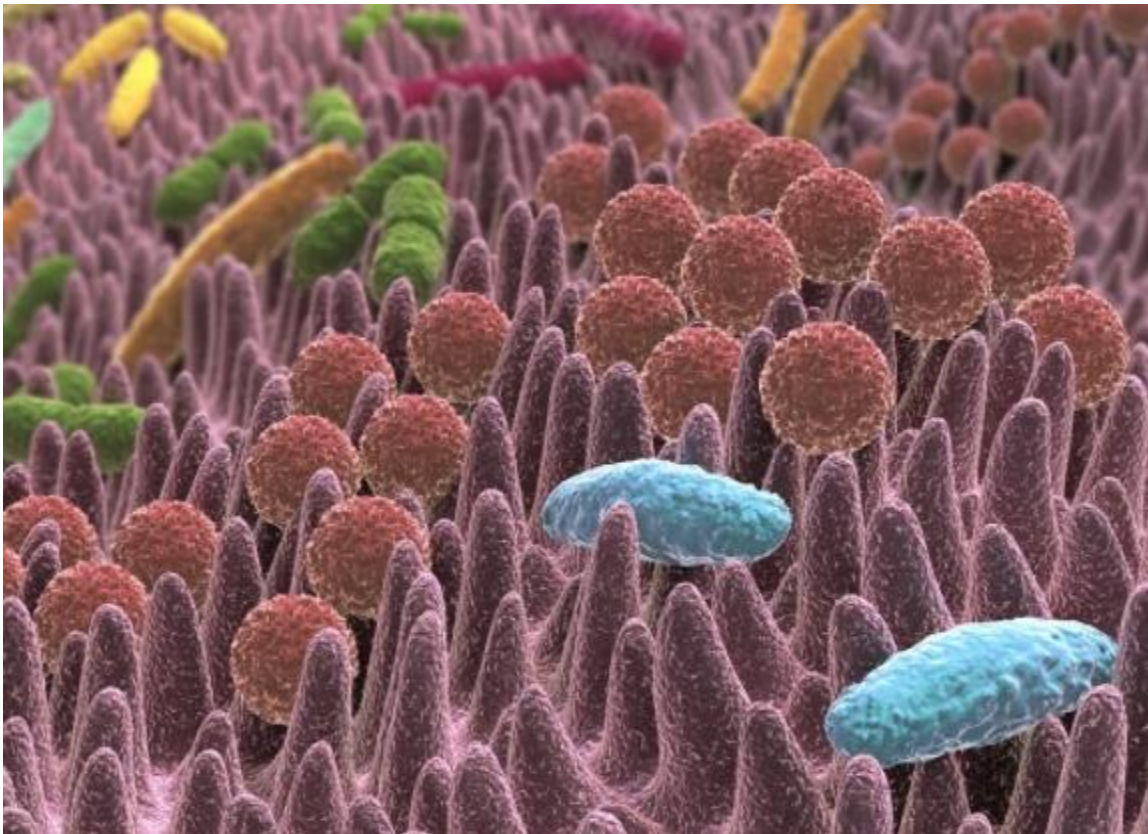




UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE FARMACIA



# MICROBIOTA INTESTINAL Y OBESIDAD



RAQUEL CASTILLEJO GARCIA



**UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE FARMACIA**



**TRABAJO FIN DE GRADO**

**GRADO EN FARMACIA**

# **MICROBIOTA INTESTINAL Y OBESIDAD**

**RAQUEL CASTILLEJO GARCÍA**

**Sevilla, 3 de julio 2017**

**Departamento de Fisiología**

**Tutora: María Luisa Calonge Castrillo**

**Revisión bibliográfica**

## **Resumen**

La obesidad es una enfermedad que está alcanzando niveles alarmantes en la sociedad actual. Ante esta patología que ya es conocida como la pandemia del siglo XXI surge la necesidad de la búsqueda de nuevas estrategias que frenen su avance. Uno de los nuevos factores que se encuentran relacionados en gran medida con la obesidad es la microbiota intestinal. Cambios perjudiciales en la composición de la microbiota intestinal favorecen la aparición de obesidad y otras patologías. Numerosos investigadores han demostrado que las alteraciones dietéticas producen cambios en la microbiota intestinal y que la composición de la misma es diferente entre individuos delgados y obesos. El microbioma de un individuo obeso extrae una mayor cantidad de energía de la dieta que el de uno delgado. Además, la microbiota intestinal es capaz de controlar las señales de saciedad del organismo, modificar el metabolismo, así como, de colaborar en el desarrollo del sistema inmune favoreciendo la homeostasis. Como consecuencia de ello, la posibilidad de modificar la composición de la misma adquiere una gran importancia. El consumo de probióticos y prebióticos es actualmente el método más utilizado. Ambos consiguen estimular el crecimiento en el intestino de microorganismos que resultan beneficiosos para la salud. Otra terapia más novedosa e innovadora en la que se ha estado investigando es el trasplante de materia fecal. Esta técnica consiste en la administración de una solución de materia fecal de una persona sana en el intestino de un individuo enfermo. Aunque su uso es casi exclusivo para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa producida por *Clostridium difficile*, recientes estudios muestran resultados beneficiosos y defienden que el trasplante de materia fecal puede ser una nueva estrategia para combatir la obesidad.

**Palabras claves:** obesidad, microbiota intestinal, Firmicutes, Bacteroidetes, trasplante de materia fecal.

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	5
1.1 Obesidad.....	5
1.2 Microbiota intestinal.....	8
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	11
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	12
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	13
4.1 Microbiota intestinal en ratones y en humanos obesos.....	13
4.2 Influencia de la dieta en la composición de la microbiota intestinal.....	15
4.3 Influencia de la microbiota intestinal en la obesidad.....	17
4.3.1 Alteración de las señales de la saciedad.....	19
4.3.2 Relación con los ácidos biliares.....	21
4.3.3 Regulación del sistema inmunitario.....	22
4.4 Probióticos y prebióticos en el control de la obesidad.....	24
4.5 Trasplante de materia fecal.....	26
<b>5. CONCLUSIONES</b> .....	29
<b>6. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	30

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 Obesidad

La obesidad se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Para conocer si una persona presenta obesidad y en qué grado de la misma se encuentra se utiliza el índice de masa corporal (IMC) que se obtiene de la división del peso del individuo en kilos por el cuadrado de su talla en metros ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). En la Tabla 1 podemos observar distintas clasificaciones del estado nutricional según el IMC y el riesgo que puede conllevar para la salud. Una persona es obesa cuando su IMC es igual o superior a 30 (OMS, 2017).

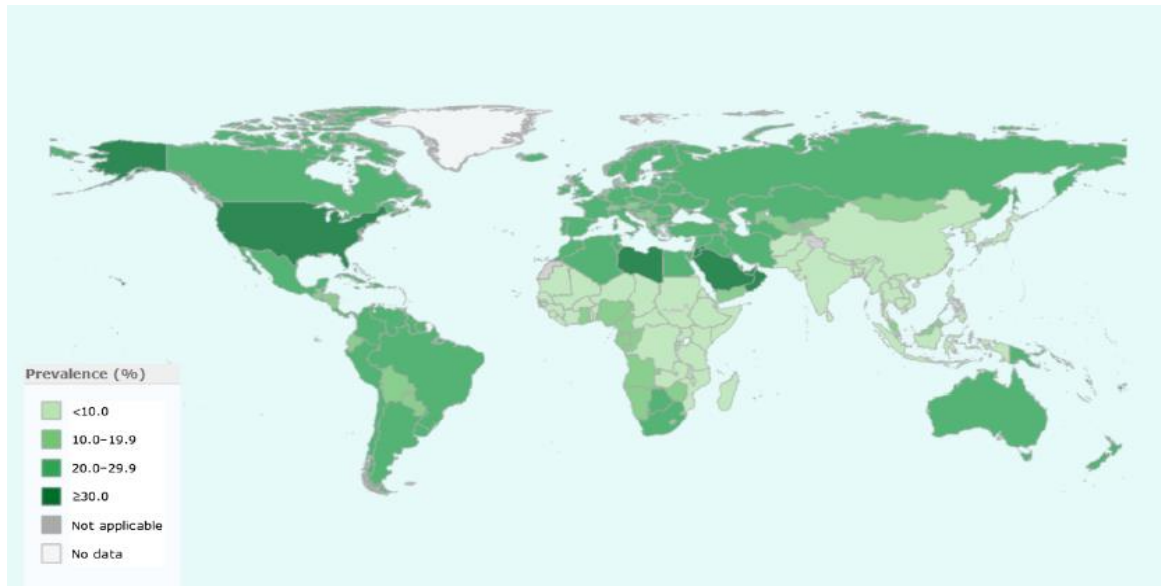
Clasificación	IMC ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ )	Riesgo
Normal	18.5 - 24.9	Promedio
Sobrepeso	25 - 29.9	Aumentado
Obesidad grado I	30 - 34.9	Moderado
Obesidad grado II	35 - 39.9	Severo
Obesidad grado III	Más de 40	Muy Severo

**Tabla 1.** Clasificación del estado nutricional según el índice de masa corporal (IMC) (OMS, 2017).

La obesidad se considera la pandemia del siglo XXI como consecuencia de los niveles desorbitados que la misma alcanza en la población. Su presencia no solo compromete el bienestar de la persona, sino que además, supone un excesivo gasto económico para la sociedad, ya que este trastorno metabólico también es precursor de otras patologías de carácter grave que requieren tratamientos prolongados como son las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus y algunos tipos de cáncer (Dahiya y cols., 2017).

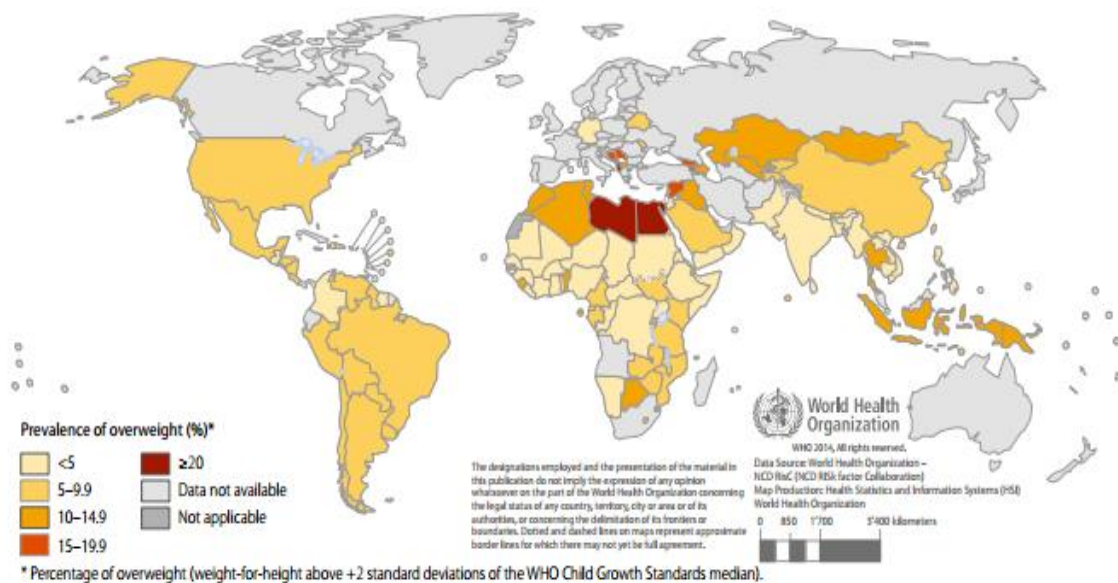
Es una patología que se ha incrementado en todo el mundo con el paso de los años, llegando incluso a doblar su prevalencia en los últimos 30 años. En 2014, el 11% de los hombres y el 15% de las mujeres eran obesos lo que se traduce en que más de medio billón de personas presentaba obesidad. Como se puede apreciar en la Figura 1, América del Norte y del Sur corresponden a las zonas con mayor grado de obesidad alcanzándose un porcentaje del 27%, mientras que, el Sureste de Asia es la zona con menor índice de

obesidad con un 5%. En la mayoría de las regiones la proporción de mujeres obesas supera a la de los hombres (OMS, 2014).



**Figura 1.** Prevalencia de obesidad expresada en porcentaje en hombres y mujeres con edad igual o superior a 18 años (OMS, 2014).

El caso de los niños no es una excepción y su prevalencia también ha ido incrementándose especialmente en las regiones de África y Asia como podemos observar en la Figura 2. El porcentaje de niños menores de 5 años que presentaban obesidad pasó del 11% al 19% en África y del 3% al 7% en Asia entre el año 2000 al 2013 (OMS, 2014).



**Figura 2.** Prevalencia de obesidad expresada en porcentaje en niños menores de 5 años (OMS, 2014).

Esta patología surge por un desequilibrio energético crónico en el que intervienen factores ambientales, sociales y genéticos. Existen más de 150 variantes genéticas que se encuentran relacionadas con la composición corporal del organismo, pero el impacto individual de cada una de ellas es pequeño, lo que demuestra que los factores genéticos por sí solos no pueden ser los responsables de esta pandemia. La dieta y la actividad física son dos de los factores ambientales con mayor protagonismo. En los países industrializados el ritmo de vida acelerado y la escasez de tiempo han conllevado al abandono de las dietas saludables. Las legumbres, frutas y verduras se sustituyen por comidas rápidas precocinadas de alto contenido calórico. A su vez, el desarrollo de las tecnologías del transporte y entretenimiento solo potencian la gravedad de la situación generando estilos de vidas muy sedentarios (Romieu y cols., 2017).

Según como se encuentre distribuida la grasa se conocen dos tipos de obesidad: I) obesidad de la parte superior del cuerpo, obesidad central o masculina, dentro de la cual podemos distinguir entre obesidad intra-abdominal (presencia de tejido adiposo en vísceras) o subcutánea, y II) obesidad de la parte inferior del cuerpo, obesidad periférica o femenina. El tipo de obesidad se puede determinar al dividir la circunferencia de la cintura por la de la cadera de tal manera que, cuando la relación cintura-cadera es mayor de 1 en el hombre y mayor de 0,8 en la mujer se trata de obesidad central y cuando los valores son inferiores hablamos de obesidad periférica (Pleuss, 2007).

En los hombres suele predominar la grasa intra-abdominal y con la edad se produce un aumento de la misma frente a la grasa subcutánea, mientras que en las mujeres, la grasa que predomina es la subcutánea, pero tras la menopausia, adquiere una distribución más intra-abdominal del tejido adiposo. La obesidad central conduce a un aumento de riesgo de padecer hipertensión, resistencia a la insulina, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y muerte (Pleuss, 2007). Por su parte, la obesidad periférica se encuentra relacionada con la aparición de varices en las piernas y problemas mecánicos, pero no con un mayor riesgo en cardiopatías (Goran, 2000).

Parte de las alteraciones metabólicas que sufren los individuos obesos se deben a los elevados niveles de citocinas y adipocinas proinflamatorias que presentan. La obesidad es un estado de inflamación crónica leve en el que los componentes inmunológicos, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la interleucina (IL) 6, la IL-1 $\beta$ , la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP1) y la leptina, suelen estar elevados en la sangre

periférica, mientras que los componentes de carácter antiinflamatorio como la adiponectina, que además mejora la sensibilidad a la insulina, se encuentran reducidos (Tilg y Moschen, 2006).

Los tratamientos tradicionales basados en las dietas hipocalóricas y en la realización de actividad física han tenido cierto éxito en el control de la obesidad, pero siempre con un carácter limitado y temporal. Es por ello que surge la necesidad de conocer nuevos factores implicados, como es el caso de la microbiota intestinal, con el fin de poner en práctica otras medidas que puedan dar resultados más eficientes (Sanz y cols., 2009).

## **1.2 Microbiota intestinal**

La microbiota intestinal se considera un nuevo factor implicado en la obesidad por su influencia en el metabolismo. 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 (Reid y cols., 2003). Las alteraciones en su composición se han relacionado con un aumento del peso corporal y con una mayor prevalencia a desarrollar una resistencia a la insulina y, con ello, diabetes mellitus (Sanz y cols., 2009).

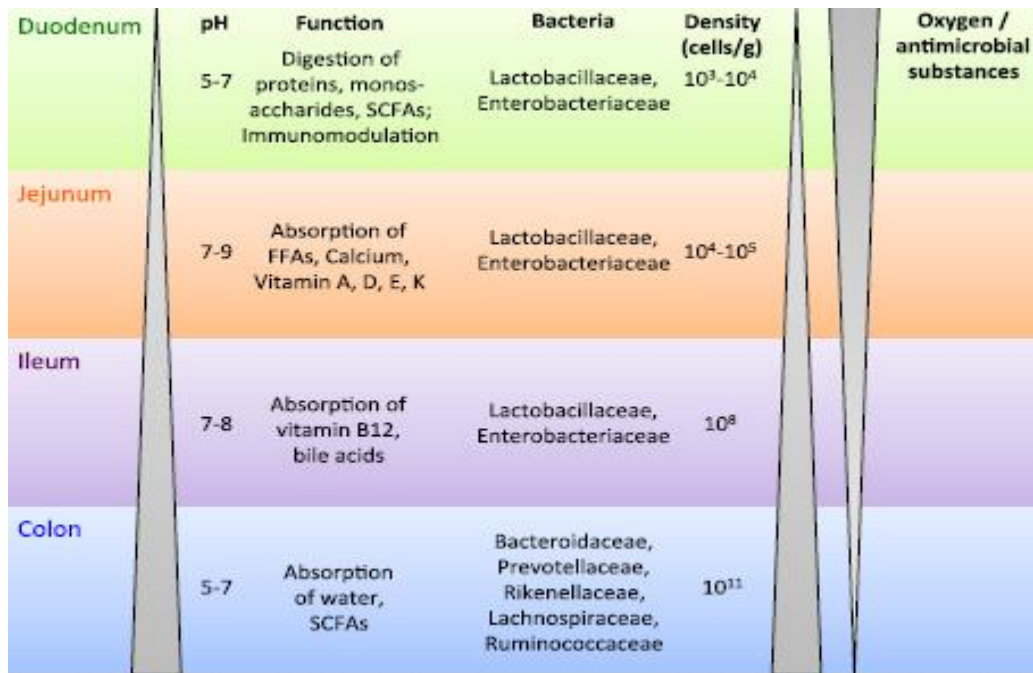
El ser humano y la microbiota intestinal han evolucionado conjuntamente a lo largo de los años dado que ambos obtienen un beneficio del otro, es decir, existe una relación de simbiosis. La microbiota intestinal realiza numerosas y diversas funciones que son esenciales para nuestro organismo. Entre ellas encontramos funciones de carácter protector, como son la eliminación de organismos patógenos o el reforzamiento de la barrera intestinal, así como, funciones metabólicas que incluyen la síntesis de ciertas vitaminas (ácido fólico, niacina) y aminoácidos (Kobyliak y cols., 2016). Sin embargo, lo más característico de la microbiota intestinal es su capacidad para digerir polisacáridos complejos, que de otro modo serían inaccesibles para los seres humanos, debido a que presentan una serie de enzimas y transportadores especializados de los que nuestras células carecen y que generan ácidos grasos de cadena corta (SCFAs). Por ello, a través de la microbiota, la cantidad de energía que logramos extraer de la dieta es mayor y representa aproximadamente el 10% de la energía diaria (Sanz y cols., 2009).



Debido a su importante implicación en la salud, la microbiota intestinal es considerada como un nuevo órgano al que se conoce como “órgano escondido” u “órgano olvidado” que alberga decenas de trillones de microorganismos (Patterson y cols., 2016). En nuestro cuerpo existe una proporción de 10 bacterias por cada célula humana. La microbiota intestinal presenta más de 500 especies cuyo genoma colectivo, conocido como microbioma, contiene aproximadamente 150 veces más genes que nuestro propio genoma humano, lo que aporta al organismo las funciones metabólicas adicionales que hemos mencionado anteriormente (Prados y cols., 2015).

Tras el nacimiento, el tracto intestinal del niño es rápidamente colonizado por microorganismos procedentes de la madre y del ambiente que lo rodea. El hecho de que el niño nazca de manera natural o por cesárea o reciba una lactancia materna o artificial influirá en la composición de su microbiota intestinal. La microbiota continúa modificándose durante la infancia y adolescencia, etapa en la que se hace más estable, aunque se sabe que a partir de los 3 años de edad ya es bastante similar a la del adulto. En el tracto gastrointestinal de un adulto residen aproximadamente unos  $10^{12}$  microorganismos entre las regiones del estómago, duodeno y yeyuno. Esta cifra se incrementa entre  $10^7$  y  $10^8$  en el íleon distal y es máxima en el colon donde se puede llegar a alcanzar los  $10^{12}$  microorganismos (Patterson y cols., 2016).

Comparado con los virus, hongos y protozoos, las bacterias constituyen la parte más representativa de los microorganismos en los seres humanos (Rajilic-Stojanovic y de Vos, 2014). Los principales filos bacterianos que se encuentran en la microbiota intestinal son Firmicutes (60-65%), Bacteroidetes (20-25%), Proteobacteria (5-10%) y Actinobacteria (3%) y tan solo los cuatro constituyen más del 97% de la microbiota intestinal (Rosenbaum y cols., 2015). En el intestino delgado existe una gran prevalencia de los géneros Lactobacilos y Enterobacterias pertenecientes a los filos Firmicutes y Proteobacteria, respectivamente. En cuanto al intestino grueso abundan los géneros Bacteroides y Prevotella por parte del filo Bacteroidetes y Ruminococcus por parte de Firmicutes (Scheithauer y cols., 2016). Todo eso se puede apreciar en la Figura 3.



**Figura 3.** Función, bacterias dominantes, densidad microbiana y gradiente en la concentración de oxígeno y en la cantidad de sustancias antimicrobianas en los diferentes segmentos del intestino humano SCFAs: “short chain fatty acids”, FFAs: free fatty acids” (Scheithauer y cols., 2016).

La disminución de compuestos con carácter antimicrobiano sumado a la disminución de la concentración de oxígeno a lo largo del intestino, es lo que explica el gran incremento de la diversidad de la microbiota en el colon, dado que la gran mayoría de estas bacterias son anaerobias estrictas, es decir, obtienen la energía que necesitan por medio de la fermentación, siendo extremadamente susceptibles al oxígeno (Scheithauer y cols., 2016).

## **2. OBJETIVOS**

Dada la alta incidencia de la obesidad en la sociedad actual y la posible relación entre la microbiota intestinal y el desarrollo de la misma, nos propusimos realizar una revisión bibliográfica sobre la implicación de la microbiota intestinal en el desarrollo de la obesidad. Para ello nos planteamos analizar:

- La composición de la microbiota intestinal en ratones y humanos obesos.
- La influencia de la dieta en la composición de la microbiota intestinal.
- La influencia de la microbiota intestinal en la obesidad, estudiando los distintos mecanismos por los que la microbiota altera el metabolismo y perfil lipídico, controla la ingesta, regula el sistema inmunitario y afecta a los ácidos biliares.
- Mecanismos para modificar la microbiota intestinal: uso de probióticos y prebióticos, y trasplante de microbiota intestinal de un individuo a otro.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo bibliográfico se han consultado diversas fuentes:

- Libro de texto de Fisiopatología
- Artículos científicos
- Páginas webs

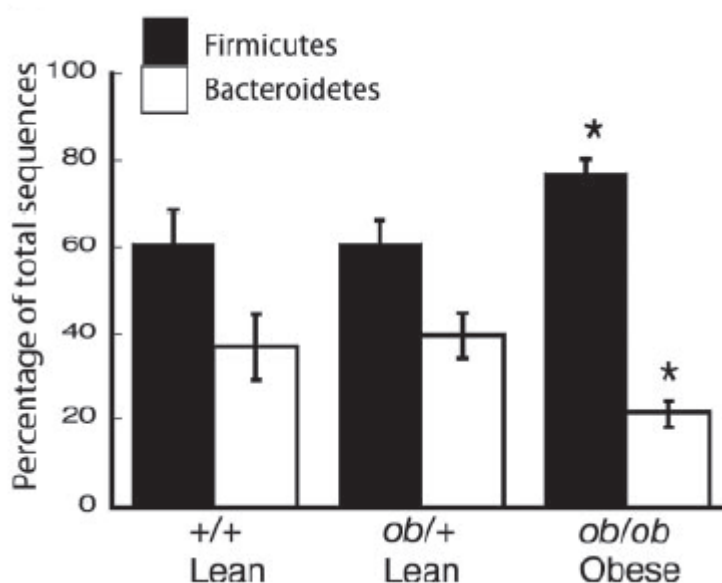
Primero se realizó una búsqueda y lectura de artículos en español en el Google académico para tener una mayor comprensión del tema. Posteriormente, se procedió a buscar en el Centro Nacional para la información Biotecnológica (NCBI) que es parte de la biblioteca Nacional de Estados Unidos (NLM) y utilizando Pubmed, que es una base de datos que proporciona la NLM y permite el acceso a multitud de artículos completos y gratuitos (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). También se recurrió a la página web de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para obtener información sobre la situación actual y datos epidemiológicos actualizados de la obesidad ([www.who.int/es](http://www.who.int/es)).

Para ello, utilizamos palabras claves en inglés como “Gut microbiota”, “Obesity”, “Probiotics”, “Prebiotics”, “Fecal microbiota transplantation” solas y combinadas. Se ha optado por la búsqueda y utilización de artículos tanto originales, como revisiones y se han seleccionado los artículos más recientes, publicados en los últimos años en revistas de prestigio reconocido.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1 Microbiota intestinal en ratones y humanos obesos

Los ratones genéticamente obesos *ob/ob* que son deficientes en leptina presentan una elevada concentración de Firmicutes y una escasa proporción de Bacteroidetes en comparación con los ratones delgados (*ob/+* o *+/+*) (Prados y cols., 2015). Ley y cols. (2005) realizaron un estudio en ratones utilizando madres adultas obesas y sus descendientes obesos y delgados, a los que se les proporcionó una dieta similar rica en polisacáridos. Independientemente del parentesco que compartían, en los ratones obesos se vio que la abundancia de Firmicutes era un 50% superior a la que presentaban los ratones delgados, mientras que la de Bacteroidetes era un 50% inferior a la de los delgados (Figura 4). Se consideró que la elevada proporción de Firmicutes sobre Bacteroidetes estaba relacionada con la capacidad de extraer una mayor cantidad de energía de los alimentos.



**Figura 4.** Porcentaje de la concentración de Firmicutes y Bacteroidetes en la microbiota intestinal en ratones delgados y obesos (Ley y cols., 2005).

La proporción de genes que codifican proteínas que favorecen la extracción de energía se ve incrementada en el microbioma obeso. En los ratones obesos, se ha observado una mayor capacidad para la obtención de nutrientes en dietas ricas en carbohidratos y una mayor síntesis de ácidos grasos de cadena corta, los cuales, se pueden utilizar como sustratos para procesos como la lipogénesis y glucogénesis (Bäckhed, 2011). Esta

capacidad de extraer una mayor cantidad de energía de la dieta, también se ha observado en los ratones axénicos o libres de gérmenes (aquellos que carecen de microbiota intestinal al ser criados desde varias generaciones en un aislador estéril) a los que se les inocula microbiota de tipo obeso. En estos ratones el aumento de masa corporal es superior al de ratones libres de gérmenes a los que se le administra microbiota de tipo delgado. (Turnbaugh y cols., 2006).

Ley y cols. (2006) fueron los primeros en demostrar que en los humanos obesos también existía un exceso de Firmicutes sobre Bacteroidetes y que dicha proporción también era superior a la que se daba en los individuos delgados. Mientras que en los individuos obesos se ven incrementados los géneros como Bacteroides, Ruminococcus, Campylobacter y Staphylococcus; en los delgados predominan géneros como Lactobacillus, Bifidobacterium, Faecalibacterium y Akkermansia (Le Chatelier y cols., 2013). Además, en los individuos obesos se produce una disminución de la riqueza bacteriana que trae consigo una mayor adiposidad, aparecen dislipidemias, resistencia a la insulina e inflamación (Gotteland, 2013).

Al igual que lo observado en ratones, los humanos que presentan un microbioma obeso poseen una mayor capacidad para fermentar los hidratos de carbono y sintetizar ácidos grasos de cadena corta debido al elevado número de proteínas implicadas. Zhang y cols. (2009) realizaron un estudio para comprender mejor como se obtenía dicho exceso de energía. Para ello seleccionaron a 9 individuos, 3 individuos con peso normal, 3 individuos obesos y 3 individuos a los que se les había realizado un bypass gástrico, y compararon sus microbiotas intestinales. En los individuos obesos el filo claramente dominante era Firmicutes y presentaban niveles elevados de Prevotella (Bacteroidetes) y Methanobacteriales (Archaea), bacterias que producen y utilizan hidrógeno, respectivamente. En cambio, los individuos que habían sido operados de bypass gástrico presentaban unos niveles inferiores de Firmicutes y Prevotella. Como ya sabemos, los ácidos grasos de cadena corta se obtienen por la fermentación de polisacáridos vegetales a través de la microbiota intestinal y durante dicho proceso se produce la liberación de hidrógeno. El hidrógeno es utilizado por las bacterias metanogénicas, las cuales, aceleran el proceso de fermentación de polisacáridos. Es por ello que se fijaron en la importancia de la relación que mantenían las especies bacterianas y arqueas en el intercambio de hidrógeno. La abundancia de Prevotella producía hidrógeno en elevada cantidad, que

rápidamente era captado por las bacterias metanogénicas, acelerando el proceso de fermentación, permitiéndose así la hidrólisis de materia orgánica que en otras circunstancias sería imposible de digerir e incrementándose el peso del individuo obeso.

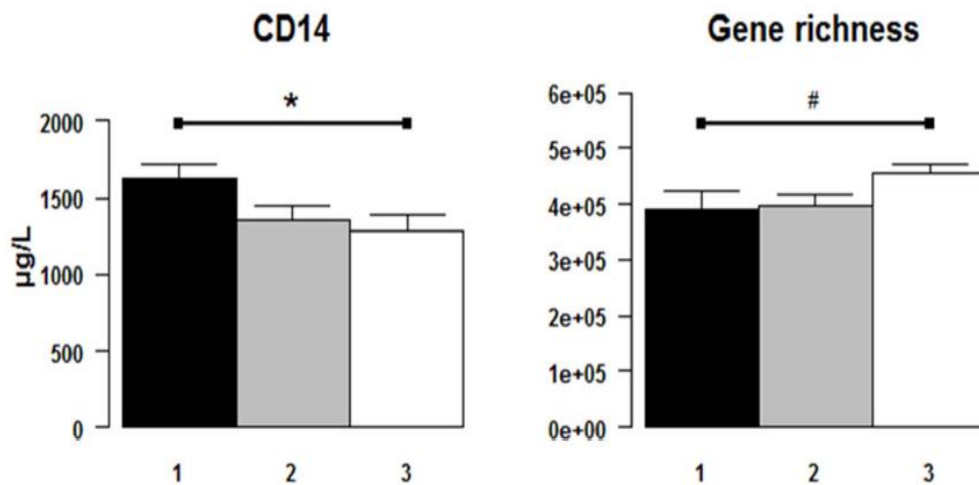
Posteriormente, se realizó un estudio para ver cómo se veía afectada la composición de la microbiota intestinal tanto en varones delgados como obesos por medio de modificaciones de la ingesta calórica. A todos los sujetos se les proporcionaron dos dietas similares (60% hidratos de carbono, 24% proteínas, 16% grasas), una con un contenido calórico de mantenimiento (2400kcal) y otra de alto contenido calórico (3400kcal). Tanto en los varones delgados como obesos se observó que el incremento en la población de Firmicutes y el descenso de Bacteroidetes estaba relacionado con la diferencia de calorías que existía entre la dieta de mantenimiento y la dieta de alto contenido calórico. (Jumpertz, 2011).

A pesar de que los estudios anteriores demuestran que la población de Firmicutes predomina sobre la de Bacteroidetes en los individuos obesos o que cuando se produce una pérdida del peso la concentración de Firmicutes disminuye y la de Bacteroidetes aumenta, también existen estudios en los que se obtienen resultados contradictorios, lo que cuestiona si la relación Firmicutes:Bacteroidetes es un buen parámetro a utilizar cuando hablamos de obesidad (Patterson y cols., 2016).

#### **4.2 Influencia de la dieta en la composición de la microbiota intestinal**

La composición de la microbiota intestinal en humanos se ve afectada por el tipo de dieta consumida. Estos resultados fueron observados en un estudio realizado por Kong y cols. (2014) sobre 45 personas obesas y con sobrepeso, a las que clasificaron en tres grupos que seguían diferentes tipos de dietas. El grupo 1 seguía la dieta menos saludable de todas caracterizada por un alto consumo de dulces y bebidas azucaradas y un bajo consumo de frutas y yogures, justo el tipo de dieta contraria que seguía el grupo 3. Por su parte el grupo 2 seguía una dieta intermedia a la de los grupos anteriores. Se observó que el grupo que seguía la dieta menos saludable presentaba un mayor perfil inflamatorio y una menor diversidad microbiana, mientras que el que seguía la dieta más saludable poseía la mayor diversidad. Esto puso de manifiesto que las dietas saludables no solo incrementan la

riqueza de la microbiota intestinal, sino que también disminuyen los parámetros inflamatorios relacionados con la obesidad (Figura 5).



**Figura 5.** Niveles del CD14 (marcador sistémico inflamatorio) y de la riqueza génica en los 3 grupos de dietas ordenadas de menos (1) a más saludable (3) (Kong y cols, 2014).

Previamente a este experimento, Wit y cols. (2012) realizaron un estudio de dietas ricas en grasas con diferentes tipos de aceite: aceite de oliva, aceite de girasol y aceite de palma. Demostraron que una dieta rica en aceite de palma reducía la diversidad microbiana e incrementaba la proporción del filo Firmicutes respecto al de Bacteroidetes en el intestino, en mayor grado que las dietas ricas en aceite de oliva o girasol. Su mayor contenido en grasas saturadas, estimulaba la expresión de 69 genes relacionados con el metabolismo lipídico en el intestino delgado distal, que provocó un aumento de la cantidad de lípidos responsables de los cambios en la microbiota intestinal, produciendo una ganancia de peso y una acumulación de triglicéridos en el hígado superior a las observadas en las otras dietas con un mayor contenido de grasas insaturadas.

Lo curioso de que la dieta sea capaz de modificar la microbiota intestinal no acaba en este punto. Tal como demostraron Bolnick y cols. (2014) en un estudio realizado en animales y humanos, la dieta no afecta de igual manera a la composición de la microbiota intestinal en hombres y mujeres, sino que los cambios que genera son dependientes del sexo del individuo. Por ejemplo, cuando se sigue una dieta rica en grasas se produce un gran incremento de los géneros *Lactobacillus* y *Clostridium* en hombres, mientras que en las mujeres la abundancia de dichos géneros es mucho menor.



El hecho de que se pueda modificar la composición de la microbiota intestinal a través de cambios en la dieta resulta bastante atractivo, puesto que nos permitiría tratar aquellas enfermedades que estén relacionadas con una alteración de su composición. El principal reto surge en averiguar que componentes dietéticos estimularían el crecimiento de los géneros bacterianos que resulten beneficiosos e inhiban a los perjudiciales (Patterson y cols., 2016).

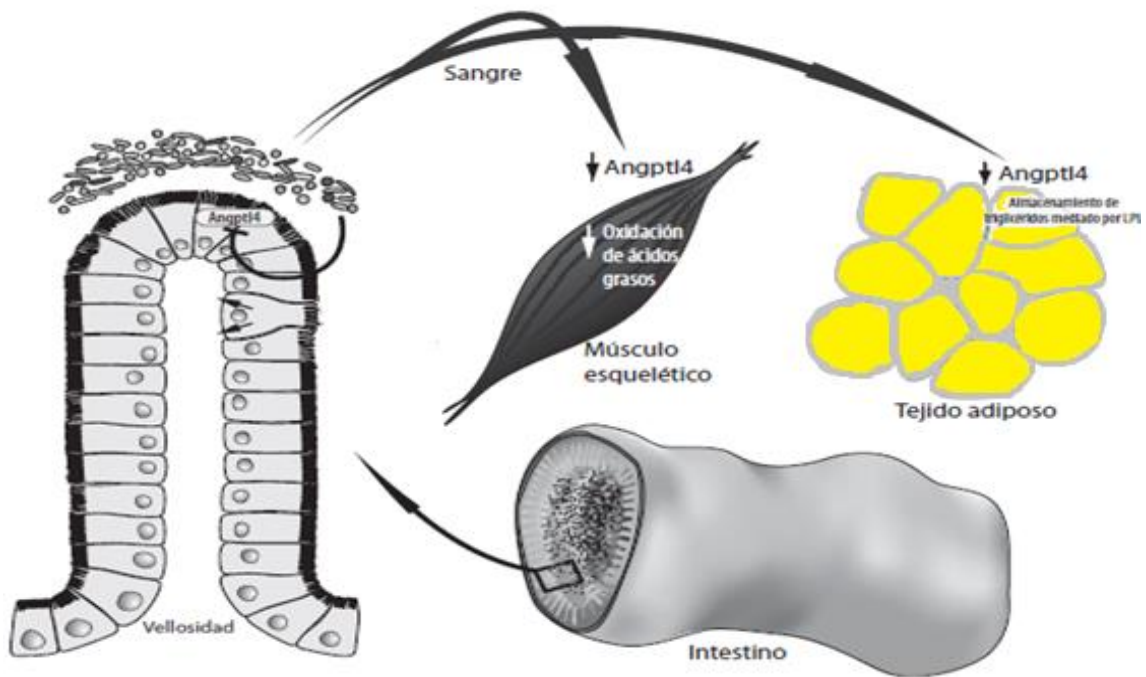
### **4.3 Influencia de la microbiota intestinal en la obesidad**

Se conoce que la microbiota intestinal es un factor determinante en la obesidad. Para conocer cómo afecta al organismo la presencia o ausencia de la misma se han realizado estudios en los que se ha procedido a la comparación de ratones axénicos con ratones convencionalizados. Cuando se realiza un trasplante de microbiota de un ratón convencional a uno axénico se obtiene lo que se conoce como ratón convencionalizado (Gotteland, 2013).

Bäckhed y cols. (2004) demostraron que los ratones axénicos se encuentran protegidos de padecer una obesidad inducida por una dieta rica en grasas y azúcares (Western-diet). Observaron que a pesar de consumir un 30% más de alimento que los animales convencionales de la misma edad y peso, los ratones axénicos presentaban un 42% menos de grasa corporal. Aunque se disminuyó su consumo de alimentos cuando se procedió a su convencionalización, en sólo 10 días su grasa corporal total aumento en un 57%. Los animales presentaban también una elevación significativa de su glicemia, insulinemia y leptinemia y un incremento de 2 a 3 veces de su contenido hepático de triglicéridos. Estos expertos defendieron que los hechos se debían a dos razones:

1°. Una de ellas es el llamado "Fasting-Induced Adipocyte Factor" (FIAF o Angptl4) que es un inhibidor circulante de la lipoproteinlipasa (LPL) y cuya síntesis tiene lugar en el hígado, intestino y tejido adiposo. La LPL se encarga de la captación celular de ácidos grasos y la acumulación de los triglicéridos en los adipocitos. En el epitelio intestinal de los ratones convencionalizados se encuentra suprimida la expresión de FIAF, es por lo que presentan una mayor actividad de la LPL. Sin embargo, en los ratones axénicos los niveles de FIAF son muy elevados, la LPL se encuentra más inhibida y, por tanto, el

almacenamiento de la grasa es menor que el que tiene lugar en los convencionalizados (Figura 6) (Bäckhed y cols., 2004).

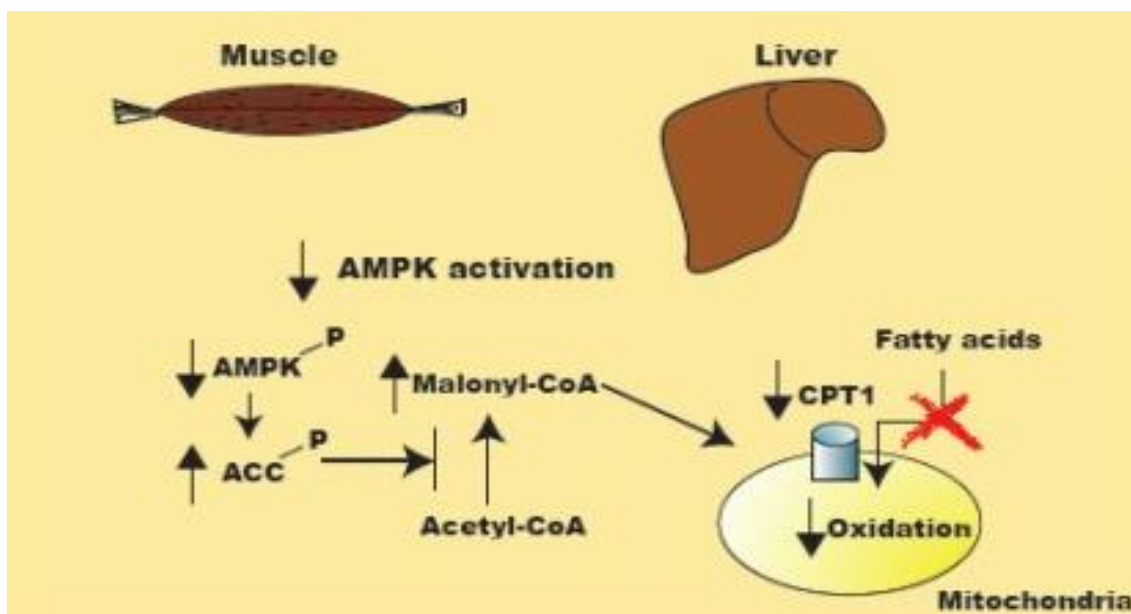


**Figura 6.** La supresión de la expresión de FIAF o Angptl4 por la microbiota en el intestino incrementa el almacenamiento de triglicéridos en el tejido adiposo y disminuye la oxidación de los ácidos grasos en el músculo esquelético (Bäckhed, 2011).

Por el contrario, Fleissner y cols., (2010) observaron que los ratones axénicos que eran sometidos a una dieta rica en grasas ganaban más peso y grasa corporal que los ratones convencionales. Además, los ratones axénicos tenían una mayor expresión del ARNm de FIAF a nivel intestinal, pero los niveles de FIAF en la circulación apenas se diferenciaban de los niveles en los animales convencionalizados, lo que cuestionaba que la función de la proteína estuviera relacionada con la microbiota intestinal.

2°. La segunda razón se debe a la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) que controla el estado de energía celular. La AMPK es una enzima que se encuentra presente en el hígado y músculo. Cuando dicha enzima se encuentra fosforilada inhibe a la acetil-coA carboxilasa (ACC) disminuyendo la formación del malonil-coA. La inhibición del malonil-coA conlleva a la estimulación de la carnitina palmitoiltransferasa I (CPT-1)

incrementándose la oxidación de los ácidos grasos en la mitocondria. Se ha observado que los ratones axénicos presentan mayores niveles de AMPK fosforilada que los ratones convencionalizados, lo que pone de manifiesto que la microbiota intestinal inhibe a la AMPK y con ello, incrementa el almacenamiento de las grasas al reducir el metabolismo de las mismas en músculo e hígado (Figura 7). (Bäckhed y cols., 2004).



**Figura 7.** La inhibición de la AMPK reduce la oxidación de ácidos grasos en músculo e hígado. AMPK: Proteína quinasa activada por AMP, ACC: Acetil-coA carboxilasa, CPT-1: Carnitina palmitoiltransferasa I (Caricilli y Saad, 2013).

#### 4.3.1 Alteración de las señales de saciedad

La regulación del apetito se encuentra controlada por diferentes hormonas que se producen a nivel gastrointestinal, del sistema nervioso central y entérico. En el control de la ingesta se distinguen dos tipos de controles, uno a corto plazo y otro a largo plazo. A corto plazo, la ingesta está controlada por señales procedentes del tracto gastrointestinal. En esta vía participan péptidos orexigénicos que estimulan el apetito como es el caso de la ghrelina y péptidos anorexigénicos que generan señales de saciedad. Dentro de los péptidos anorexigénicos se encuentran el péptido tirosina-tirosina (PYY), el péptido

similar al glucagón (GLP-1) y la colecistocinina. A largo plazo, la ingesta está controlada por las señales del tejido adiposo (leptina) y el páncreas (insulina) (Konturek y cols., 2004).

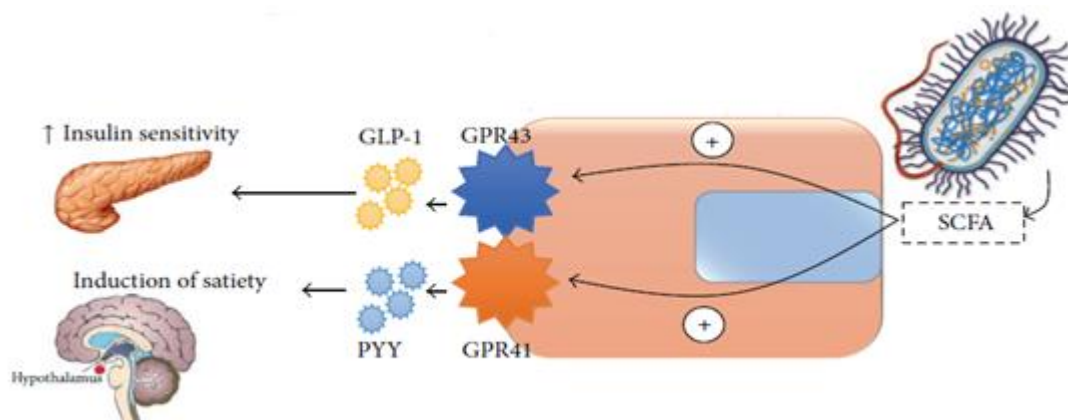
Como ya hemos descrito anteriormente, la microbiota presente en el intestino es capaz de digerir carbohidratos complejos procedentes de la dieta y obtener de los mismos monosacáridos y SCFAs, entre los que encontramos el acetato, propionato y butirato que constituyen una fuente de energía y de nutrición para el epitelio intestinal. Los SCFAs actúan en el intestino como moléculas de señalización y son específicos para dos receptores acoplados a proteína G, GPR41 y GPR43. El receptor GPR41 puede actuar como un regulador del equilibrio energético del hospedador a través de efectos que dependen de la microbiota intestinal. (Kobyliak y cols., 2016).

Se ha observado que los ratones que presentan una deficiencia del receptor GPR41 son más delgados que aquellos que si lo expresan (Samuel y cols., 2008). Estos autores demuestran que los SCFAs, tras unirse al receptor GPR41 estimulan la producción del PYY, hormona que induce saciedad, inhibe la motilidad intestinal e incrementa el tiempo de tránsito intestinal favoreciendo una mayor extracción de energía de la dieta.

Por otra parte, GPR43 es un receptor quimioatrayente de neutrófilos que regula las respuestas inflamatorias en el intestino (Bäckhed, 2011). Bjursell y cols. (2011) realizaron un estudio con ratones deficientes en el receptor GPR43, a los que sometieron a una dieta rica en grasas, observando que los mismos ofrecían resistencia a la obesidad puesto que su masa grasa disminuía y mejoraba su tolerancia a la glucosa. Aunque en los ratones deficientes en GPR43 no se apreciaron diferencias en el tamaño de los adipocitos, sí se vio que contenían un menor número de macrófagos en el tejido adiposo blanco. Fue el único experimento en el que el receptor GPR43 parecía estar relacionado con el desarrollo de la obesidad. Estudios posteriores defienden que el receptor GPR43 protege frente a la obesidad inducida por la dieta (Ang y Ding, 2016).

La deficiencia del receptor GPR43 produce una disminución en la síntesis de GLP-1. Este péptido se obtiene a partir de su precursor proglucagón en las células L del intestino, y es la microbiota intestinal la que interviene en la regulación de su síntesis. Además de incrementar el tiempo del tránsito intestinal y favorecer la sensación de saciedad como el

PYY, el GLP-1 estimula la secreción de insulina. Lo que los autores observaron es que los ratones que presentaban una deficiencia en GPR43 ganaban más peso al secretar una menor cantidad de insulina (Figura 8) (Khan y cols., 2016).



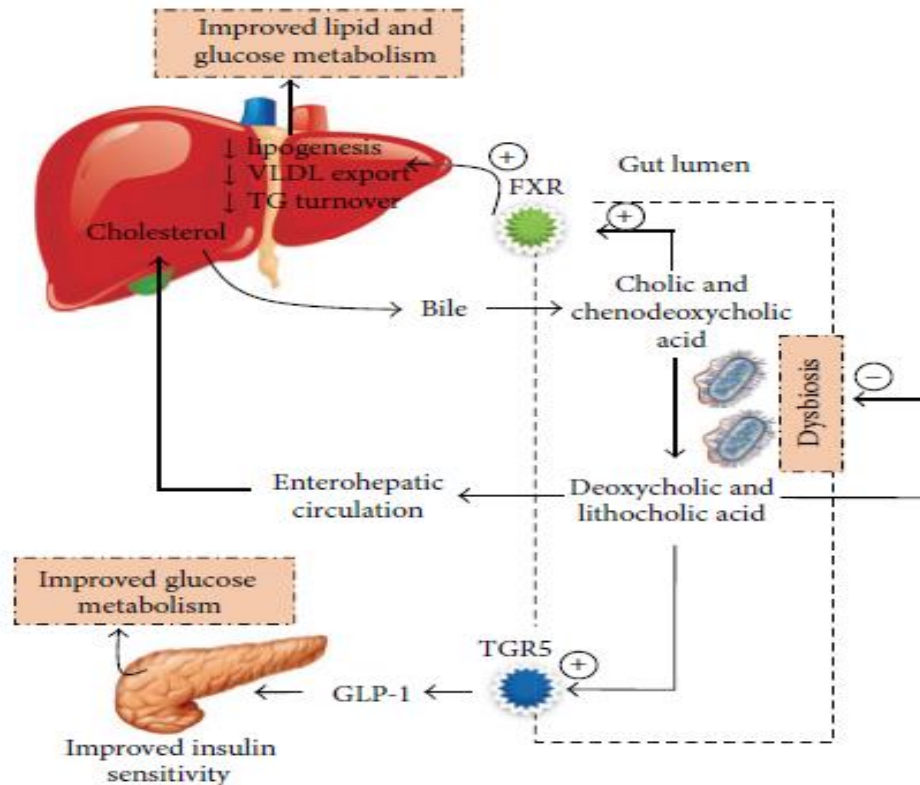
**Figura 8.** Cambios en la producción de hormonas intestinales relacionadas con el control de la ingesta por la microbiota intestinal (Khan y cols., 2016).

#### 4.3.2 Relación con los ácidos biliares

Los ácidos biliares primarios como el ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico son ligandos del receptor Farnesoide X (FXR). Dicho receptor conduce a una mejora del metabolismo glucídico y lipídico por medio de diversas funciones como la exportación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) o la inhibición de la lipogénesis hepática. Al entrar en el intestino grueso, los ácidos biliares primarios por acción de la microbiota intestinal son convertidos en ácidos biliares secundarios (ácido litocólico y ácido desoxicólico). Estos son ligandos del receptor TGR5 (GPBAR1, “G protein-coupled bile acid receptor 1”) que contribuye a la homeostasis de la glucosa al estimular la expresión del GLP-1 y reducir los niveles de triglicéridos en el hígado (Khan y cols., 2016). La microbiota intestinal por medio de sus actuaciones sobre los receptores FXR y TGR5, es capaz de alterar la circulación de los ácidos biliares y afectar al contenido adiposo del hígado.

Por otro lado, los ácidos biliares también afectan a la composición de la microbiota intestinal, ya que presentan una cierta actividad bactericida que ataca a los fosfolípidos de la membrana de los microorganismos desencadenando una disbiosis (Khan y cols., 2016). Por ejemplo, patologías como el síndrome metabólico pueden surgir ante una

ingesta excesiva de grasas saturadas que incrementan en gran medida la cantidad de ácidos biliares en el organismo, produciendo un gran desequilibrio de la microbiota intestinal (Figura 9) (Kobyliak y cols., 2016).



**Figura 9.** Regulación de la circulación de ácidos grasos por la microbiota intestinal y su efecto en el metabolismo glucídico (Khan y cols., 2016).

#### 4.3.3 Regulación del sistema inmunitario

Los “Toll like receptors” (TLR) son un conjunto de proteínas que forman parte del sistema inmunitario innato, que se encuentran situados sobre la membrana de las células del epitelio intestinal (Gotteland, 2013). Estos receptores son capaces de reconocer secuencias moleculares de microorganismos patógenos que se conocen con el nombre de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS). Cuando los TLR reconocen a los PAMPS desencadenan la síntesis de una serie de mediadores inmunológicos inflamatorios necesarios para que tenga lugar una respuesta inmunitaria que sea eficaz y que consiga eliminar a dichos patógenos (Dahiya y cols., 2017). Es por ello que los TLR

son un factor imprescindible en el dialogo entre el organismo y la microbiota intestinal (Gotteland, 2013).

Por otro lado, la microbiota intestinal media la obtención de vitaminas y ácidos grasos de cadena corta, colaborando en la maduración del sistema inmune y favoreciendo el mantenimiento de la homeostasis intestinal. Los microorganismos comensales intervienen en diversas funciones como la estimulación de diversas células T reguladoras, la producción de citoquinas antiinflamatorias y el desarrollo de los linfocitos T colaboradores. Ante la llegada de patógenos, los microorganismos comensales también son capaces de desencadenar una respuesta inflamatoria de bajo grado con el objetivo de que el organismo responda de manera más efectiva. Nuestra microbiota intestinal es capaz de sintetizar bacteriocinas que inhiben o eliminan bacterias patógenas y proteasas que desnaturalizan a otras toxinas bacterianas (Quigley, 2013). Sin embargo, cuando se produce un desequilibrio entre los microorganismos comensales y los patógenos (disbiosis) comienza la aparición de enfermedades como la obesidad, la hipertensión, la diabetes mellitus o la enfermedad inflamatoria intestinal (Na y cols., 2017).

Cani y cols. (2007) fueron los primeros en demostrar la obesidad inducida por la dieta en un grupo de ratones. Durante 4 semanas sometieron a los ratones a la ingesta de una dieta rica en grasas y observaron cambios en la composición de la microbiota intestinal y un aumento de los niveles circulantes del lipopolisacárido LPS. El LPS se obtiene por la degradación en el intestino de bacterias Gram-negativas como Bacteroidetes y Prevotella, es decir, de bacterias que no se encuentran exclusivamente en ratones sino también en humanos. El LPS es capaz de pasar del intestino a otros tejidos cercanos y de unirse y activar al receptor TLR4. TLR4 reconoce al LPS como un PAMP y desencadena una respuesta inflamatoria que aumenta los niveles de TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6. Para asegurarse del efecto que podía llegar a ejercer el LPS, los autores administraron a los ratones por vía subcutánea pequeñas cantidades de LPS y observaron en los mismos una ganancia excesiva de peso y resistencia frente a la insulina.

No en todos los ratones se observaron los mismos resultados. Aquellos ratones que eran deficientes en receptores TLR4 eran resistentes a sufrir un estado de inflamación crónica y no ofrecían resistencia a la insulina, lo que hace pensar que los TLR4 puedan modificar la sensibilidad de la insulina. En conclusión, niveles altos circulantes de LPS (endotoxemia metabólica) conllevan a la inhibición de la señalización de insulina en

varios tejidos, lo que puede conducir a la resistencia a la insulina de manera crónica (Scheithauer y cols., 2016).

Otro receptor perteneciente a los “Toll like receptors” es el TLR5. Este receptor se activa cuando reconoce a la flagelina de bacterias móviles patógenas, desencadenando una respuesta inmunitaria que procede a la eliminación de las mismas. Una alteración en la composición de la microbiota intestinal puede disminuir el número de receptores TLR5, provocando en el individuo el desarrollo de un síndrome metabólico caracterizado por hipertensión, hiperlipidemia, resistencia insulínica y obesidad (Gotteland, 2013).

#### **4.4 Probióticos y prebióticos en el control de la obesidad**

Los probióticos se definen según la OMS como “microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades apropiadas, confieren al huésped un beneficio para la salud”. También se encuentran relacionados con la obesidad, dado que la ingesta de los mismos puede modificar la microbiota endógena al competir por la obtención de nutrientes y por la producción de productos metabólicos. Por ejemplo, la reuterina que es un compuesto de amplio espectro antimicrobiano producido por *Lactobacillus reuteri* como metabolito secundario, es capaz de modificar la composición de la microbiota, así como inhibir directamente patógenos entéricos (Bron y cols., 2017).

El consumo de probióticos se ha incrementado en gran medida en los últimos años. El hecho de que los probióticos se hayan convertido en un producto tan atractivo se debe a sus numerosos efectos saludables. Según los estudios realizados, además de modificar la microbiota intestinal, los probióticos consiguen disminuir la grasa corporal, estimular la síntesis de péptidos que inducen a la saciedad, reducir la síntesis de citoquinas proinflamatorias y modificar el perfil lipídico. *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* corresponden a los géneros de probióticos más importantes y de mayor comercialización en todo el mundo (Dahiya y cols., 2017).

Por ejemplo, la ingesta de las cepas *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium lactis* por parte de sujetos diabéticos durante 6 semanas disminuyó la concentración de glucosa en sangre y los niveles del TNF- $\alpha$  (Scheithauer y cols., 2016). Luoto y cols. (2010) estudiaron el efecto que tenía la administración de probióticos en el periodo perinatal en



el desarrollo de la obesidad durante los diez primeros años de vida. Durante las 4 semanas previas al parto las mujeres ingirieron cápsulas que contenían la cepa *Lactobacillus Rhamnosus* GG, ATCC 53103. Tras el nacimiento, en función de si se realizaba lactancia o no, eran las madres o los niños directamente los que recibían el probiótico por un período de 6 meses. Los resultados concluyeron que el consumo temprano de probióticos produce una modificación de la microbiota intestinal que restringe una ganancia de peso excesiva durante los primeros años de vida.

Actualmente, destaca la posibilidad de usar a *Faecalibacterium prausnitzii* como nuevo probiótico para tratar la inflamación intestinal. *F. prausnitzii* es un microorganismo que abunda en la microbiota intestinal, pero se encuentra en concentración reducida en ciertas enfermedades como la obesidad. Estudios recientes han demostrado su beneficio al presentar un efecto protector frente a la inflamación tanto aguda como crónica, al favorecer la unión de las células epiteliales y fortalecer la barrera intestinal (Martín, 2015).

Los prebióticos son compuestos no digeribles, presentes en la dieta, que estimulan el crecimiento o la actividad de los microorganismos autóctonos, resultando en un beneficio para la salud. Son oligo o polisacáridos de fructosa (FOS e inulina respectivamente) o de galactosa (GOS). También encontramos a la lactulosa (un disacárido de galactosa y fructosa) y el lactitol (galactosa y un polialcohol derivado de la glucosa). Presentan una doble finalidad, ya que, por un lado impiden la colonización de microorganismos foráneos al estimular la proliferación de la microbiota autóctona y, por otro, potencian los efectos positivos asociados al metabolismo de los glúcidos complejos (Suárez, 2015).

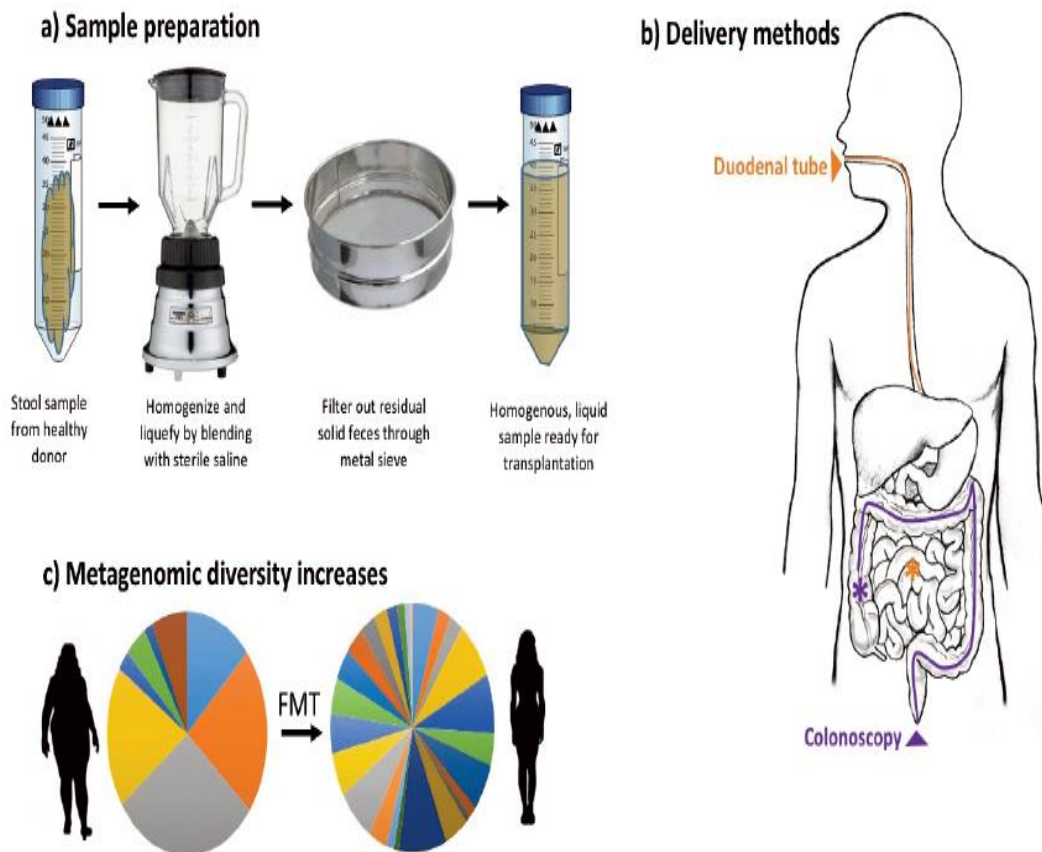
El consumo de fructooligosacáridos produce disminución del apetito, mayor saciedad tras las comidas y disminución de la concentración de la glucosa en sangre. Todo ello se debe a que causan un aumento de los niveles de GLP-1 y PYY en plasma (Cani y cols, 2009). Los fructooligosacáridos también estimulan el crecimiento de Bifidobacterias, las cuales, se encuentran inversamente relacionadas con la ganancia de peso, la intolerancia a la glucosa o la endotoxemia metabólica (Cani y cols, 2007).

#### 4.5 Trasplante de materia fecal

El trasplante de materia fecal (FMT) consiste en la administración de una solución de materia fecal de un donante sano en el intestino de un individuo receptor con el objetivo de tratar la enfermedad que presenta. El uso de heces para la curación de enfermedades gastrointestinales se remonta a la China del siglo IV donde el médico Ge Hong lo utilizaba para el tratamiento de la diarrea (Gupta y cols., 2016). Posteriormente, en 1958 Eiseman y colaboradores describieron el uso de enemas fecales para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile*, lo que supuso la introducción del FMT en la medicina convencional (Eiseman y cols., 1958).

Actualmente, la mayoría de FMTs se han realizado en personas que presentan una infección severa por *Clostridium difficile* (ICD) en la que el uso repetido de antibióticos ha resultado ineficaz. También existen unos pocos estudios de FMT en la enfermedad inflamatoria intestinal dado que ésta se produce en parte como causa de una disbiosis. No obstante, no existe una evidencia clara de que FMT aporte beneficios en la enfermedad inflamatoria intestinal, hecho que sí se ha demostrado en ICD (Marotz y cols., 2016).

Los donantes de materia fecal pueden ser familiares, parejas, amigos o incluso voluntarios que no guarden ninguna relación con el enfermo, sin embargo, las parejas y los parientes de primer grado de la línea materna constituyen los mejores donantes de todos. Los primeros porque disminuyen la probabilidad de transmitir alguna infección al enfermo, dado que al vivir juntos están expuestos a los mismos factores de riesgos ambientales. Los segundos porque comparten un mayor número de especies microbianas reduciendo problemas de tolerancia. Una vez se ha escogido el paciente, tanto las heces como la sangre del mismo, deben analizarse para descartar la presencia de organismos patógenos (Choi y Cho, 2016). Las heces de los donantes se mezclan primero con una solución salina para homogenizarlas y después se filtran para eliminar los restos sólidos que quedan. Las muestras de heces se pueden administrar frescas o congeladas por colonoscopia o por un tubo duodenal (Figura 10). Previamente a la operación, a los pacientes se les puede administrar antibióticos (vancomicina o doxiciclina) con el objetivo de reducir la disbiosis y favorecer la colonización de los nuevos microbios (Marotz y cols., 2016).



**Figura 10.** Preparación de la muestra de heces, vías de administración de la muestra en el organismo e incremento de la diversidad microbiana tras el FMT (Marotz y cols., 2016).

El FMT por colonoscopia es sencillo de realizar, bien tolerado y seguro, pero hay que tener cuidado con pacientes que presenten una colitis severa y una distensión significativa del colon, ya que existe un mayor riesgo de perforación. A través del tubo duodenal, el FMT también es fácil de realizar, pero presenta más inconvenientes ya que es incómodo, puede provocar vómitos y es posible que las heces no se distribuyan de manera adecuada por todo el colon (Choi y Cho, 2016).

Vrieze y cols. (2012) realizaron un estudio para demostrar la eficacia del FMT en el tratamiento del síndrome metabólico. Los trasplantes de material fecal, se realizaron por medio de un tubo duodenal a una serie de hombres obesos con síndrome metabólico a los que dividieron en dos grupos. Los sujetos de un grupo recibieron un trasplante de heces de individuos sanos y delgados (trasplante alogénico), mientras que los del otro grupo,

recibieron un trasplante de sus propias heces (trasplante autólogo). Transcurridas 6 semanas, los autores observaron una mejora en la sensibilidad a la insulina y un aumento en la diversidad de la microbiota intestinal del grupo alogénico frente al autólogo.

El fenotipo obeso de una persona también se puede transmitir por medio de un FMT. Esto fue observado en una mujer de 32 años que jamás había padecido obesidad. La paciente que presentaba una ICD, después de haber probado una serie de tratamientos sin éxito para tratar su patología decidió someterse a un FMT. Su hija pequeña que era obesa fue la donante de las heces. Una vez realizado el trasplante, la mujer no volvió a sufrir una recaída por ICD, sin embargo, experimentó una ganancia de peso excesiva. A pesar de la realización de ejercicio físico y el seguimiento de una dieta proteica supervisada médicamente, la mujer continuó ganando peso alcanzando un IMC de 34,5 (Alang y cols., 2015).

Estudios recientes investigan la posibilidad de administrar materia fecal por medio de cápsulas orales. El uso de cápsulas es más cómodo y evita tener que realizar procedimientos invasivos, reduciendo los riesgos a los que los pacientes se exponen en el trasplante de materia fecal. No obstante, también presenta inconvenientes. La elaboración de las cápsulas es más laboriosa que la administración por endoscopía. Además, tampoco resultan útiles en pacientes que presenten disfagia o dismotilidad gastrointestinal (Youngster y cols., 2016).

## 5. CONCLUSIONES

1. La microbiota intestinal está relacionada con el desarrollo de la obesidad.
2. En los individuos obesos se produce una disminución de la riqueza bacteriana que trae consigo una mayor adiposidad, aparecen dislipidemias, resistencia a la insulina e inflamación.
3. En ratones y humanos obesos hay una mayor proporción de Firmicutes sobre Bacteroidetes, respecto a los delgados, aunque son necesarios más estudios que corroboren los resultados descritos.
4. La dieta influye en la composición de la microbiota intestinal, así las dietas más saludables favorecen la diversidad microbiana, que protege frente al desarrollo de la inflamación y de la obesidad.
5. La microbiota intestinal favorece la obesidad a través del "Fasting-Induced Adipocyte Factor" (FIAF) o inhibiendo la fosforilación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK).
6. Los ácidos grasos de cadena corta generados por la microbiota intestinal estimulan receptores que aumentan la generación de péptidos anorexigénicos: GLP-1 y PYY.
7. Los ácidos biliares modifican la microbiota intestinal que, a su vez, puede alterar la circulación de ácidos biliares.
8. La microbiota intestinal colabora con el sistema inmune en el mantenimiento de la homeostasis. El desequilibrio conlleva la aparición de enfermedades, como la obesidad.
9. La terapia de elección para restablecer la composición de la microbiota intestinal en el tratamiento de la obesidad se basa en el consumo de probióticos y prebióticos.

10. El trasplante de materia fecal está empezando a utilizarse como terapia en el tratamiento de la obesidad. Actualmente, se están investigando métodos alternativos de administración de materia fecal, mediante la administración oral de cápsulas.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- Alang N, Kelly CR. Weight Gain After Fecal Microbiota Transplantation. *Open Forum Infect Dis.* 2015; 2(1).
- Ang Z, Ding JL. GPR41 and GPR43 in Obesity and inflammation – Protective or Causative? *Front Immunol.* 2016; 7: 28.
- Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101(44): 15718-23.
- Bäckhed F. Programación del metabolismo del huésped por la microbiota intestinal. *Ann Nutr Metab* 2011; 58: 44-52.
- Bjursell M, Admyre T, Göransson M, MarleyAE, Smith DM, Oscarsson J et al. Improved glucose control and reduced body fat mass in free fatty acid receptor 2-deficient mice fed a high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011; 300(1): 211-20.
- Bolnick DI, Snowberg LK, Hirsch PE, Lauber CL, Org E, Parks B et al. Individual diet has sex-dependent effects on vertebrate gut microbiota. *Nat Commun* 2014; 5:4500.
- Bron P, Kleerebezem M, Brummer RJ, Cani PD, Mercenier A, MacDonald TT et al. Can probiotics modulate human disease by impacting intestinal barrier function? *Br J Nutr.* 2017; 117(1): 93-107.
- Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007; 56(7): 1761-72.
- Cani PD, Lecourt E, Dewulf EM, Sohet FM, Pachikian BD, Naslain D et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satiety and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *Am J Clin Nutr.* 2009; 90(5):1236-43.
- Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia.* 2007; 50 (11):2374-83.
- Caricilli AM, Saad MJ. The role of gut microbiota on insulin resistance. *Nutrients.* 2013; 5(3): 829-851.

- Choi HH, Cho YS. Fecal Microbiota Transplantation: Current Applications, Effectiveness, and Future Perspectives. *Clin Endosc.* 2016; 49(3): 257-65.
- Dahiya DK, Renuka, Puniya M, Shandilya UK, Dhewa T, Kumar N et al. Gut Microbiota Modulation and Its Relationship with Obesity Using Prebiotic Fibers and Probiotics. *Front Microbiol.* 2017; 8:563.
- Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery.* 1958. 44 (5): 854-9.
- Fleissner CK, Huebel N, Abd El-Bary MM, Loh G, Klaus S, Blaut M et al. Absence of intestinal microbiota does not protect mice from diet-induced obesity. *Br J Nutr.* 2010; 104(6): 919-29.
- Goran MI. Energy metabolism and obesity. *Med Clin North Am.* 2000; 84(2): 347-62.
- Gotteland, M. El papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la obesidad y de la diabetes de tipo-2. *Rev. chil. endocrinol. diabetes* 2013; 6(4): 155-62.
- Gupta S, Allen-Vercoe E, Petrof EO. Fecal microbiota transplantation: in perspective. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016; 9(2): 229-39.
- Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JI et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94(1): 58-65.
- Khan MJ, Gerasimidis K, Edwards CA, Shaikh MG. Role of Gut Microbiota in the Aetiology of Obesity: Proposed Mechanisms and Review of the Literature. *J Obes.* 2016.
- Kobylak N, Virchenko O, Falalyeyeva T. Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity. *Nutr J.* 2016; 15:43.
- Kong LC, Holmes BA, Cotillard A, Habi-Rachedi F, Brazeilles R, Gougis S et al. Dietary patterns differently associate with inflammation and gut microbiota in overweight and obese subjects. *PLoS One.* 2014; 9(10).
- Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T, Brzozowski T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol.* 2004; 55: 137-154.
- Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013; 500(7464):541-6.



- Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102 (31):11070-5.
- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006; 444(7122):1022-3.
- Luoto R., Kalliomäki M., Laitinen K, Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years. *Int. J. Obes*. 2010; 34(10): 1531-7.
- Marotz CA, Zarrinpar A. Treating Obesity and Metabolic Syndrome with Fecal Microbiota Transplantation. *Yale J Biol Med*. 2016; 89(3): 383-8.
- Martín R, Miquel S, Chain F, Natividad JM, Jury J, Lu J. *Faecalibacterium prausnitzii* prevents physiological damages in a chronic low-grade inflammation murine model. *BMC Microbiol*. 2015. 15:67.
- Na S, Na L, Xinwang D, Haitao N. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Mil Med Res*. 2017; 4: 14.
- Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso [en línea]. [Consultado en marzo 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
- Organización Mundial de la Salud. Global status report on noncommunicable diseases: World Health Organization. Geneva: 2014 [en línea]. [Consultado en marzo 2017]. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf?ua=1)
- Patterson E, Ryan PM, Cryan JF, Dinan TG, Ross RP, Fitzgerald GF et al. Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgrad Med J*. 2016; 92(1087): 286-300.
- Pleuss J. Alteraciones del estado nutricional. *Fisiopatología: salud-enfermedad, un enfoque conceptual*. 7ªed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2007. p. 217-238.
- Prados A, Gómez SM, Nova E, Marcos A. El papel de los probióticos en el manejo de la obesidad. *Nutr Hosp*. 2015; 31(1):10-18.
- Quigley EM. Gut Bacteria in Health and Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2013; 9(9): 560-9.
- Rajilic-Stojanovic M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *Fems Microbiology Reviews*. 2014; 38(5): 996-1047.
- 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(2): 105-18.

- Romieu I, Dossus L, Barquera S, Blotière HM, Franks PW, Gunter M et al. Energy balance and obesity: what are the main drivers? *Cancer Causes Control*. 2017; 28(3): 247-58.
- Rosenbaum M, Knight R, Leibel RL. The gut microbiota in human energy homeostasis and obesity. *Trends Endocrinol Metab*. 2015. 26(9):493-501
- Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Bäckhed F, Manchester JK et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105(43): 16767-72.
- Sanz Y, Santacruz A, Dalmau J. Influencia de la microbiota intestinal en la obesidad y las alteraciones del metabolismo. *Nutrición infantil, Acta Pediatr Esp*. 2009; 67(9): 437-442.
- Scheithauer T, Dallinga-Thie GM, de Vos WM, Nieuwdorp M, Raalte DH. Causality of small and large intestinal microbiota in weight regulation and insulin resistance. *Mol metab*. 2016; 5(9): 759-770.
- Suárez JE. Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. *Nutr Hosp*. 2015; 31(1):3-9.
- Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006; 6(10): 772-83.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gutmicrobiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444(7122):1027-31.
- Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012; 143(4):913-16.
- Wit N, Derrien M, Bosch-Vermeulen H, Oosterink E, Keshtkar S, Duval C et al. Saturated fat stimulates obesity and hepatic steatosis and affects gut microbiota composition by an enhanced overflow of dietary fat to the distal intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012; 303(5): 589-99.
- Youngster I, Mahabamunuge J, Systrom HK, Sauk J, Khalili H, Levin J et al. Oral, frozen fecal microbiota transplant (FMT) capsules for recurrent *Clostridium difficile* infection. *BMC Med*. 2016; 14(1): 134.

- Zhang H., DiBaise JK., Zuccolo A., Kudrna D, Braidotti M, Yu Y et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009; 106(7): 2365-70.