




UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: María Mercedes Clemente Postigo

 <https://orcid.org/0000-0002-4146-6662>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



TÍTULO: METABOLIC ENDOTOXEMIA IN OBESITY. INFLUENCE OF DIETARY INTERVENTION AND BARIATRIC SURGERY.

AUTORA: M^a Mercedes Clemente Postigo

RESUMEN:

Antecedentes. Aunque la obesidad aparece frecuentemente asociada al desarrollo de enfermedades metabólicas, también existen sujetos obesos sin alteraciones metabólicas. La inflamación de bajo grado se ha propuesto como uno de los responsables del desarrollo de dichas enfermedades así como un tejido adiposo (TA) disfuncional con una capacidad de almacenamiento energético limitada. Los lipopolisacáridos (LPS) procedentes de bacterias Gram negativas de la microbiota intestinal se han postulado como uno de los desencadenantes de dicha inflamación. Comidas ricas en grasa favorecen la translocación de los LPS desde el lumen intestinal hacia la circulación en individuos delgados sanos, probablemente debido a que los LPS se asocian a las partículas de quilomicrones. Las concentraciones elevadas de LPS circulantes en ausencia de infección, que se relacionan con los desórdenes metabólicos y son dependientes de la composición de la dieta, es lo que se conoce como endotoxemia metabólica. En modelos animales la endotoxemia metabólica se asocia a una menor expresión de genes lipogénicos y adipogénicos en TA. Sin embargo, aun no se ha comprobado si estos fenómenos ocurren en pacientes obesos. Por otro lado, intervenciones que mejoran el estado metabólico como el consumo de vino tinto (el cual tiene además un efecto prebiótico), o la cirugía bariátrica (que consigue una mejora metabólica a corto plazo independiente a la pérdida de peso), podrían deber su efecto, al menos en parte, a una modificación en los niveles de LPS.

Objetivos y resultados. En primer lugar nos propusimos estudiar si las comidas ricas en grasa favorecen la translocación de LPS en pacientes obesos. Para ello se analizaron los niveles de LPS antes y a las 3 horas de la ingesta de una comida exclusivamente grasa, observando que los niveles de LPS sólo aumentaban significativamente en aquellos pacientes que presentaban un alto incremento postprandial de triglicéridos, y que este aumento ocurría tanto en suero como en la fracción de quilomicrones estando estrechamente asociado a los niveles de triglicéridos. Sin embargo, no vimos relación entre los niveles de LPS y el grado de resistencia a la insulina. En segundo lugar, quisimos analizar si la endotoxemia metabólica podría afectar la función del TA en obesidad humana. Para ello se tomaron muestras de sangre en ayunas y de TA tanto visceral como subcutáneo durante la cirugía bariátrica de pacientes obesos. De esta forma, se comprobó que los pacientes con mayores niveles de LPS presentaban una menor

expresión génica de factores lipogénicos y relacionados con la función del TA, así como una mayor inflamación. Esta relación fue confirmada por estudios *in vitro* llevados a cabo en explantes de TA y adipocitos diferenciados estimulados con LPS.

Asimismo, analizamos el efecto del consumo moderado de vino tinto sobre la endotoxemia metabólica en voluntarios de mediana edad que se sometieron a tres intervenciones consistentes en consumo moderado de vino tinto, vino tinto desalcoholizado (para comprobar el efecto del vino tinto sin la fracción alcohólica) y la ginebra (para comprobar el efecto del alcohol sin la fracción polifenólica del vino tinto) durante 20 días. Así, se demostró que el consumo de vino tinto llevó a una disminución de la endotoxemia relacionada con el aumento de los grupos *Bifidobacterium* y *Prevotella* en la microbiota intestinal (cuya presencia se asocia a estados saludables). También estudiamos si acompañando una comida rica en grasa con estos tres tipos de bebidas se alteraba la respuesta postprandial de LPS, pero no se encontraron efectos significativos en dicha respuesta. Esto apoyaría la hipótesis de que la modulación de la endotoxemia metabólica por parte del vino tinto es debida a su efecto prebiótico.

Por último quisimos analizar si la mejora metabólica temprana tras dos técnicas diferentes de cirugía bariátrica (derivación biliopancreática-DBP- y gastrectomía vertical-GV) podría estar relacionada con modificaciones en los niveles de LPS en los pacientes obesos mórbidos. Se analizaron los niveles de LPS y de la proteína de unión a LPS (LBP) antes de la cirugía y a los 15 y 90 días tras la misma. Sólo la GV en pacientes prediabéticos/diabéticos llevó a una disminución significativa de los niveles de LPS a los 90 días tras cirugía, pero dichos cambios no estuvieron relacionados con la mejora metabólica temprana. Sin embargo, sí se observó un efecto de la cirugía bariátrica sobre los niveles de LBP que fue paralelo a los cambios en las variables hepáticas e inflamatorias ocurridos tras la cirugía, y que además se relacionaron con los cambios en el índice de masa corporal.

Conclusiones. En este estudio vimos por primera vez que en pacientes obesos las comidas ricas en grasa favorecen la translocación de LPS hacia la circulación, estando estrechamente asociada al metabolismo de los triglicéridos. Asimismo, dicha endotoxemia metabólica podría alterar la función del TA promoviendo una mayor inflamación y afectando a su capacidad de expansión en obesidad humana. Además, comprobamos que una intervención dietética con vino tinto mejora la endotoxemia metabólica probablemente debido a su efecto prebiótico. También vimos que los cambios de los niveles de LPS tras cirugía bariátrica a corto plazo, dependen tanto del tipo de cirugía empleado así como del estado glucémico previo del paciente.