

ORIGINAL

Influencia de la microbiota intestinal en la obesidad y las alteraciones del metabolismo

Y. Sanz, A. Santacruz, J. Dalmau¹

Ecofisiología Microbiana y Nutrición. Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Valencia. ¹Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Infantil «La Fe». Valencia

Resumen

La obesidad es uno de los principales problemas de salud pública debido al rápido aumento de su prevalencia y a su alta comorbilidad con diversas enfermedades, como el síndrome metabólico, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares. Los cambios sociales asociados a una elevada ingesta de alimentos con alta carga energética y una baja actividad física han creado un entorno propenso a la obesidad en todo el mundo. En este contexto, la identificación de nuevos factores implicados en la regulación del balance energético es fundamental a fin de desarrollar estrategias de intervención más eficaces.

La microbiota intestinal se considera un nuevo factor implicado en la regulación del peso corporal y las enfermedades asociadas a la obesidad, dada su influencia en las funciones metabólicas e inmunológicas del hospedador. La microbiota intestinal y algunos probióticos también regulan las funciones inmunológicas del individuo, protegiéndolo frente a infecciones y procesos de inflamación crónica. En cambio, los desequilibrios en el ecosistema intestinal (disbiosis) y la endotoxemia pueden ser factores inflamatorios responsables del desarrollo de resistencia a la insulina y del aumento del peso corporal. En función de las relaciones establecidas entre la microbiota intestinal, el metabolismo y la inmunidad, el uso de estrategias dietéticas destinadas a modular la composición de la microbiota, basadas en probióticos y prebióticos, podría contribuir al control de los trastornos metabólicos de forma más eficaz.

Palabras clave

Microbiota intestinal, probióticos, prebióticos, obesidad, enfermedades metabólicas, diabetes, inmunidad, inflamación crónica

Introducción

La obesidad es, actualmente, uno de los principales problemas de salud pública, debido a su creciente prevalencia y a las comorbilidades asociadas. El sobrepeso y la obesidad constituyen factores de riesgo para un gran número de enfermedades crónicas, como el síndrome metabólico, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer^{1,2}. El rápido aumento de la prevalencia de la obesidad en la adolescencia y la

Abstract

Title: Influence of the intestinal microbiota on obesity and on metabolic disorders

Obesity is one of the main public health problems due to its fast prevalence increase and co-morbidities with several diseases, as the metabolic syndrome, diabetes and cardiovascular diseases. Social changes associated to high intake of energy-dense food and low physical activities have created an obesogenic environment worldwide. In this context, the identification of new factors involved in the regulation of the energy balance has mainly the aim of developing more efficient intervention strategies.

The intestinal microbiota is considered a new factor involved in the body weight regulation and in diseases associated with obesity through its influence in the metabolic and immunologic functions of the host. The intestinal microbiota and some probiotics also regulate the subject's immunological functions, protecting from infections and chronic inflammation processes. Instead, disorders in the intestinal ecosystem (dysbiosis) and endotoxemia might be inflammatory factors responsible for developing insulin resistance and body weight gain. Based on the relations between the intestinal microbiota, the metabolism and immunity, the use of dietary strategies to modulate the microbiota, based on probiotics and prebiotics, is likely to contribute to the control of the metabolic disorders more efficiently.

Keywords

Intestinal microbiota, probiotics, prebiotics, obesity, metabolic disorders, diabetes, immunity, chronic inflammation

juventud es especialmente alarmante por las posibles tendencias que se pueden producir en la incidencia de los trastornos asociados y la edad media de mortalidad³. En España, la incidencia del sobrepeso y la obesidad pediátrica es del 24,7 y el 13,9%, respectivamente, y estas cifras están en constante aumento⁴.

La obesidad se produce como consecuencia de un desequilibrio positivo y prolongado entre la ingesta y el gasto energético, que conlleva un aumento excesivo de la grasa corporal. Las

hormonas y los péptidos sintetizados en las células enteroendocrinas de la mucosa del tracto gastrointestinal y los órganos y tejidos periféricos, así como en el sistema nervioso central y entérico, son fundamentales en la regulación del apetito y el peso corporal. A corto plazo, el control de la ingesta está principalmente controlado por las vías de señalización que emanan del tracto gastrointestinal, incluidos los péptidos orexigénicos (grelina), que activan las señales del hambre, y los péptidos anorexigénicos (coleocistocinina, péptido similar al glucagón 1 [GLP-1] y péptido tirosina-tirosina [PYY 3-36]), que generan señales de saciedad. En el control de la ingesta a largo plazo, parecen ser primordiales las señales que emanan del tejido adiposo (leptina) y el páncreas (insulina), liberadas en respuesta a la ingesta de alimentos y los depósitos de grasa corporal⁵. La obesidad también se considera un estado de inflamación crónica leve, caracterizado por una elevada producción de citoquinas y adipocinas proinflamatorias, que contribuyen a las alteraciones metabólicas que pueden sufrir estos individuos de forma permanente. Las concentraciones de mediadores inmunológicos, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina (IL) 6, la IL-1 β , la proteína quimioatrayente MCP1 y la leptina, suelen estar elevadas en la sangre periférica de los sujetos obesos, mientras que las de adiponectina, que parece tener efectos antiinflamatorios en la obesidad y mejorar la sensibilidad a la insulina, están reducidas⁶.

Los cambios sociales asociados al aumento regular de la ingesta de alimentos con una alta carga energética y a una baja actividad física han creado un entorno que favorece la obesidad en todo el mundo, lo que constituye la piedra angular de esta epidemia mundial⁷. Los tratamientos tradicionales basados en las dietas hipocalóricas y el aumento de la actividad física han tenido cierto éxito en el control de la obesidad. Sin embargo, por lo general estas estrategias dan lugar a reducciones de peso limitadas y temporales. En este contexto, la identificación de nuevos factores implicados en la regulación del balance energético es fundamental a fin de desarrollar estrategias de intervención más eficientes para controlar la obesidad y las enfermedades asociadas.

La microbiota que coloniza el intestino humano se considera un nuevo factor implicado en la obesidad y las enfermedades asociadas, por su influencia en las funciones metabólicas e inmunológicas del hospedador. La función metabólica de la microbiota intestinal es esencial para la actividad bioquímica global del organismo, ya que interviene en la obtención de energía de la dieta, la generación de compuestos absorbibles y la producción de vitaminas⁸. La microbiota intestinal también regula muchos aspectos de la inmunidad innata y adquirida, protegiendo al hospedador frente a la invasión de patógenos y los procesos de inflamación crónica⁹. Por el contrario, los desequilibrios en la composición de la microbiota intestinal se han asociado a una mayor susceptibilidad a las infecciones y los trastornos de base inmunológica y, recientemente, también a la resistencia a la insulina y al aumento del peso corporal¹⁰. Las relaciones establecidas entre la composición de la microbiota intestinal y la salud humana han llevado al diseño de estrategias dietéticas

destinadas a favorecer la prevalencia de bacterias beneficiosas que mejoran el estado de salud. Estas estrategias incluyen la administración de oligosacáridos prebióticos, que estimulan el crecimiento y/o la actividad metabólica de las bacterias beneficiosas, y también de algunas cepas bacterianas (probióticos), en forma de alimentos funcionales y suplementos. En esta revisión se resumen el conocimiento actual sobre las relaciones entre la composición de la microbiota intestinal y la obesidad, así como los estudios realizados sobre los posibles efectos de las bacterias probióticas y los prebióticos en el tratamiento o la prevención de los trastornos metabólicos.

La composición de la microbiota intestinal está relacionada con la obesidad

La obesidad se ha asociado a aumentos en la abundancia relativa de *Firmicutes* y reducciones proporcionales en la abundancia de *Bacteroidetes*, mediante la comparación de la composición de la microbiota intestinal de ratones genéticamente obesos (ratones deficientes en leptina *ob/ob*) y flacos¹¹. En otros estudios sobre la microbiota de ratones genéticamente obesos y flacos también se ha establecido una relación entre la obesidad y una mayor proporción de *Archaea*¹¹. En estudios más recientes también se ha detectado una reducción de *Bifidobacterium* y un aumento de *Halomonas* y *Sphingomonas* en la microbiota intestinal de ratas Zucker genéticamente obesas (*fa/fa*), en comparación con la de ratas control¹².

Los cambios en las proporciones relativas entre *Firmicutes* y *Bacteroidetes* de la microbiota intestinal también se han asociado a la obesidad en humanos. Además, los humanos obesos, tras seguir una dieta hipocalórica (baja en hidratos de carbono o en grasas), mostraron incrementos significativos en las proporciones de *Bacteroidetes* paralelos a la pérdida de peso durante un periodo de intervención de un año¹³. Estudios posteriores realizados en un número más representativo de adolescentes obesos, sometidos a un tratamiento multidisciplinario para combatir la obesidad basado en una dieta con restricción calórica y a un aumento de la actividad física, también han confirmado la existencia de una relación entre la composición de la microbiota intestinal y el peso corporal. La proporción relativa de los grupos *Clostridium histolyticum*, *Clostridium lituseburense* y *Eubacterium rectale-C. coccoides* se redujo, mientras que la de los grupos *Bacteroides-Prevotella* y *Lactobacillus* aumentó tras la intervención en los individuos que experimentaron una reducción significativa de peso^{14,15}. Asimismo, la composición de la microbiota del individuo pareció influir en la pérdida de peso durante la intervención¹⁵. En estudios posteriores, en los que se ha comparado la microbiota de gemelos obesos y delgados, también se ha asociado una menor proporción de *Bacteroidetes* y mayor de *Actinobacteria* a la obesidad¹⁶.

Algunos estudios también han demostrado que las alteraciones en la composición de la microbiota intestinal asociadas a la obesidad (genética o inducida por la dieta) en animales pueden revertirse mediante la transferencia por vía oral de la microbiota

intestinal de ratones flacos^{17,18}, o bien mediante la administración de prebióticos, por lo menos a corto plazo¹⁹. A pesar de que las relaciones causa-efecto entre la microbiota intestinal y la obesidad no están todavía bien definidas, la manipulación intencionada de la microbiota intestinal a través de la dieta se considera una posible herramienta para revertir o prevenir la obesidad y, en particular, las enfermedades metabólicas asociadas.

La microbiota intestinal y el metabolismo energético

La microbiota intestinal actualmente se considera un factor adicional que influye en el metabolismo energético y la obesidad. Así, se ha demostrado que la colonización del intestino de ratones libres de gérmenes por la microbiota intestinal de ratones convencionales produce un notable aumento (60%) en la grasa corporal, en comparación con el de los ratones controles libres de gérmenes²⁰. El proceso de colonización intestinal aumenta la capacidad del hospedador, tanto para extraer energía de la dieta como para almacenarla en los adipocitos por diversos mecanismos. Las bacterias intestinales comensales disponen de un conjunto de enzimas y transportadores especializados en la digestión de polisacáridos complejos, que de otro modo serían inaccesibles para los seres humanos. La fermentación microbiana de los compuestos no digeribles de la dieta puede proporcionar aproximadamente el 10% de la energía diaria²¹. La microbiota intestinal también puede influir en el balance energético mediante la modificación de la expresión de genes del hospedador implicados en el metabolismo de lípidos y glúcidos. Las bacterias comensales, como *Bacteroides thetaiotaomicron*, pueden inducir la expresión de los transportadores de monosacáridos del hospedador en ratones monocolonizados por ésta²². Esto implicaría un aumento de la absorción de monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta que estimularía la síntesis *de novo* de lípidos en el hígado. La colonización del intestino de animales libres de gérmenes también provoca un aumento en la expresión en el hígado de dos enzimas clave implicadas en la ruta de biosíntesis *de novo* de ácidos grasos, la acetil-CoA carboxilasa y la sintasa de ácidos grasos, así como de los factores de transcripción *ChREBP* y *SREBP-1*, que están involucrados en la respuesta lipogénica de los hepatocitos a la insulina y la glucosa²⁰. La colonización del intestino por la microbiota convencional también parece favorecer el desarrollo de obesidad derivada del consumo de una dieta con alto contenido en grasas y azúcares, a través de dos mecanismos complementarios: a) la reducción de los niveles circulantes del *fasting-induced adipose factor* (FIAF), que actúa limitando el almacenamiento de grasa en los adipocitos y promoviendo la lipólisis, y b) la reducción en el músculo esquelético y el hígado de la concentración de la forma fosforilada de la proteinquinasa activada por AMP y los genes asociados, que activan la betaoxidación de los ácidos grasos²³.

Algunas bacterias comensales y probióticas también parecen regular los niveles de lipoproteínas y colesterol séricos a través de su actividad sobre el metabolismo de ácidos biliares, contribuyendo a su desconjugación e hidrólisis. El hecho de que se pro-

duzca una hidrólisis importante de los ácidos biliares en la zona proximal y terminal del íleo reduce la solubilidad, el transporte y la absorción de los lípidos. Esto conduce también a un aumento de la excreción de bilis en heces y de su síntesis a partir del colesterol y la reducción de este último^{24,25}. La microbiota comensal también parece estar implicada en la reducción del colesterol a coprostanol y en el aumento de su excreción por las heces.

La microbiota intestinal regula la función del sistema inmunitario

La microbiota intestinal regula en gran medida la inmunidad innata y adaptativa, e influye en las respuestas locales y sistémicas; por tanto, también podría influir en la inflamación crónica leve asociada a la obesidad y a otros trastornos metabólicos relacionados. Los receptores de reconocimiento celular de las células del sistema inmunitario innato, como los receptores *Toll-like* (TLR), constituyen el punto de partida de la inmunidad, que se activa en respuesta a los estímulos microbianos o derivados de la dieta (proteínas y lípidos) e informa a las células inmuno-competentes para que respondan adecuadamente a éstos²⁶. Tras su activación por un ligando, los TLR interactúan con diferentes proteínas adaptadoras que activan la transcripción de distintos sistemas efectores (p. ej., MAPKs y NF- κ B) y la síntesis de diversas citocinas y mediadores inmunológicos de la inflamación²⁷. En este sentido, se ha demostrado que tanto el lipopolisacárido (LPS) de las bacterias gramnegativas como los ácidos grasos saturados de la dieta pueden activar el TLR4 e inducir la síntesis de citocinas (TNF- α , IL-6 e IL-1 β) y quimiocinas proinflamatorias relacionadas con la inducción de resistencia a la insulina y el aumento de la adiposidad, tanto en adipocitos como en macrófagos, por rutas similares²⁸. Asimismo, se ha demostrado que la endotoxemia metabólica, que se caracteriza por un aumento de los niveles séricos de LPS, puede ser un factor inflamatorio causante del aumento de peso corporal, la resistencia a la insulina y la diabetes en modelos animales sometidos a una dieta rica en grasas^{19,29}. Por el contrario, la inhibición de la microbiota intestinal mediante la administración de antibióticos (ampicilina y norfloxacino), en dos modelos animales diferentes de resistencia a la insulina, da lugar a una reducción de los niveles séricos de LPS, y de la inflamación de bajo grado, así como de la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2, lo que demuestra el vínculo entre la microbiota intestinal y ciertos trastornos metabólicos¹⁹. A diferencia de los patógenos, las bacterias comensales mantienen una relación de comensalismo o mutualismo con sus hospedadores mediante la inducción transitoria de la vía del NF- κ B o bien mediante su inhibición por diversos mecanismos, como la producción de citocinas antiinflamatorias (p. ej., IL-10)²⁷.

Los probióticos y prebióticos en la obesidad y las alteraciones del metabolismo

En función de las relaciones establecidas entre la microbiota intestinal, el metabolismo y la inmunidad, el uso de estrategias

dietéticas destinadas a modular la composición de la microbiota se ha propuesto como medio para controlar los trastornos metabólicos de forma más eficaz, aunque las relaciones establecidas incluyen bacterias no consideradas clásicamente probióticas. Algunos de los ensayos preclínicos y clínicos realizados para demostrar esta hipótesis, basados en la administración de los probióticos y prebióticos más comúnmente comercializados, están resumidos en las tablas 1 y 2.

Entre los estudios realizados en animales de experimentación (tabla 1) podemos destacar uno, publicado recientemente³¹, sobre los efectos de la administración de un simbiótico, constituido por una mezcla de las cepas *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Bifidobacterium lactis* Bb12 e inulina a ratas de diferentes edades sobre péptidos del sistema neuroendocrino. Este simbiótico aumentó las concentraciones plasmáticas de los dos neuropéptidos implicados en la ingesta, el neuropéptido Y (NPY) y el PYY en ratas adultas, mientras que en animales de edad avanzada provocó una disminución de la concentración del NPY³¹. La administración de una leche fermentada con *Lactobacillus gasseri* SBT2055 redujo el tamaño de los adipocitos del tejido adiposo mesentérico y aumentó su número en el tejido adiposo retroperitoneal y mesentérico, y redujo los niveles de leptina en suero, lo que sugiere un efecto en la regulación del crecimiento del tejido adiposo y, posiblemente, en la obesidad³⁰. El producto probiótico VSL#3, que contiene diversas cepas de los géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y

Streptococcus, mejoró la esteatosis y resistencia a la insulina inducida en ratones por una dieta rica en grasas³³. El probiótico también mejoró la depleción de células *natural killer* (NK) en el hígado; los efectos se relacionaron con su capacidad para atenuar las rutas inflamatorias que implican al TNF- α y la quinasa I-kappa B³³. Otros estudios también han demostrado efectos positivos de la administración de algunos probióticos en el metabolismo de lipoproteínas y colesterol (tabla 1).

Algunos prebióticos, como los fructooligosacáridos derivados de la inulina, también han ejercido efectos beneficiosos sobre la ingesta y diversos parámetros metabólicos e inmunológicos. En modelos animales, los efectos beneficiosos de la oligofruktosa se han vinculado, en parte, a los productos de su fermentación por la microbiota del colon, responsable de la generación de ácidos grasos de cadena corta, como el ácido butírico. El ácido butírico parece promover la diferenciación de células L en el colon proximal y aumentar así la síntesis de GLP-1, lo que puede favorecer la sensación de saciedad³⁶. La oligofruktosa también ha sido capaz de modular otros péptidos gastrointestinales (como el PYY y la grelina), que podrían estar involucrados en el control de la ingesta en animales de experimentación. La administración de este prebiótico a ratones alimentados con una dieta rica en grasas también fue capaz de restaurar los niveles de bifidobacterias intestinales, lo que se correlacionó positivamente con la mejora de la tolerancia a la glucosa, la secreción de insulina inducida por glucosa y la nor-

TABLA 1

Efectos de los probióticos y prebióticos en la obesidad y las alteraciones metabólicas en animales

Probiótico/prebiótico (dosis)	Modelo animal	Duración	Resultado	Referencia
<i>L. gasseri</i> SBT2055 Leche fermentada con 6×10^7 UFC/g dieta	Ratas macho Sprague-Dawley	28 días	↓ Tamaño de adipocitos en grasa mesentérica y ↑ número de adipocitos en grasa mesentérica y retroperitoneal, ↓ leptina sérica	30
<i>L. rhamnosus</i> GG y <i>B. lactis</i> Bb12 ($2,2 \times 10^9$ UFC/g dieta) e inulina (8%)	Ratas macho Sprague-Dawley	21 días	↑ NPY y PYY en vena porta de ratas adultas ↓ NPY en vena porta de ratas ancianas	31
<i>L. acidophilus</i> NCDC14 y <i>L. casei</i> NCDC19 en el producto Dahi (10^8 UFC/g)	Ratas macho Wistar con diabetes inducida por altas concentraciones de fructosa	8 semanas	↓ Glucosa, hemoglobina glucosilada e insulina en plasma; ↓ glucógeno hepático y colesterol total, triglicéridos, c-LDL y c-VLDL en suero	32
VSL#3 (<i>B. breve</i> , <i>B. lactis</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. bulgaricus</i> y <i>S. thermophilus</i>) ($1,5 \times 10^9$ UFC/día)	Ratones macho C57BL6 con esteatosis y resistencia a la insulina inducida por una dieta rica en grasas	28 días	↑ Células NK en hígado y ↓ inflamación. Mejora de la esteatosis y la resistencia a insulina	33
<i>L. acidophilus</i> ATCC 43121 (2×10^6 UFC/día)	Ratas Sprague-Dawley con hipercolesterolemia inducida por la dieta	21 días	↓ Colesterol total y c-VLDL + c-HDL + c-LDL en plasma; ↑ esteroides ácidos fecales; ↓ ácidos biliares primarios y ↑ ácidos biliares secundarios	25
<i>L. paracasei</i> NCC2461 y <i>L. rhamnosus</i> NCC4007 (10^8 UFC/día)	Ratones CH3 libres de gérmenes colonizados con microbiota humana	14 días	↓ c-VLDL, c-LDL y ↑ triglicéridos en plasma ↓ Excreción fecal de ácidos biliares ↓ Acetato y butirato intestinal ↓ Acetato/propionato en hígado	34
Oligofruktosa (10%)	Ratas macho Wistar con diabetes inducida por estreptozotocina	6 semanas	↓ Ingesta ↑ Tolerancia a la glucosa y secreción de insulina ↑ GLP-1(7-36) en vena porta y colon	35
Oligofruktosa (10%)	Ratones machos C57bl6/J sometidos a dieta rica en grasas	14 semanas	↓ Endotoxemia, citocinas proinflamatorias en plasma y tejido adiposo ↑ Tolerancia a la glucosa	19

TABLA 2

Efectos de los probióticos y prebióticos en la obesidad y las alteraciones metabólicas en humanos

Probiótico/prebiótico (dosis/día)	Sujetos/duración	Diseño	Resultado	Referencia
<i>L. plantarum</i> 299v (5 × 10 ⁷ UFC/día)	Sujetos hipercolesterolémicos Fumadores 6 semanas	C, R, DC C, R, DC	↓ c-LDL en suero ↓ Presión sistólica, leptina y fibrinógeno	37 y 38
<i>L. acidophilus</i> 145 (10 ⁶⁻⁸ UFC/g), <i>B. longum</i> 913 (al menos 10 ⁵ UFC/g) y 1% oligofruktosa en yogur con <i>S. thermophilus</i> y <i>Lactococcus</i> <i>lactis</i> (300 g/día)	Mujeres, 15 con normocolesterolemia y 14 con hipercolesterolemia 3 periodos de 7 semanas: 1) control para todas, 2) y 3) intercambio control- problema	CO	↑ c-HDL y ↓ c-LDL/HDL en plasma Colesterol total y c-LDL (NS)	39
<i>L. fermentum</i> PCC (2 × 10 ⁹ UFC/cápsula; 2 cápsulas/día)	Sujetos con hipercolesterolemia 10 semanas	C, DC	Colesterol total, c-HDL y triglicéridos en plasma, y enzimas hepáticas (NS)	40
<i>L. acidophilus</i> DDS-1 y <i>B. longum</i> UABL-14 (10 ⁹ UFC/cápsula) con oligofruktosa 10-15 mg por cápsula; 3 cápsulas/día	Sujetos normocolesterolémicos 2 meses o 2 ciclos menstruales	C, R, SC	Colesterol total, c-HDL, c-LDL y triglicéridos (NS)	41
Oligofruktosa (16 g/día)	Sujetos sanos con normopeso 2 semanas	C, R, SC	↑ Saciedad después del desayuno y la cena ↓ Hambre y consumo de comida después de la cena	42
Oligofruktosa (8 g/día)	Sujetos sanos con normopeso 12 meses		↓ IMC, IMC-z-score y grasa total	43

C: controlado con placebo; CO: cruzado; DC: doble ciego; IMC: índice de masa corporal; NS: efectos no significativos; R: aleatorizado; SC: simple ciego.

malización del tono inflamatorio por reducción de la endotoxemia en el plasma y de las citocinas proinflamatorias en el plasma y el tejido adiposo¹⁹.

Entre los estudios realizados *in vivo* en humanos (tabla 2), podemos mencionar la valoración de los efectos de la administración de un producto probiótico que contenía la cepa *Lactobacillus plantarum* 299v a fumadores durante 6 semanas, que condujo a la disminución de la presión arterial sistólica, la leptina y el fibrinógeno en suero, y, por tanto, del riesgo cardiovascular³⁸. No obstante, también se han realizado estudios de intervención con otros probióticos, con resultados negativos sobre el metabolismo de los lípidos (tabla 2). En un estudio piloto efectuado en humanos, la administración de oligofruktosa demostró aumentar la sensación de saciedad después del desayuno y la cena, y redujo el hambre y el consumo de alimentos después de la cena. En un estudio más representativo, realizado en 100 adolescentes durante 12 meses, se observó que el grupo que ingirió el prebiótico presentaba un menor aumento del índice de masa corporal y de acumulación de grasa que el grupo control⁴³.

Conclusiones

Diversas evidencias científicas demuestran una relación entre la composición de la microbiota intestinal y la obesidad. Los estudios realizados en modelos animales, colonizados selectivamente por determinadas bacterias, así como la aplicación de técnicas de alta resolución (metagenómica, transcriptómica y metabolómica), están permitiendo establecer asociaciones cada vez más específicas entre el metabolismo y la inmunidad y determinados componentes de la microbiota. Aunque esta línea de investigación está tan sólo en su inicio e implica a bacterias no conside-

radas clásicas probióticas, las investigaciones efectuadas en este sentido están aportando una información clave para conocer nuevos factores implicados en el desarrollo de la obesidad y de las enfermedades metabólicas, así como para mejorar las estrategias de intervención nutricional para prevenirlas.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por los proyectos AGL2007-66126-C03-01/ALI y Consolider Fun-C-Alimentación CSD2007-00063, del Ministerio de Ciencia e Innovación (España), y AP 002/07, de la Consejería de Sanidad de Valencia. A. Santacruz disfruta de una beca predoctoral del CONACYT (México). ■

Bibliografía

1. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Cardiol Rev.* 2005; 13(6): 322-327.
2. Ferrer B, Dalmau J. Reflexiones sobre el síndrome metabólico. *Acta Pediatr Esp.* 2008; 66(3): 77-82.
3. Bjørge T, Engeland A, Tverdal A, Smith GD. Body mass index in adolescence in relation to cause-specific mortality: a follow-up of 230,000 Norwegian adolescents. *Am J Epidemiol.* 2008; 168(1): 30-37.
4. Lama RA, Alonso F, Gil-Campos M, Leis R, Martínez V, Moraís A, et al. Obesidad infantil. Recomendaciones del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría (I). Prevención. Detección precoz. Papel del pediatra. *An Pediatr (Barc).* 2006; 65 (6): 607-615.
5. 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.
6. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2006; 6: 772-783.

7. Bellisari A. Evolutionary origins of obesity. *Obes Rev.* 2008; 9: 165-180.
8. Reid G, Sanders ME, Gaskins HR, Gibson GR, Mercenier A, Rastall R, et al. New scientific paradigms for probiotics and prebiotics. *J Clin Gastr.* 2003; 37: 105-118.
9. Sanz Y, Nadal I, Sánchez E. Probiotics as drugs against human gastrointestinal infections. *Rec Pat Anti-Infect Drug Disc.* 2007; 2: 148-156.
10. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes.* 2008; 57: 1.470-1.481.
11. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JL. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci.* 2005; 102: 11.070-11.075.
12. Waldram A, Holmes E, Wang Y, Rantalainen M, Wilson ID, Tuohy KM, et al. Top-down systems biology modeling of host metabolite-microbiome associations in obese rodents. *J Proteome Res.* 2009; 8(5): 2.361-2.375.
13. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JL. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006; 444(7.122): 1.022-1.023.
14. Nadal I, Santacruz A, Marcos A, Warnberg J, Garagorri M, Moreno LA, et al. Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulin-coating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents. *Int J Obes.* 2008; 9.
15. Santacruz A, Collado MC, Azcona C, Martí A, Martín-Matillas M, Campoy C, et al. Weight loss influences gut microbial composition in overweight adolescents. *Obesity.* 2009; 23: 1-10.
16. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009; 457(7.228): 480-484.
17. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JL. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006; 444(7.122): 1.027-1.031.
18. Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, Gordon JL. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe.* 2008; 3(4): 213-223.
19. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabet.* 2007; 50(11): 2.374-2.383.
20. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101(44): 15.718-15.723.
21. De Graaf AA, Venema K. Gaining insight into microbial physiology in the large intestine: a special role for stable isotopes. *Adv Microb Physiol.* 2008; 53: 73-168.
22. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JL. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science.* 2001; 291(5.505): 881-884.
23. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JL. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104(3): 979-984.
24. Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res.* 2006; 47(2): 241-259.
25. Park YH, Kim JG, Shin YW, Kim SH, Whang KY. Effect of dietary inclusion of *Lactobacillus acidophilus* ATCC 43121 on cholesterol metabolism in rats. *J Microbiol Biotechnol.* 2007; 17(4): 655-662.
26. Sanz Y, Santacruz A, De Palma G. Insights into the role of gut microbes in obesity. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2008; 829101.
27. Werner T, Haller D. Intestinal epithelial cell signalling and chronic inflammation: from the proteome to specific molecular mechanisms. *Mutat Res.* 2007; 622(1-2): 42-57.
28. Tsukumo DM, Carvalho-Filho MA, Carvalheira JB, Prada PO, Hirabara SM, Schenka AA, et al. Loss-of-function mutation in Toll-like receptor 4 prevents diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007; 56(8): 1.986-1.998.
29. Siebler J, Galle PR, Weber MM. The gut-liver-axis: endotoxemia, inflammation, insulin resistance and NASH. *J Hepatol.* 2008; 48(6): 1.032-1.034.
30. Sato M, Uzu K, Yoshida T, Hamad EM, Kawakami H, Matsuyama H, et al. Effects of milk fermented by *Lactobacillus gasseri* SBT2055 on adipocyte size in rats. *Br J Nutr.* 2008; 99(5): 1.013-1.017.
31. Lesniewska V, Rowland I, Cani PD, Neyrinck AM, Delzenne NM, Naughton PJ. Effect on components of the intestinal microflora and plasma neuropeptide levels of feeding *Lactobacillus delbrueckii*, *Bifidobacterium lactis*, and inulin to adult and elderly rats. *Appl Environ Microbiol.* 2006; 72(10): 6.533-6.538.
32. Yadav H, Jain S, Sinha PR. Oral administration of dahi containing probiotic *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* delayed the progression of streptozotocin-induced diabetes in rats. *J Dairy Res.* 2008; 75: 189-195.
33. Ma X, Hua J, Li Z. Probiotics improve high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance by increasing hepatic NKT cells. *J Hepatol.* 2008; 49: 821-830.
34. Martin FP, Wang Y, Sprenger N, Yap IK, Lundstedt T, Lek P, et al. Probiotic modulation of symbiotic gut microbial-host metabolic interactions in a humanized microbiome mouse model. *Mol Syst Biol.* 2008; 4: 157.
35. Cani PD, Daubioul CA, Reusens B, Remacle C, Catillon G, Delzenne NM. Involvement of endogenous glucagon-like peptide-1(7-36) amide on glycaemia-lowering effect of oligofructose in streptozotocin-treated rats. *J Endocrinol.* 2005; 185(3): 457-465.
36. Delzenne NM, Cani PD, Neyrinck AM. Modulation of glucagon-like peptide 1 and energy metabolism by inulin and oligofructose: experimental data. *J Nutr.* 2007; 137 Supl 11: 2.547-2.551.
37. Bukowska H, Pieczul-Mróz J, Jastrzebska M, Chelstowski K, Naruszewicz M. Decrease in fibrinogen and LDL-cholesterol levels upon supplementation of diet with *Lactobacillus plantarum* in subjects with moderately elevated cholesterol. *Atherosclerosis.* 1998; 137(2): 437-438.
38. Naruszewicz M, Johansson ML, Zapolska-Downar D, Bukowska H. Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on cardiovascular disease risk factors in smokers. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76(6): 1.249-1.255.
39. Kiessling G, Schneider J, Jahreis G. Long-term consumption of fermented dairy products over 6 months increases HDL cholesterol. *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56(9): 843-849.
40. Simons LA, Amansec SG, Conway P. Effect of *Lactobacillus fermentum* on serum lipids in subjects with elevated serum cholesterol. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006; 16(8): 531-535.
41. Greany KA, Bonorden MJ, Hamilton-Reeves JM, McMullen MH, Wangen KE, Phipps WR, et al. Probiotic capsules do not lower plasma lipids in young women and men. *Eur J Clin Nutr.* 2008; 62(2): 232-237.
42. Cani PD, Joly E, Horsmans Y, Delzenne NM. Oligofructose promotes satiety in healthy human: a pilot study. *Eur J Clin Nutr.* 2006; 60(5): 567-572.
43. Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM, Ellis KJ. Effect of prebiotic supplementation and calcium intake on body mass index. *J Pediatr.* 2007; 151(3): 293-298.