carbono con elevado índice glucémico también podría dar lugar a cambios en la microbiota intestinal, a través de cambios en los contenidos de histidina, glutamato, AGCC entre otros, promoviendo la disfunción de la barrera intestinal y condiciones que

puedan llevar al desarrollo de una obesidad, síndrome metabólico y/o diabetes, mediante la alteración de la respuesta en el huésped (Fig 2).

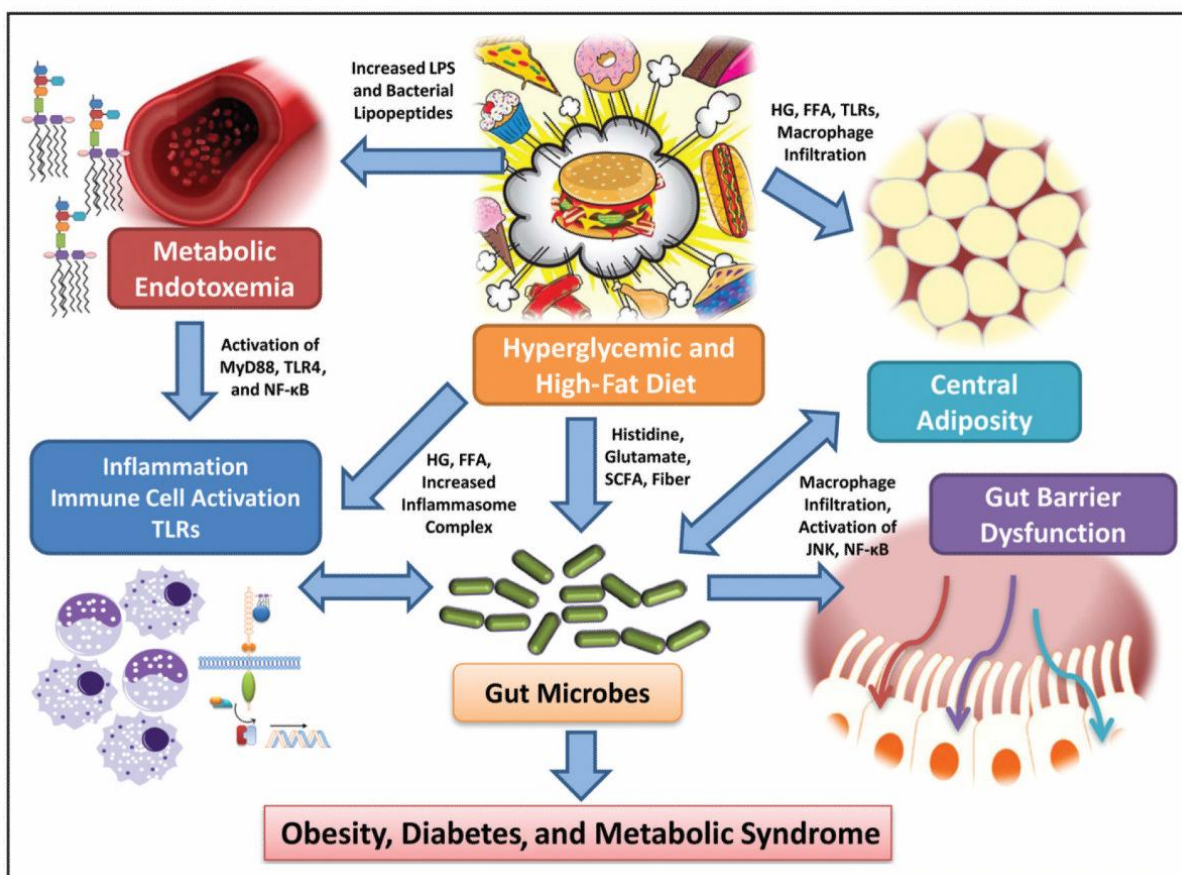


Figura 2. Efecto de la dieta hiperglucémica y elevada en grasas saturadas en la microbiota y los efectos, que ambas provocan en el individuo, aumentando su probabilidad de desarrollar obesidad, diabetes y síndrome metabólico. Clin Chem. (Devaraj et al., 2013).

#### 4.2 La microbiota intestinal y el cáncer de colon

Existe una asociación evidente entre la inflamación y el cáncer. Esta asociación ha sido estudiada en la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD). El grado y prolongación de ésta es un factor que aumenta el riesgo de cáncer gastrointestinal.

Los cambios en la microbiota, provocados por la dieta, han sido observados desde hace años. Éstos se asocian al incremento de la actividad de las enzimas bacterianas fecales, conduciendo al metabolismo de los ácidos biliares entre otros procesos, y llevando al desarrollo de procarcinogénesis.

La microbiota intestinal puede metabolizar derivados de plantas en compuestos biológicamente activos (enterolignanos), que también pueden jugar un papel en la carcinogénesis.

La elevada producción de carcinógenos fue asociada con bacterias anaerobias intestinales y su disminución con la suplementación de lactobacilos. (H Tlaskalova'-Hogenova' *et al*, 2011).

El papel de la microbiota a nivel intestinal es esencial para la función del sistema inmune actuando como barrera. En este aspecto los prebióticos también son importantes, dado que los componentes de la fibra dietética aumentan el bolo fecal y ayudan a disminuir el tiempo de contacto con el enterocito. De esta forma, los compuestos carcinógenos tienen menos probabilidad de poder desencadenar una carcinogénesis.

Los AGCC generados por la microbiota intestinal desempeñan un papel en la función barrera o protectora del epitelio intestinal. En este aspecto, la actividad fermentativa de las bacterias beneficiosas acidifican el medio inhibiendo el desarrollo y la colonización de patógenos y la producción de productos tóxicos derivados de su metabolismo (amonio, aminas...). El ácido butírico, además de las funciones ya descritas, también regula la apoptosis y la composición del mucus. De esta forma estabiliza la función de la barrera.

La acidificación del medio protona el amoniaco pasando a ser amonio, de forma que disminuirá su difusión a sangre y se favorecerá su excreción fecal y como consecuencia disminuirá la uremia y su concentración en sangre. Por eso se considera que los AGCC modifican el metabolismo del nitrógeno.

Por otro lado, los AGCC modifican el metabolismo de los lípidos y ácidos biliares. Ésto se relaciona con el cáncer de colon porque la acidificación del medio intestinal inhibe la transformación de las sales biliares primarias en secundarias, que se considera un factor de riesgo en el cáncer de colon (Fig 3).

En relación con el cáncer de colon, las poblaciones residentes del intestino tienen mucha influencia en su desarrollo o prevención, debido a que, según la fermentación que realicen, obtendremos compuestos beneficiosos para la salud como AGCC o compuestos perjudiciales como el amonio. En este aspecto también es importante la dieta del individuo, ya que si el individuo consume suficientes carbohidratos, reducirá la fermentación proteolítica (E. Escudero Álvarez *et al.*, 2006).

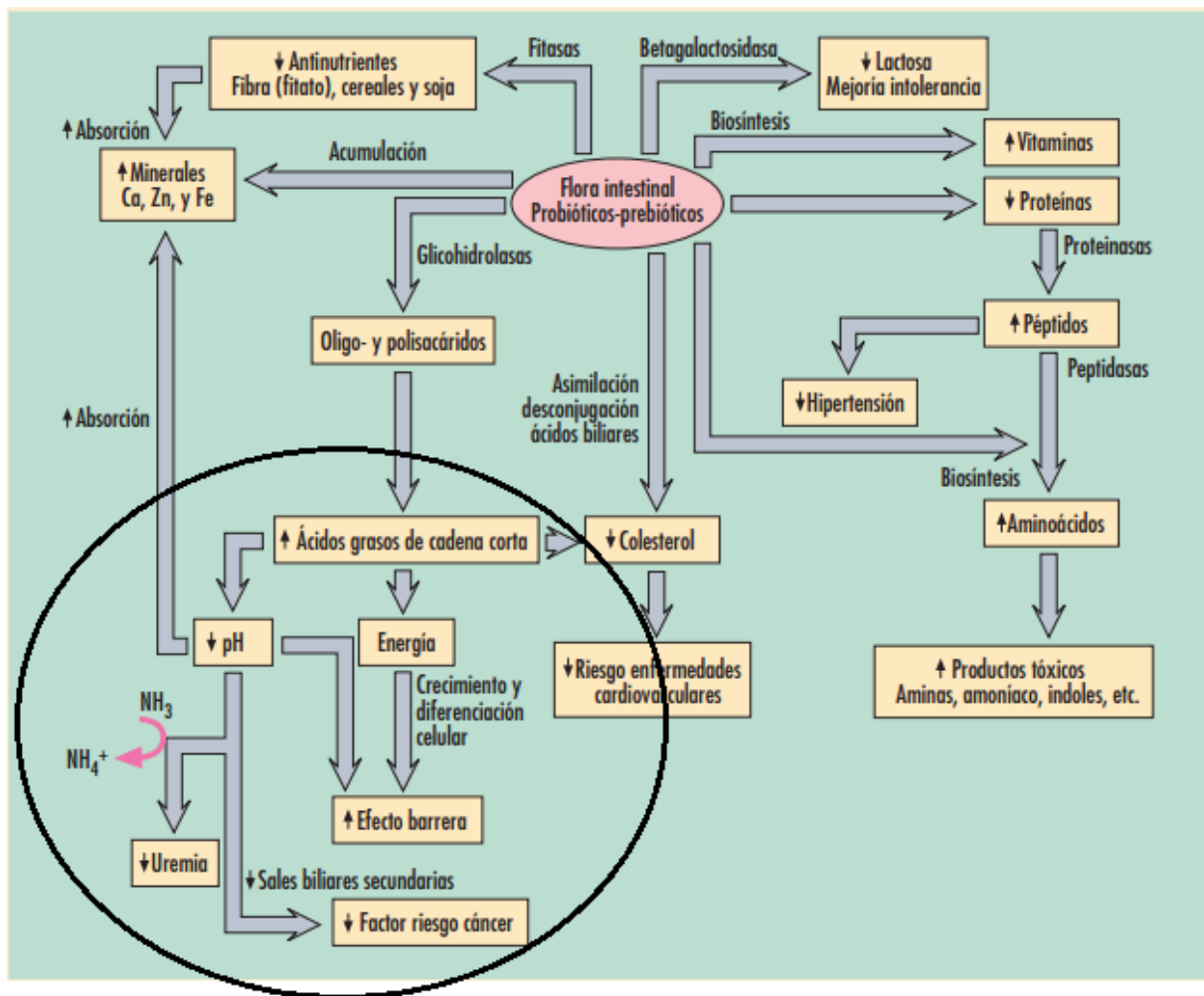


Figura 3. Esquema de las funciones que desempeñan los prebióticos y probióticos para reducir la prevalencia del cáncer de colon en el individuo. Acta Pediátrica Española. (Y. Sanz et al., 2004)

#### 4.3 La microbiota intestinal y el sistema inmunitario

Ya se ha comentado que la microbiota intestinal tiene una importante función en el sistema inmunitario del hospedador. Hoy en día, también se sabe, que la obesidad incluye un estado leve de inflamación crónica.

Según Y. Sanz, et al. la microbiota intestinal regula la inmunidad innata y adaptativa, por eso también influye en las respuestas locales y sistémicas y en la inflamación crónica asociada a la obesidad. Según este autor, se ha demostrado que el lipopolisacárido (LPS) de las bacterias gram negativas (Bacteroidetes) y las grasas saturadas de la dieta pueden activar el TLR4, lo que provocará la síntesis de citoquinas (TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ ) y quimiocinas proinflamatorias, las cuales pueden producir

insulinorresistencia y aumento de la adiposidad. A diferencia de las bacterias patógenas, las comensales, tiene una relación de mutualismo con el hospedador, haciéndole a éste producir citoquinas antiinflamatorias, como la IL-10. (Yueh-Ting Tsai *et al.*, 2014).

Según Vladimir Ruiz Álvarez *et al.*, las interacciones entre las bacterias, el epitelio, y los tejidos linfoides intestinales son múltiples y diversas, de modo que remodelan constantemente los mecanismos locales y sistémicos de la inmunidad adaptándolos al ambiente microbiano. El epitelio de la mucosa intestinal posee potentes mecanismos de defensa que le permiten mantener su integridad y la del organismo, además de poder seleccionar entre bacterias comensales y patógenas.

Además de poder regular que poblaciones pueden vivir o no en el intestino, otros componentes de la inmunidad como las IgA protegen la mucosa intestinal de la colonización o invasión de patógenos y al mismo tiempo permite que las bacterias comensales permanezcan en la luz intestinal.

Sin embargo, evidencias experimentales han encontrado que *Bacteroides* induce una mayor producción de IgA que *Lactobacillus*, siendo que muchos autores consideran a *Bacteroides* una bacteria potencialmente patógena y a *Lactobacillus* una bacteria comensal.

Las bacterias cubiertas por IgA dependiente de linfocitos T son expuestas al sistema inmune, y por tanto eliminadas, y aquellas cubiertas por IgA independientes de linfocitos T escapan de la “vigilancia” del sistema inmune y son mantenidas como comensales en la luz intestinal. Esto nos muestra que la respuesta de IgA a las bacterias comensales es mucho más independiente de los linfocitos T que las patógenas. (V. Ruiz Álvarez *et al.*, 2010).

En la revista de Nutrición Hospitalaria, en el apartado de inmunonutrición, encontramos varios artículos sobre probióticos y prebióticos que benefician al sistema inmune:

Según Jiménez-Valera M1 *et al.* *Lactobacillus plantarum* C4 inhibe la respuesta de citoquinas proinflamatorias, inducida por bacterias patógenas en macrófagos murinos, a través de un mecanismo independiente de la interleuquina 10. En estudios previos esta cepa ha demostrado la capacidad de inhibir la producción de citoquinas proinflamatorias. (Jiménez-Valera M *et al.*, 2013)

Otro artículo de Díez Municio M1, habla sobre la nueva síntesis enzimática y la caracterización estructural de dos oligosacáridos potencialmente bioactivos, la glucosil-lactosa y la lactulosacarosa. Ambos tienen un enlace  $\alpha$ -(2-1), que presenta una elevada resistencia a la digestión gastrointestinal

(Díez Munincio *et al.*, 2013).

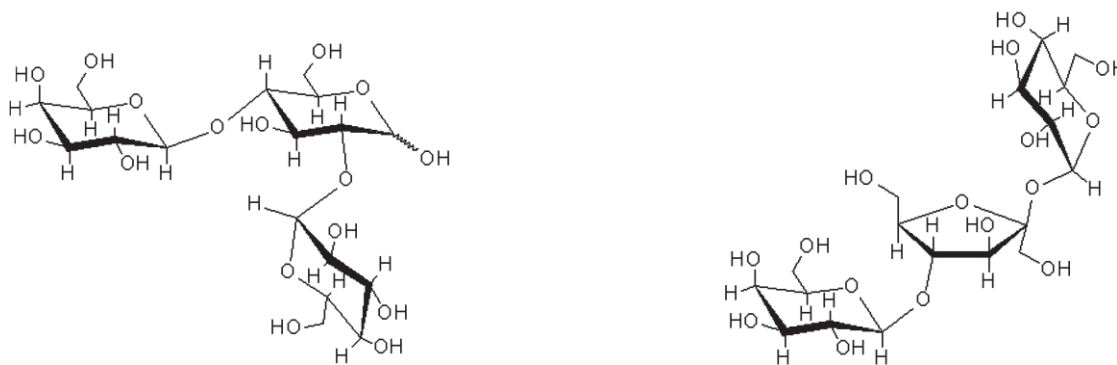


Figura 4. Estructura química de las moléculas de glucosil-lactosa (izquierda) y de lactulosacarosa (derecha). Nutr Hosp. (Díez Munincio *et al.*, 2013).

La glucosil-lactosa, es un trisacárido derivado del galactosilado de la kojibiosa, disacárido que presenta un gran potencial prebiótico. Y la lactulosacarosa, al tener lactulosa en su composición tendrá propiedades como la estimulación selectiva de las bacterias beneficiosas del intestino grueso y la regulación del tiempo de tránsito intestinal, diferenciándose de la lactulosa en que tiene mayor peso molecular y podrá ser fermentada en las zonas más distales del colon, zona de mayor incidencia de patologías digestivas y oncológicas (fig 4).

Un estudio comparativo de Rodríguez-Nogales A1 *et al.* sobre los efectos inmunomoduladores *in vitro* de los probióticos: *Lactobacillus fermentum* CECT5716 y *Enterococcus faecalis* UGRA10, obtuvo como resultados que ambas cepas, vivas o muertas, inhibían la estimulación de la producción de IL-8 y del óxido nítrico, regulando de esta forma la respuesta inmune (R. Nogales *et al.*, 2013).

#### **4.4 Probióticos y prebióticos y su función en la microbiota intestinal y en la salud del hospedador**

Los probióticos consisten en una o más especies de bacterias vivas, como los lactobacilos o las bifidobacterias, y no sólo afectan a la flora intestinal, también afectan a otros órganos modulando la inmunidad y produciendo metabolitos bioactivos (Vrese y Schrezenmeir 2008; Delzenne *et al.* 2011; Gerritsen *et al.* 2011). Estudios recientes han proporcionado evidencia sobre los efectos anti-obesidad de los probióticos, se pueden observar algunos en la tabla sobre los efectos de distintos LAB sobre la microbiota intestinal y sus efectos anti-obesidad.



A continuación, se muestra un esquema sobre los efectos que producen las bacterias ácido lácticas (LAB) sobre la microbiota intestinal y a su vez, como éstos afectan al organismo.

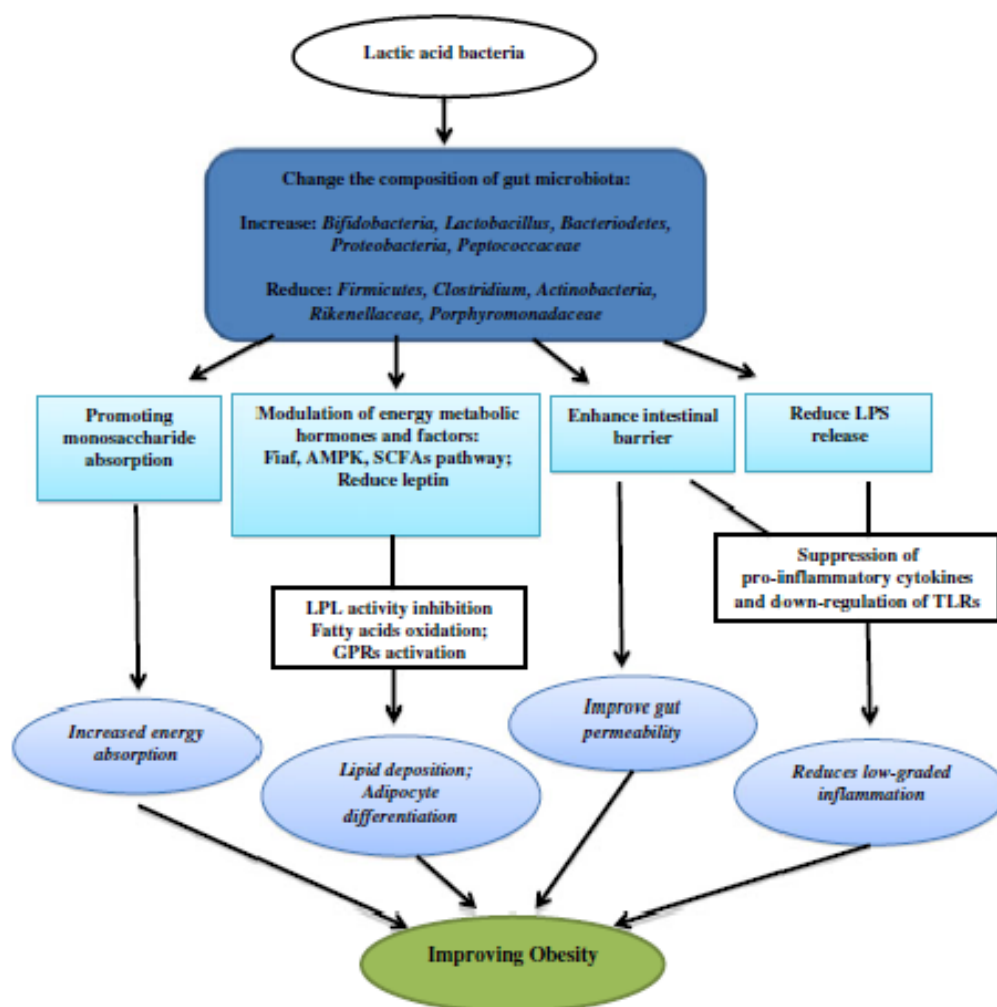


Figura 5. Las LAB provocan efectos anti-obesidad a través de cambios en la microbiota intestinal, encargada de modular la energía del metabolismo del hospedador. Appl Microbiol Biotechnol. (Y. Tsai *et al.*, 2014).

La presencia de las LAB aumenta las poblaciones de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* y *Peptococcaceae*, y reduce las poblaciones de *Firmicutes*, *Clostridium*, *Actinobacteria*, *Rikenellaceae* y *Porphyromonadaceae*. (Fig 5).

Estos cambios en la flora bacteriana promueve la absorción de monosacáridos aumentando la absorción de energía, modulan las hormonas y factores implicados en el metabolismo como el factor Fiaf, AMPK y los AGCC entre otros provocando la deposición de lípidos y la diferenciación de



adipocitos. Protegen la barrera intestinal optimizando la permeabilidad del intestino y reducen la liberación de LPS disminuyendo la inflamación leve característica de la obesidad. Todo esto reducirá la obesidad y sus efectos. (Y. Tsai *et al.*, 2014).

En la siguiente tabla se muestra los efectos reguladores de las LAB en diferentes estudios:

Lactic acid bacteria	Effects to gut microbiota	Effects of metabolism and inflammation	Improving obesity	References
L. curvatus HY7601, plantarum KY1032	Relative abundance of endogenous B. pseudolongum was higher	Pro-inflammatory genes down-regulated in adipose tissue, fatty acid oxidation-related genes up-regulated in liver	Reduced body weight gain and fat accumulation as well as lowered plasma insulin, leptin, total- and liver toxicity biomarkers	Park et al. 2013
L. paracasei subsp. paracasei NTU 101	Bifidobacteria and lactobacilli increased, C. perfringens decreased after feeding for 6 or 9 weeks	Inhibited adipocyte differentiation, up-regulated lipolysis, and decreased free acid accumulation; promoted serum leptin levels; down-regulate the expression of TLRs, proinflammatory cytokines, and chemokines	Diminish adipocytes and increase adipocytes; decrease feed body weight, and body fat pad	Tsai et al. 2008, Lee et al. 2013
L. salivarius UCC118	Increase in the Bacteroidetes and the Proteobacteria and a decrease in Atinobacteria, with higher of Peptococcaceae and lower of Rikenellaceae and	Lower fasting blood glucose, plasma TNF $\alpha$ , and triglyceride levels	Reduction in weight gain by the end of the intervention period	Murphy et al. Clarke et al.
VSL#3 (a multistrain composed of S. thermophilus and species of and bifidobacteria)		Modulate the gut microbiota–SCFA– pathway which stimulates the release of anti-oxidative and anti-inflammatory and expressions were reduced	Reduced food intake and improved glucose tolerance	Yadav et al. 2013; Esposito et al.
L. gasseri BNR17		Elevated expression of fatty acid oxidation-related genes and reduced levels of leptin, elevated GLUT4 and reduced insulin levels	Reduced the body weight and white adipose tissue weight	Kang et al. 2013
L. plantarum (LP14)		Decrease the serum total cholesterol and	Decrease the mean adipocyte size	Takemura et al.
B. breve B-3		Up-regulation of genes related to fat gut and epididymal fat tissue	Suppression of accumulation	Kondo et al. 2010

Tabla 2. Estudios que demuestran los efectos reguladores de las LAB y su función contra la obesidad. Appl Microbiol Biotechnol. (Y. Tsai et al., 2014).

En la revista “Nutrición Hospitalaria”, mencionan numerosos estudios en los que los probióticos y los prebióticos eran los más estudiados. Estos son algunos ejemplos:

En un estudio de Rodríguez-Colinas *et al*, se evaluó *in vitro* la actividad prebiótica de galactooligosacáridos (GOS) puros comparados con una mezcla comercial de GOS. Los resultados obtenidos fueron que según la proporción de GOS, aumentaban el número de *Bifidobacterias* y *Lactobacilos*, demostrando su clara actividad prebiótica (Rodríguez-Colinas *et al.*, 2013)

Según Bäuerl *et al*, la proteinasa de la pared celular de *Lactobacilos* es un factor de supervivencia con actividad antiinflamatoria. Dicha enzima hidroliza citoquinas proinflamatorias, por lo que mejora sus posibilidades de supervivencia evitando la síntesis de proteínas con actividad antibacteriana y además ejercen efecto antiinflamatorio en el huésped (Bäuerl *et al.*, 2013)

Los FOS, GOS, inulina y lactulosa son prebióticos con una elevada evidencia científica, un prebiótico se define como ingrediente no digerible de la dieta que promueve el crecimiento de las bacterias de la flora intestinal beneficiosas para el hospedador.

En una revisión de P. Van den Abbeele *et al*. Se mencionan dos conceptos importantes en este campo:

La **biodiversidad microbiana**, es crucial para el ecosistema del intestino, ya que una disminución de ésta se ha correlacionado con enfermedades como la infección de *Cl. difficile* y la Enfermedad de Crohn entre otras. Las dietas con alto contenido en fibra apoyan la diversidad microbiana, puesto que estimula la interacción bacteriana.

Un microbioma bien estructurado se caracteriza por un metabolismo de “meandros”, la liberación lenta de energía es característica de las dietas ricas en fibra que protegen contra la inflamación y las enfermedades del colon no infecciosas.

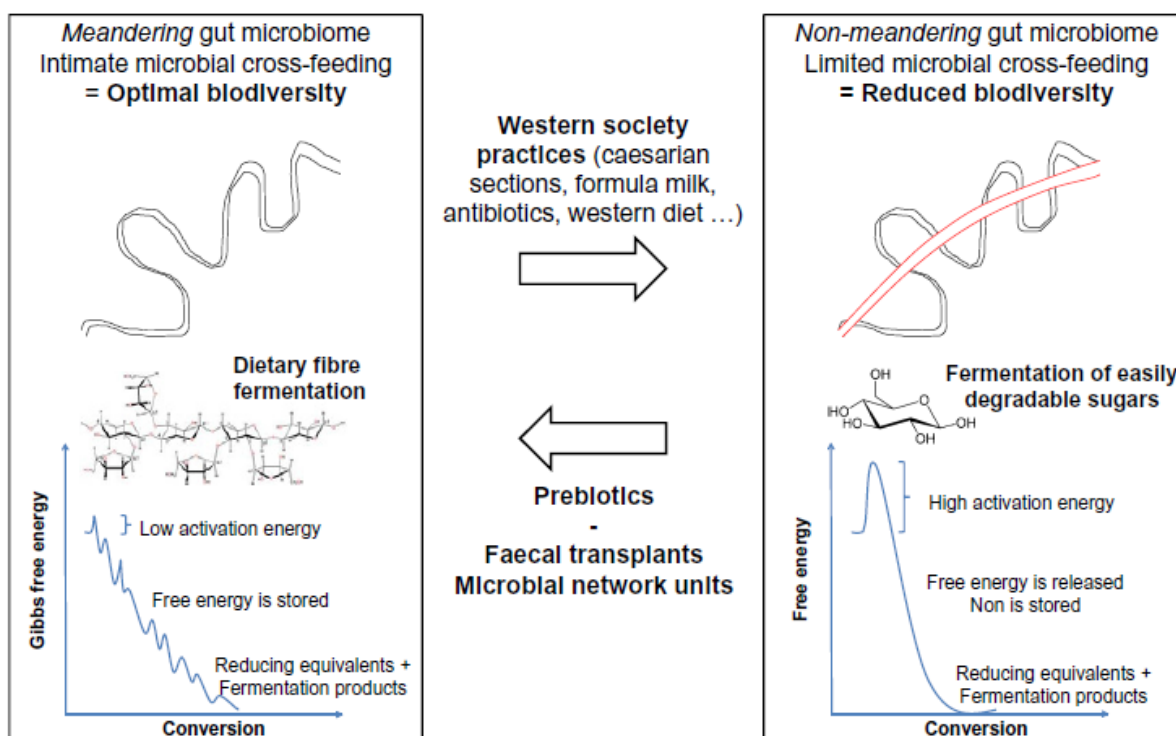


Figura 6. Comparación de la liberación gradual de energía de los carbohidratos por la acción de las bacterias en el intestino con un río con meandros en el que la energía potencial del agua es rebajada gradualmente. Microbial Biotechnology. (P. Van den Abbeele *et al.*, 2013).

Tal ambiente crea nichos funcionales en los que la diversidad microbiana será alta, esto es posible con la fermentación de la fibra dietética. Sin embargo, con las prácticas de la sociedad occidental (cesáreas, leches de fórmula, antibióticos, dieta...), el metabolismo de “meandros” no es posible, y la diversidad microbiana se ve reducida.

Esta situación se puede modificar mediante el consumo de prebióticos o por un trasplante de fecal, volviendo a tener una diversidad microbiana óptima.

El otro concepto mencionado en el artículo de P. Van den Abbeele *et al.* es “**Microorganismos Eficaces**” (EM), son cultivos mixtos de microorganismos fermentativos beneficiosos naturales que se pueden aplicar para aumentar la diversidad microbiana necesaria para la vida. Son un cultivo mixto de bacterias fotosintéticas, LAB y levaduras. Actualmente se están realizando ensayos en los que se añaden EM al agua de bebida como a la agricultura y a suplementos para el consumo humano (P. Van den Abbeele *et al.*, 2013).

## **CONCLUSIÓN**

La microbiota intestinal es un componente del individuo que muchos autores ya consideran un órgano del cuerpo, dadas sus funciones metabólicas e inmunológicas.

Respecto a las funciones metabólicas de la microbiota intestinal, distintos autores difieren respecto a las funciones beneficiosas o no de los AGCC, debido a que algunos estudios afirman que son un componente que contribuye a la obesidad y otros autores afirman que sus funciones y propiedades son indispensables y que además contribuyen a la regulación del apetito.

Los AGCC procedentes de la acción del metabolismo de la microbiota intestinal, aportan calorías al organismo y desempeñan un papel importante en el metabolismo del hospedador.

En los estudios referentes a las poblaciones de bacterias en individuos obesos y delgados, ya observaron ese aumento de *Firmicutes* y disminución de *Bacteroidetes* en los estudios más antiguos, observación que se mantiene en la actualidad. Sin embargo, los autores difieren en la función que éstos desempeñan.

Respecto al cáncer de colon, los autores coinciden en que las bacterias del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, son beneficiosas y previenen su aparición.

Respecto al campo de la inmunidad, los autores coinciden en que la microbiota intestinal puede regular la inmunidad innata y adquirida. Las bacterias patógenas desencadenan procesos inflamatorios y las comensales antiinflamatorios.

En cuanto a los probióticos, las LAB y las bifidobacterias han sido las más estudiadas, y todos los autores coincidían en sus efectos beneficiosos tanto para el metabolismo y el sistema inmune como para la prevención de la obesidad.

Existen controversias en algunos aspectos en cuanto a la composición de la microbiota intestinal y sus efectos asociados, debido probablemente a no poder estudiar individualmente las especies que la componen.

Es difícil establecer una relación unilateral entre la microbiota intestinal y las patologías asociadas debido a que existe una clara interrelación entre todas ellas.

## **BIBLIOGRAFÍA**

Bäuerl C1, Coll Marqués JM1, Monedero V1, Zúñiga M1, Hörmannspurger G2, Haller D2 y Pérez Martínez G1\*. La proteinasa de pared celular de *Lactobacilos* es un factor de supervivencia con actividad antiinflamatoria. *Nutr Hosp* 2013; 8 (1): 15.

Díez-Municio M, Herrero M, Jimeno ML, Montilla A, Corzo N, Olano A, Moreno FJ. Nueva síntesis enzimática y caracterización estructural de dos oligosacáridos potencialmente bioactivos. *Nutr Hosp* 2013; 28 (1): 24-25.

E. Escudero Álvarez y P. González Sánchez. La Fibra Dietética. *Nutr. Hosp* 2006; 21 (2): 61-72.

Edgar Acosta García. Obesidad, tejido adiposo y resistencia a la insulina. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2012; 46 (2): 183-94.

Fredrik Backhed, Hao Ding, Ting Wang, Lora V. Hooper, Gou Young Koh, Andras Nagy, Clay F. Semenkovich, and Jeffrey I. Gordon. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *PNAS* 2004; 101: 15718–15723.

Gaspar Ros Berruezo, Carmen Martínez García y José Antonio Valencia Arques. Biodisponibilidad de los ácidos grasos de cadena corta: mecanismos de absorción. *ANALES* 2011; 4 (1): 125-134.

*Jiménez-Valera M, Moreno E, Ruiz-López, Bergillo-Meca, Moreno-Montoro, Lasserrot, Ruiz-Bravo. Lactobacillus plantarum* C4 inhibe la respuesta de citoquinas proinflamatorias inducida por bacterias patógenas en macrófagos murinos por un mecanismo independiente de la interleuquina 10. *Nutr Hosp* 2013; 28 (1): 23.

Helena Tlaskalová-Hogenová, Renata Štěpánková, Hana Koza'ková, Toma's Hudcovic, Luca Vannucci, Ludmila Tuc'ková, Pavel Rossmannl, Toma's Hrnč'ř, Miloslav Kverka, Zuzana Za'kostelská, Klára Klimes'ová, Jaroslava Pr'ibylová, Jir'ina Ba'rtová, Daniel Sanchez, Petra Fundová, Dana Borovská, Dagmar Š'ruťková, Zdeněk Zídek, Martin Schwarzerl, Pavel Drastich5 and David P Funda. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases. *Cellular & Molecular Immunology* 2011; 8: 110–120.

J. M. Rodríguez, O. J. Sobrino, A. Marcos, M. C. Collado, G. Pérez-Martínez, M. C. Martínez-Cuesta, C. Peláez y T. Requena. ¿Existe una relación entre la microbiota intestinal, el consumo de probióticos y la modulación del peso corporal?. *Nutr Hosp* 2013; 8 (1): 1-12.

María Magdalena Farías N., Catalina Silva B., Jaime Rozowski N.. Microbiota intestinal: rol en obesidad. *Rev Chil Nutr* 2011; 38 (2): 228-233.

Pamela Morales, Jerusa Bringnardello y Martín Gotteland. La microbiota intestinal: Un nuevo actor en el desarrollo de la obesidad. *Rev Med Chile* 2010; 138: 1020-1027.

Peter J. Turnbaugh and Jeffrey I. Gordon. The core gut microbiome, energy balance and obesity. *J. Physiol* 2009; 587.17: 4153-4158.

Pieter Van den Abbeele, Willy Verstraete, Sahar El Aidy, Annelies Geirnaert and Tom Van de Wiele. Prebiotics, faecal transplants and microbial network units to stimulate biodiversity of the human gut microbiome. *Microbial biotechnology* 2013; 6(4), 335–340.

P. Kocelak, A. Zak-Golab, B. Zahorska-Markiewicz, M. Aptekorz, M. Zientara, G. Martirosian, J. Chudek, M. Olszanecka-Glinianowicz. Resting energy expenditure and gut microbiota in obese and normal weight subjects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 2816-2821.

Rodríguez-Colinas B, Kolida S, Baran M, Ballesteros AO, Rastall RA, Plou FJ. Evaluación in vitro de la actividad prebiótica de galactooligosacáridos (GOS) puros comparados con una mezcla comercial de GOS. *Nutr Hosp* 2013; 8 (1): 14.

S. G. Sáyago-Ayerdi, M. P. Vaquero, A. Schultz-Moreira, S. Bastida y F. J. Sánchez-Muniz. Utilidad y controversias del consumo de ácidos grasos de cadena media sobre el metabolismo lipoproteico y obesidad. *Nutr Hosp* 2008; 23: 191-202.

Sridevi Devaraj, Peera Hemarajata, and James Versalovic. The Human Gut Microbiome and Body Metabolism: Implications for Obesity and Diabetes. *Clin Chem*. 2013; 59(4): 617–628.

Tulika Arora and Rajkumar Sharma. Fermentation potential of the gut microbiome: implications for energy homeostasis and weight management. *Nutrition Reviews®* 2011; 69(2):99–106.

Vanessa K. Ridaura, Jeremiah J. Faith, Federico E. Rey, Jiye Cheng, Alexis E. Duncan, Andrew L. Kau, Nicholas W. Griffin, Vincent Lombard, Bernard Henrissat, James R. Bain, Michael J. Muehlbauer, Olga Ilkayeva, Clay F. Semenkovich, Katsuhiko Funai, David K. Hayashi, Barbara J. Lyle, Margaret C. Martini, Luke K. Ursell, Jose C. Clemente, William Van Treuren, William A. Walters, Rob Knight, Christopher B. Newgard, Andrew C. Heath, Jeffrey I. Gordon. Gut Microbiota from Twins Discordant for Obesity Modulate Metabolism in Mice. *Science* 2013; 341: 1069-1070.

Vladimir Ruiz Álvarez; Yamila Puig Peña; Mireida Rodríguez Acosta. Microbiota intestinal, sistema inmune y obesidad. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* 2010; 29(3): 364-397.

Y. Sanz, A. Santacruz, J. Dalmau. Influencia de la microbiota intestinal en la obesidad y las alteraciones del metabolismo. *Acta Pediatr Esp.* 2009; 67(9): 437-442.

Y. Sanz, M.C. Collado, M. Haros, J. Dalmau. Funciones metabólico-nutritivas de la microbiota intestinal y su modulación a través de la dieta: probióticos y prebióticos. *Acta Pediatr Esp* 2004; 62: 520-526.

Yueh-Ting Tsai & Po-Ching Cheng & Tzu-Ming Pan. Anti-obesity effects of gut microbiota are associated with lactic acid bacteria. *Appl Microbiol Biotechnol* 2014; 98:1–10.