

REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



## MICROBIOTA Y OBESIDAD

# Microbiota y obesidad: obesidad y balance energético

E. Gómez-Reyes

Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Dr. Salvador Zubirán"

Recibido el 1 de junio de 2015; aceptado el 8 de junio de 2015

Durante la *Digestive Disease Week 2015* se presentaron grandes avances acerca de la obesidad (Ob) como un fenómeno complejo caracterizado por una acumulación excesiva de grasa que representa un riesgo para el desarrollo de más de 160 enfermedades metabólicas, estructurales, inflamatorias, degenerativas, neoplásicas y psicológicas, de las cuales más de 15 están directamente asociadas con enfermedades del sistema gastrointestinal.<sup>1</sup>

Ludwing y cols. enfatizaron que si bien es cierto que múltiples factores influyen en su desarrollo, la principal ecuación se basa en un desequilibrio entre el consumo y el gasto de energía que determina un balance positivo y la posterior acumulación excesiva de grasa, misma que el cuerpo buscará mantener y defender mediante mecanismos reguladores neuroendocrinos (*fat mass set point*) que dificultarán al paciente la pérdida de peso, a menos que sea visto desde un punto de vista integral donde el estilo de vida saludable y los patrones de alimentación son más efectivos que dietas hipocalóricas y bajas en grasa.<sup>2</sup> En dicho balance energético se hizo notar el papel del tracto gastrointestinal en la regulación del apetito, resaltando como nuevos protagonistas la microbiota intestinal (MI), las sales biliares y sus metabolitos.<sup>3,4</sup>

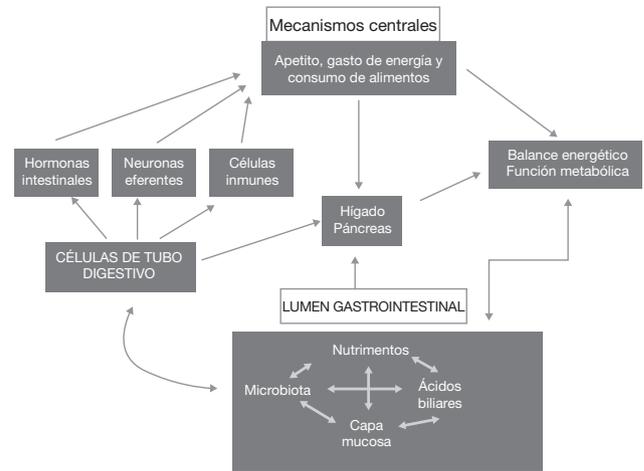
Trabajos basados en metagenómica reafirman la MI como un órgano multicelular que influye de manera estrecha y bidireccional en el desarrollo y mantenimiento de la obesidad, ya que, por un lado, la microbiota puede ser modulada por la dieta y modificar el enterotipo de microbiota (incremento de la relación *Firmicutes:Bacteroidetes*) y, por otro,

el tipo de MI modifica el uso y almacén de energía.<sup>5</sup> Modelos animales y humanos permiten demostrar que cambios específicos en la microbiota pueden modificar el grado de adiposidad y el depósito de grasa, identificando como favorables los cambios en Enterobacterias, Proteobacteria (*Escherichia*), Verrucomicrobiales (*Akkermansia*), bacteroidetes y disminución de Firmicutes (*Clostridium* y *Lachnospiraceae*).<sup>6</sup> Anteriormente, este último punto se enfocaba en la hipótesis de que ciertas bacterias tienen una mayor capacidad de metabolizar polisacáridos para generar energía derivada de la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Sin embargo, estudios en modelos animales *humanizados* inoculados con MI de personas Ob y delgadas (Del) demuestran que el cambio de adiposidad se presenta independientemente del consumo de energía y del peso inicial.<sup>7</sup> En otras palabras, el incremento de adiposidad posterior a la inoculación de la MI de la persona Ob no se debe a un mayor consumo de alimento, y la disminución en la adiposidad en su contraparte (MI-Del) no se debe a una disminución en la capacidad de extracción de energía por la MI o una mayor pérdida de energía-nutrientes en las heces fecales. Se plantean nuevas hipótesis de que son los metabolitos producidos por la MI los que podrían modificar el gasto energético y el almacén de la energía en el hígado mediante la modulación de señalizadores de apetito y saciedad, como GLP-1, GPR41 y GPR43.<sup>8,9</sup> Centrando el interés de los investigadores del área en la metabolómica y la transcriptómica, hablando específicamente de los AGCC los expertos enfatizaron que su producción no sólo dependerá del tipo de

Autor de correspondencia: Vasco de Quiroga -5, Col. Sección XVI, C.P. 14000. México, D.F. Teléfono 55733418. Correo electrónico: elisaplus@yahoo.com.mx (E. Gómez-Reyes)

microbiota del hospedero sino también de los patrones de dieta que se consumen (ricos en grasa saturada, mono-saturada, fructosa, etc.). Diariamente se producen entre 100 y 200 mM de AGCC en una proporción de acetato:propionato:butirato (A:P:B) de 40:40:20 para una dieta estándar, de los cuales 95% se absorberá en el colon y el resto podrá ser eliminado como dióxido de carbono, hidrógeno, metano o compuestos sulfurados.<sup>9,10</sup> Los AGCC han demostrado regular, mediante receptores agonistas de ácidos grasos libres FFA2 y FFA3, la producción de péptido YY y GLP-1 por las células enteroendocrinas, así como modificar la sensación de saciedad mediante la estimulación de leptina por el tejido adiposo. Y en específico el acetato y el propionato han demostrado modificar a nivel hepático la lipogénesis, la gluconeogénesis y la síntesis de colesterol.<sup>11</sup>

Estudios en ratones sometidos a cirugía bariátrica demostraron que uno de los factores involucrados en la pérdida de peso es la disminución en la producción de acetato y un incremento en la concentración de propionato. Mientras que las dietas altas en grasa (DAG) ocasionan una mayor producción de acetato en relación con el propionato (A:P:B = 75:15:10) favoreciendo la adipogénesis y modificando la motilidad gastrointestinal.<sup>10</sup> Otra de las hipótesis recientemente propuestas con respecto al impacto de la MI en el desarrollo de obesidad involucra la MI como un órgano señalizador de funciones metabólicas asociadas con el ciclo circadiano. Para ello, el profesor E. Chang presentó resultados de su equipo de trabajo, el cual demostró que en modelos animales estándar (ratones *Sham*) la MI presenta patrones de oscilación funcional a lo largo del día que pueden ser manipulados conforme al tipo de dieta. De tal manera que las dietas altas en grasa (DAG) pueden alterar los patrones diurnos de estructura y funcionalidad microbiana afectando el metabolismo del huésped, ocasionando un incremento significativo del peso y el tejido adiposo del ratón.<sup>11</sup> Sin embargo, para modelos animales libres de gérmenes (*GF*, *Germ free mice*) el cambio en el peso corporal de los ratones no se presentaba independientemente del tipo de dieta (DAG vs. baja en grasa) y el consumo calórico necesario para mantener el peso corporal era significativamente mayor en los animales GF en comparación con el ratón convencional.<sup>8</sup> Por último, otra "vieja relación" nuevamente revisada fue la que guardan los ácidos biliares (AB) y la MI, pues si bien su rol en la absorción de grasas, vitaminas y como agente antimicrobiano es mayormente reconocido, en esta ocasión el creciente interés se presenta gracias a que son posibles señalizadores clave en la activación del receptor nuclear Farnesoide X (FXR) y el receptor de membrana TGR-5 (G-protein-coupled bile acid receptor 5), que funcionan como reguladores de la producción de incretinas, el metabolismo del colesterol y el gasto energético, así como por su efecto regulador de adiposidad mediante la modulación de GLP-1. Dicho efecto además podría ser directamente afectado por la MI, ya que el FXR tiene una mayor actividad en el enterocito posterior a la desconjugación de los AB por la microbiota intestinal, volviéndolos más hidrofóbicos e incrementando su concentración luminal, recambio y síntesis hepática.<sup>12,13</sup> De modo que una disminución en los niveles plasmáticos de AB se asocia de forma directa con la pérdida de peso, el control glucémico y la sensibilidad a la insulina primordialmente en sujetos sometidos a cirugía bariátrica, lo que apunta de nuevo los



**Figura 1** Mecanismos reguladores del balance energético en el sistema digestivo

AB y la MI como potenciales agentes involucrados en el tratamiento de la obesidad.<sup>14</sup> Con base en lo anterior se puede concluir que la MI modifica el balance energético y la adipogénesis mediante mecanismos complejos (Figura 1). Sin duda, los nutrientes que consumimos y las sustancias químicas contenidas en los mismos interactúan directamente con la microbiota intestinal, los ácidos biliares y la capa mucosa, que, independientemente del huésped, tienen la capacidad de metabolizar sustancias complejas como los polisacáridos para generar energía absorbible mediante la producción de ácidos grasos de cadena corta y además modificar el depósito de grasa en el organismo mediante la activación de señalizadores de tipo hormonal y neuroendocrino (llamado eje intestino-cerebro), que en conjunto con el hígado y el páncreas regulan la función metabólica y el gasto de energía de las personas (eje intestino-hígado-páncreas).

## Financiamiento

La asistencia a la DDW fue posible gracias al apoyo de la Asociación Mexicana de Gastroenterología.

## Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Kaplan L. Obesity and metabolic health for Gastroenterologist in Washington. [DDW 2015. AGA/ASGE Joint Presidential Plenary] Washington, DC. DDW: 2015. Sp. 421. Disponible en: <https://watch.ondemand.org>.
2. Ludwig D. Why Low Fat, Low-Calorie Diets Don't Work in Washington. DDW 2015. Eating Fat: The Good, the Bad and the Ugly. [AGA Presentation]. Washington, DC. DDW: 2015. Sp. 229. Disponible en: <https://watch.ondemand.org>.
3. O'Keefe. Colonic Metabolites and Cancer Risk. DDW 2015. Microbiome, Metabolites and Cancer. Microbiome, Metabolites

- and Cancer. [AGA Presentation]. Washington, DC. DDW: 2015. Sp208. Disponible en: <https://watch.ondemand.org>.
4. Wu, G. The microbiome and the GI tract. DDW 2015. [Breakfast with the Expert]. Washington, DC. DDW: 2015. Sp. 273.
  5. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Addendum: Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2014; 506:516.
  6. Liou AP, Paziuk M, Luevano, et al. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med* 2013; 5(178):178ra41
  7. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, et al. The effect of diet on the human gut microbiome: A metagenomic analysis in humanized genotobiotic mice. *Sci Transl Med* 2009; 1(6):6ra14.
  8. Chang E. Dietary Fat, the Gut Microbiome and Metabolic Risk. DDW 2015. AGA Presentation. Eating Fat: The Good, the Bad and the Ugly. [AGA Presentation]. Washington, DC. DDW: 2015. Sp231. Disponible en: <https://watch.ondemand.org>.
  9. Albenberg LG, Wu DG. Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease. *Gastroenterology* 2014; 146:1564-1572.
  10. Krajmalnik-Brown R, Ilhan ZE, Kang DW, et al. Effects of gut microbes on nutrient absorption and energy regulation. *Nut Clin Pract* 2012; 2:201-204.
  11. Leone V, Gibbons SM, Martínez K, et al. Effects of diurnal variation of gut microbes and high-fat feeding on host circadian clock function and metabolism. *Cell Host Microbe* 2015; 17(5):681-689.
  12. Péan N, Doignon I, Tordjmann T. Gut microbiota and bile acids: An old story revisited (again). *Clin and Res in Hepatol Gastroenterol* 2014; 38:129-131.
  13. Ma H, Patti MA. Bile acids, obesity and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28:573-583.
  14. Castillo E, Quezada N, Pimentel F, et al. Effect of Roux-in Y gastric bypass and hypocaloric diet on bile acids synthesis in Washington, DC. Presentada en AGA Main Session: DDW 2015 [resúmenes aceptados disponibles en la página de internet] mayo 2015 [citado 30 Mayo 2015]. Disponible en: <http://ddw.apprisor.org>.