ACTUALIZACIONES MONOGRÁFICAS

MICROBIOTA INTESTINAL-HUÉSPED: ¿NEXO SALUD–ENFERMEDAD?

HOST-GUT MICROBIOTA: HEALTH-DISEASE NEXUS?

Inés Kawior[1], Mónica Katz[1], Ana Cappelletti[1], Marianela Ackermann[1], María Álvarez[1], Vanesa Anger[1], Marisa Armeno[1], Lilia Cafaro[1], Tamara Cudi[1], Paola Harwicz[1], Silvia Sáenz[1], Martín Viñuales[1], Martín Giannini[1]

[1] Grupo de Trabajo Obesidad, Sociedad Argentina de Nutrición

Correspondencia: Inés Kawior
Grupo de Trabajo Obesidad, Sociedad Argentina de Nutrición. Pres. José E. Uriburu 264, 1º piso A (C1027AAF), CABA, Argentina
Tel.: 4952-2638/ Celular: 15-6977-3365. E-mail: kawiorines@gmail.com
Presentado: 7/8/14
Aceptado: 27/8/14

INTRODUCCIÓN

El estudio de la microbiota intestinal despertó gran interés en la última década a partir de trabajos que la vincularon con diversas patologías, como enfermedades inflamatorias del intestino, trastornos alérgicos y autoinmunes, cáncer de colon, síndromes neuropsiquiátricos, enfermedades metabólicas, como obesidad, enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2 (DM2)[1]. Diariamente se publican nuevos datos sobre la microbiota, tema sobre el cual aún quedan varios interrogantes y que genera expectativas sobre futuras posibilidades terapéuticas.

Se denomina microbiota al conjunto de microorganismos que reside en el intestino humano y que establece relaciones simbióticas entre ellos y con el huésped. El material genético de las bacterias que colonizan el cuerpo, denominado microbioma, contiene entre 100 y 150 veces más genes que el propio genoma humano[2,3,4]; es decir que de cada 10 células, nueve son bacterianas y una es humana. El intestino contiene 1.014 bacterias (es la mayor densidad microbiana de cualquier hábitat en todo el mundo) y más de mil especies[5], de las cuales el 95% vive en el colon[6,7]. La masa de bacterias en la materia fecal representa el 1-3% del peso corporal[8].

Gracias al desarrollo de técnicas modernas de secuenciación del ADN se lograron analizar poblaciones completas de microorganismos en sus hábitats naturales sin necesidad de aislarlos y cultivarlos[9,10]. La metagenómica analiza los genes microbianos y las proteínas expresadas por la microbiota, lo cual permite dilucidar su función potencial. Actualmente existen grandes bases de datos generadas por el Proyecto Microbioma Humano del NIH en Estados Unidos[11,12] y por el MetaHIT (Metagenomics of the Human Intestinal Tract) en Europa[13]. Las funciones de la microbiota pueden agruparse en tres grandes áreas: protectoras, tróficas y metabólicas[14].

Los seres humanos co-evolucionamos a lo largo de milenios con bacterias que habitan en el cuerpo. La microbiota intestinal, como un órgano exteriorizado o virtual, aumenta la capacidad fisiológica y metabólica del huésped, ya que favorece el desarrollo de la red capilar submucosa y del sistema inmune, y posee 80 familias de glucosa-hidrolasas capaces de degradar la fibra no digerible por los seres humanos[15,16]. Es por ello que el metabolismo debe entenderse como la suma del metabolismo del huésped y el de las bacterias que lo habitan, en su conjunto.

El microbioma es crucial para la salud y el bienestar; actúa como barrera intestinal y protege contra ciertos patógenos, participa en el desarrollo de las microvellosidades intestinales y en la transformación de ácidos biliares conjugados, produce vitaminas (B12 y K), colabora en la extracción de energía de la dieta a través de la fermentación de la fibra y es un importante regulador del desarrollo del sistema inmune. Diversas moléculas producidas por el microbioma intestinal tienen actividad inmunomoduladora: oligonucleótidos, péptidos y proteínas, ácidos

grasos de cadena corta, lipopolisacáridos, peptidoglicanos, ácidos biliares, productos de degradación de la colina y endocannabinoides[17].

Se postula que algunos síndromes neuropsiquiátricos estarían relacionados o se deberían al efecto de un *cross-talk* entre el cerebro y el sistema inmune intestinal: esquizofrenia, trastornos del ánimo, autismo, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por déficit de atención, anorexia, narcolepsia y síndrome de fatiga crónica. La influencia de la microbiota en la química del cerebro fue demostrada en forma convincente en roedores.

Las alteraciones cognitivas y conductuales en individuos genéticamente susceptibles podrían resultar de la alteración de la barrera hematoencefálica y la formación de autoanticuerpos[18]. Algunas bacterias intestinales producen sustancias neuroactivas, como ácido γ-aminobutírico (GABA) y serotonina, que tienen efectos ansiolíticos y antidepresivos en el eje intestino-cerebro, y han sido denominadas psicobióticos[19]. La microbiota participa, además, en la expresión de factores vitales para el SNC, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BNDF) y el receptor del N-metil-D-aspartato (NMDAR). Estas sustancias están disminuidas en ratones *germ-free*, mientras que aumentan con la administración de pre y probióticos y muestran efectos ansiolíticos[20]. Los lipopolisacáridos (LPS) alteran la actividad neuronal del sistema límbico y comprometen la función serotoninérgica[21].

El objetivo de la presente revisión es hacer una puesta al día sobre este campo emergente de la biología y destacar los aspectos relacionados con la enfermedad metabólica.

La microbiota: ¿nuestro otro genoma?

La mayoría de las bacterias intestinales pertenece a 7 phyla: el 90% a Firmicutes (200 géneros) y Bacteroidetes (25 géneros)[22]. Las otras especies son Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia, Fusobacteria y Cyanobacteria.

Existe gran variabilidad interindividual en la composición de la microbiota: se comparte sólo el 0,9% de bacterias en el intestino y el 2% en las manos, probablemente por la gran redundancia funcional. Sin embargo, pueden identificarse familias de genes: un "core microbioma" a nivel funcional, y es posible que desviaciones de ese "core" se asocien con estados patológicos, como la obesidad[23].

La flora única de cada individuo se configura por factores genéticos, ambientales y epigenéticos. Los recién nacidos poseen un intestino estéril, que es colonizado por bacterias de la madre en el canal del parto[24,25,26]. En cambio, los nacidos por cesárea son colonizados por gérmenes de la piel o del ambiente intrahospitalario[27,28]. Después de la primera inoculación, la microbiota se mantiene relativamente estable a partir del tercer año de vida[29,30,31].

La microbiota de mellizos monocigóticos criados en ambientes diferentes se asemeja más que la de personas no relacionadas, lo que sugiere que factores genéticos del huésped influyen en la plasticidad de la microbiota[32].

El promedio de adultos de Estados Unidos tiene un 15-20% menos de vías metabólicas que los habitantes nativos de Malawi (África) o Venezuela, hecho que sugiere que la dieta occidental, rica en grasas y pobre en fibra, conduce a la pérdida de microbiota[33].

La calidad de la dieta, su contenido calórico, los fármacos (especialmente los antibióticos), los pre y probióticos y la cirugía bariátrica, entre otros, modifican la microbiota[34,35].

MICROBIOTA Y ENFERMEDAD METABÓLICA

Microbiota y obesidad

Los primeros trabajos que relacionaron la microbiota con la obesidad fueron realizados en modelos animales. En el año 2004, Friedrick Bäckhed et al. observaron que el trasplante de microbiota a ratones *germ-free* (sin gérmenes) generó aumento de peso y de masa grasa, a pesar de la disminución de la ingesta. Por otra parte, los ratones *germ-free* son resistentes a la obesidad inducida por la dieta, lo que sugiere que existe algún factor mediado por la microbiota en la patogenia de la obesidad. En el año 2005, el grupo de Jeffrey Gordon publicó que los ratones ob/ob tienen 50% más Firmicutes y 50% menos Bacteroidetes (dos de las principales divisiones o phyla de la microbiota intestinal) que los ratones de peso normal. Así es como se generó la hipótesis de que los Firmicutes se asociarían a ganancia de peso[36].

La microbiota de sujetos obesos y delgados difiere significativamente a nivel de phylum. Estudios en roedores y en seres humanos obesos demostraron que la mayor proporción de Firmicutes y menor de Bacteroidetes se invierte con la disminución de peso[37,38].

La diferencia en la composición de la microbiota entre individuos delgados y obesos contribuiría en estos últimos al desarrollo de la enfermedad metabólica[39]. Participa en el aumento de la masa grasa, la insulinorresistencia y la inflamación de bajo grado

que caracterizan a la obesidad[40]. Si bien los estudios en animales sugieren a la microbiota como un factor causal en la obesidad, los datos en humanos no permiten determinar si las alteraciones de la microbiota son causa o consecuencia de la obesidad[41].

No hay un marcador microbiano único que se asocie con obesidad. Además de la composición de la microbiota, se postula a la diversidad bacteriana y la riqueza en número de genes como un nuevo biomarcador. La biodiversidad baja se asocia con IMC más alto, insulinorresistencia, dislipidemia y fenotipo inflamatorio, en comparación con individuos con riqueza bacteriana alta y comunidades bacterianas con distinta capacidad funcional[42]. En los obesos existe disminución de la diversidad bacteriana y aumento de la expresión de genes de vías metabólicas que favorecen la extracción de energía de la dieta[43].

En personas con sobrepeso/obesidad, la restricción calórica durante seis semanas se asoció con aumento del número y de la diversidad de genes bacterianos[44]; también se observó incremento de la biodiversidad luego de la cirugía bariátrica[45].

Con el trasplante de microbiota a ratones *germ-free* se observó aumento del 57% de la masa grasa y de la insulinorresistencia. Además, se duplicó la densidad capilar de las microvellosidades intestinales lo que favoreció la absorción de monosacáridos, hubo *up-regulation* de genes relacionados con la lipogénesis y síntesis de TGC, entre ellos la lipoproteinlipasa (LPL), y aumento de la expresión de acetil-Coa carboxilasa, sintasa de ácidos grasos (FAS), SREBP-1 y ChREBP. Todos ellos son necesarios para la lipogénesis de novo a nivel hepático[46,47].

El aumento de la LPL podría deberse a la inhibición del FIAF (fasting-induced adipose factor), también llamado ANGPTL-4 (angiopoyetina-like 4), que inhibe la actividad de la LPL; la supresión del FIAF llevaría a aumento de la LPL y acumulación de TGC en el tejido adiposo. Por otra parte, el trasplante de microbiota a ratones *germ-free* suprime la oxidación de ácidos grasos mediada por AMPk en músculo e hígado. Estos trabajos demostraron por primera vez que la microbiota, un factor ambiental, contribuye a la regulación del almacenamiento energético[48,49,50,51,52] (Figura 1).

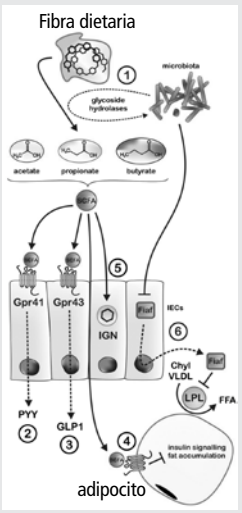

Figura 1: La microbiota intestinal influye en el depósito de grasas. 1) Producción de AGCC: acetato, propionato y butirato. 2 y 3) Secreción de GLP-1 y PYY por las células L del íleon distal y colon. 4) La activación del Gpr43 en el adipocito regula la acumulación de grasa en el tejido adiposo. 5) Butirato y propionato activan la gluconeogénesis intestinal (IGN). 6) La microbiota suprime la expresión del FIAF, un inhibidor de la LPL. Adaptado de Tilg & Moschen, 2014.

La fermentación de fibra y polisacáridos complejos no digeribles libera monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta (AGCC): acetato, propionato y butirato. Éstos son sustratos energéticos que representan el 10% de la energía de la dieta y también importantes reguladores metabólicos[53]. Los individuos obesos tienen niveles más altos de AGCC y menor energía residual de la dieta en las heces[54].

El acetato, el mayor producto de la fermentación microbiana, es sustrato para la síntesis de colesterol y triglicéridos a nivel hepático, y el propionato es sustrato para la gluconeogénesis[55]. Los AGCC activan receptores ligados a proteína G: GPR41 y GPR43; a nivel de las células enteroendócrinas intestinales liberan péptido YY (PYY) y GLP-1, que retrasan el tránsito intestinal y favorecen la extracción de energía de la dieta. A nivel del adipocito, la activación del GRP41 favorece la lipogénesis, inhibe la lipólisis e induce la producción de leptina[56].

El butirato, además de ser nutriente para los colonocitos, incrementa las uniones estrechas de las células epiteliales y bloquea la absorción de lipopolisacáridos. Por lo tanto, la fermentación de los polisacáridos y la producción de AGCC, además de aumentar la extracción de energía de la dieta, modulan la inflamación y la respuesta inmune del huésped, estimulan la producción de PYY y GLP-1,

refuerzan el eje intestino-cerebro en el control del apetito y mejoran la función de la célula β[57].

Microbiota e inflamación

Los ratones alimentados con una dieta rica en grasas presentan disrupción de las uniones estrechas y aumento de la permeabilidad del epitelio intestinal, con niveles dos a tres veces más altos de LPS circulantes, situación denominada endotoxemia metabólica[58]. Datos epidemiológicos en humanos demuestran que existe un nivel de endotoxemia normal que aumenta con la alimentación y disminuye con el ayuno[59].

La dieta rica en grasas aumenta la proporción de bacterias Gram negativas, que contienen LPS como componentes de sus membranas. Éstos se absorben por incorporación a los quilomicrones o por aumento de la permeabilidad intestinal, se unen a los complejos CD14/TLR4 en la superficie de células de la inmunidad innata y estimulan la liberación de citoquinas inflamatorias como: TNF-α, IL-1 e IL-6, coordinados por el factor nuclear kappa B (NF-κB)[60]. En ratones con deleción del receptor para LPS (complejo CD14/TLR4), la dieta rica en grasas no produce alteraciones metabólicas[61].

Cada vez se reconoce más que los sistemas metabólico y de la inmunidad innata están funcionalmente entrelazados. La endotoxemia sería el mediador entre la dieta rica en grasas y el estado inflamatorio crónico de bajo grado, el estrés oxidativo y la insulinorresistencia (IR), bien establecidos en la enfermedad metabólica. Los LPS participarían de la regulación de la adipogénesis.

En roedores, la inyección subcutánea de LPS, de igual manera que la dieta rica en grasas, provoca infiltración del tejido adiposo por macrófagos, aumento de marcadores inflamatorios, mayor contenido de TGC e IR a nivel hepático y aumento de peso a pesar de no asociarse a mayor ingesta calórica[62]. Los ácidos grasos saturados promueven inflamación e IR a través de la estimulación del sistema inmune innato, pero es probable que requieran de la estimulación inicial del complejo CD14/TLR4 por LPS[63].

La función de barrera estaría controlada por una relación de mutualismo entre las bacterias y el huésped. Mientras que la dieta rica en grasas contribuye a la disrupción de las proteínas de las uniones estrechas o zonula occludens (ocludina y claudina), la modulación de la microbiota con prebióticos aumenta GLP-2 y mejora la función de barrera. La activación del sistema endocannabinoide estimula la adipogénesis, mientras que los antagonistas de R endocannabinoides, en particular del receptor CB1, previenen la degradación de las uniones estrechas, aumentan ocludinas y controlan la adipogénesis.

La microbiota controla el tono del sistema endocannabinoide en el intestino y en el tejido adiposo. Los LPS regulan la síntesis de endocannabinoides por los macrófagos. La endotoxemia sería el *link* entre la dieta y la enfermedad metabólica[64,65,66] (Figura 2).

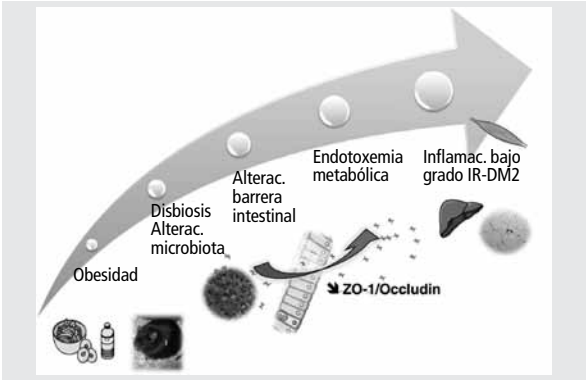

Figura 2: La dieta rica en grasas aumenta la cantidad de bacterias con LPS. La endotoxemia sería el *link* entre la dieta y la enfermedad metabólica. Adaptado de Canni P, et al., 2012.

Microbiota y cáncer

La microbiota modula la inflamación, influye la estabilidad del genoma de las células del huésped y produce metabolitos que funcionan como inhibidores de las deacetilasas de histonas. De este modo regularía epigenéticamente la expresión de genes del huésped. Ciertos metabolitos de las bacterias, como el sulfuro de hidrógeno, especies reactivas de O_2 y los ácidos biliares, han sido involucrados en la carcinogénesis, mutaciones y alteraciones del ADN, proliferación de células epiteliales y formación de criptas aberrantes[67].

La inflamación crónica y la secreción de citoquinas inflamatorias vinculan la colitis ulcerosa con el cáncer de colon. De hecho, se investiga la potencial acción terapéutica de pre y probióticos como inmunomoduladores en estas patologías[68]. Distintos trabajos sugieren la influencia de la microbiota en el metabolismo de los estrógenos y su relación con el cáncer de mama y de próstata[69].

Microbiota, insulinorresistencia (IR) y diabetes (DM)

En ratones obesos y diabéticos (ob/ob y db/db) se observa aumento de la permeabilidad intestinal y de la concentración de LPS. Particularmente existen cambios en la localización y distribución de zonula ocludens-1, de la claudina y la ocludina asociados[70]. Los niveles de LPS correlacionan con la insulinemia

en ayunas, y son más altos en individuos con diabetes, comparados con controles de igual edad, sexo e IMC. Steve Creeley postuló a la endotoxemia como inicio de la cascada inflamatoria que desemboca en DM2 y enfermedad metabólica[71].

Estudios metagenómicos demostraron que existe disminución de bacterias antiinflamatorias productoras de butirato (Roseburia spp y Faecalibacterium spp, ambos del phylum Firmicutes) en sujetos con DM2, comparados con grupo control[72]. El F. prausnitzii bloquea al factor nuclear kappa B y secreta metabolitos antiinflamatorios. Se desarrolló un modelo basado en datos metagenómicos capaz de distinguir sujetos con DM2 con un valor predictivo mayor que el IMC[73]. En pacientes con DM2 se observó disminución del phylum Firmicutes y de la clase Clostridia, con mayor proporción de Bacteroidetes y Proteobacteria en personas con DM2 e intolerancia a la glucosa[74].

Cierta evidencia sugiere que factores ambientales son capaces de modular la colonización intestinal e influir en el riesgo de desarrollar DM1 o autoinmune. Las interacciones entre la microbiota intestinal, anormalidades genéticas en la regulación de la inmunidad de la mucosa y aumento de permeabilidad intestinal, favorecerían el desarrollo de la DM1[75]. Esta hipótesis sugiere que una falla en el reconocimiento de antígenos bacterianos llevaría al sistema inmune adaptativo a atacar a las células β del páncreas. Investigaciones con ratones NOD (no obesos, desarrollan DM1) hallaron que ciertas especies bacterianas son protectoras contra el desarrollo de DM1. El tratamiento precoz con vancomicina disminuye bacterias Gram positivas y Gram negativas y se asocia a una disminución en la incidencia de DM1, quedando preservada la Akkermansia muciniphila, que tendría un rol protector[76].

Modulación de la microbiota

Existe una compleja interacción entre los actores de la dieta, la microbiota intestinal y la inmunidad innata en la génesis de la enfermedad metabólica. Aún se desconocen las interacciones entre gen-nutriente y microbiota-nutriente frente a factores obesogénicos, como la dieta rica en calorías[77].

Como ya fue expresado, la dieta modifica la microbiota, influye en el metabolismo del huésped y en el riesgo y desarrollo de enfermedad[78]. Las dietas ricas en grasas contribuyen a modificar la microbiota mediante la disminución de Bifidobacterias, el aumento de bacterias productoras de endotoxinas y el incremento de la absorción de LPS[79]. La restricción calórica, con distintas dietas reducidas en grasas, llevó a una disminución de los Firmicutes y un aumento de Bacteroidetes en 12 sujetos, seguidos por un año. Lo importante es que los cambios en la microbiota correlacionaron con el porcentaje de peso perdido[80]. Estudios con dietas ricas o deficientes en colina afectaron la formación de la placa aterosclerótica en roedores susceptibles al desarrollo de aterosclerosis[81].

El tratamiento con antibióticos mejora los síntomas digestivos funcionales. Tanto antibióticos como probióticos reducen los niveles de endotoxemia, la ganancia de peso y de masa grasa, la IR y la intolerancia a la glucosa[82]. Los probióticos son microorganismos vivos, beneficiosos para el huésped, que interactúan con las células gastrointestinales y el sistema inmunológico, modulan la respuesta inmune e inflamatoria frente a patógenos, en situaciones agudas o crónicas, donde existe una desregulación inmunopatológica, tales como colon irritable y cáncer de colon[83].

Los prebióticos son sustancias no digeribles, fermentables selectivamente, que generan cambios específicos en la composición y actividad de la microbiota, confiriendo un beneficio al huésped[84]; aumentan el largo de las vellosidades intestinales, la profundidad de las criptas y el espesor de la capa mucosa en el yeyuno y el colon[85]. El agregado de 10-20 g de fructooligosacáridos a la dieta modula la microbiota, aumenta el contenido de Bifidobacterium, promueve la producción de AGCC, incrementa la expresión colónica de las proteínas de unión estrecha, disminuye la endotoxemia y la inflamación, y mejora la tolerancia a la glucosa[86].

El butirato mejora el tránsito intestinal y reduce el tiempo de contacto de la mucosa intestinal con poliaminas y metabolitos tóxicos; también estimula la diferenciación de células L en el colon proximal y la síntesis y secreción de proglucagón, GLP-1 y GLP-2. La producción de GLP-2 se asocia con mejoría de la función de la barrera intestinal por la restauración de la expresión y distribución de proteínas de las uniones estrechas. Utilizando un antagonista de GLP-2 se bloquearon los efectos beneficiosos de los prebióticos. La modulación de la microbiota por los prebióticos puede mejorar la sensibilidad a la leptina y corregir la leptinorresistencia presente en individuos con obesidad y DM2[87].

Además, podría aumentar el gasto energético por modulación de la función mitocondrial[88]. El agregado de inulina a la dieta favorece el crecimiento de Faecalibacterium prausnitzii, una bacteria que

modula la inflamación en sujetos obesos y diabéticos[89]. La Akkermansia muciniphila se alimenta de la capa de mucus sobre el epitelio intestinal; la dieta rica en grasas disminuye la concentración de esta bacteria y afina la capa de moco, mientras que el uso de prebióticos aumenta su concentración, disminuyen los niveles de LPS y de masa grasa, y mejora la tolerancia a la glucosa[90].

Prebióticos, probióticos y simbióticos pueden alterar la flora sutil y transitoriamente, pero cambios más radicales pueden alcanzarse con el trasplante de materia fecal. Este procedimiento fue exitoso en la colitis ulcerosa resistente al tratamiento convencional y en infecciones recurrentes por Clostridium difficile. Datos preliminares mostraron mejoría de la insulinorresistencia periférica con el trasplante de materia fecal a pacientes obesos[91].

Microbiota y cirugía bariátrica

Las intervenciones quirúrgicas del tracto gastrointestinal tienen profundos efectos en la microbiota en general y en la producción de AGCC en particular. La microbiota cambia hacia un perfil menos obesogénico: aumentan los Bacteroidetes y las Proteobacterias, disminuyen los Firmicutes y se incrementa la riqueza bacteriana[92].

Con la reconfiguración del tránsito intestinal en el bypass gástrico en-Y-de-Roux (BPYR) se modifican simultáneamente la dieta, el pH, los nutrientes intestinales, los niveles de sales biliares y las hormonas intestinales. Además, el uso de antibióticos preoperatorios puede provocar cambios transitorios en la microbiota. Es difícil establecer si las modificaciones en la microbiota se deben a los cambios anatómicos y fisiológicos, a la restricción calórica, a cambios en los nutrientes, o en el tránsito de los mismos que se asocian con la cirugía[93].

Se observó que el trasplante de materia fecal de ratones operados de BGYR optimiza la pérdida de peso, lo que sugiere un rol de la microbiota post cirugía en el descenso de peso y en los beneficios metabólicos obtenidos con la cirugía. Es probable que los cambios en la luz intestinal (nutrientes, secreciones biliopancreáticas o microbiota), su interacción con el epitelio intestinal y las vías de señalización neurohormonal, influyan en el metabolismo y en el balance energético del huésped para lograr los beneficios observados luego de la cirugía bariátrica[94].

La modulación de los ácidos biliares por la microbiota puede estimular el eje intestino-cerebro-hígado, regular la saciedad y llevar a la mejoría del metabolismo de la glucosa. Los ácidos biliares son metabolitos transgenómicos, sintetizados por el hígado y liberados a la bilis, que regulan el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino. El 95% regresa al hígado por la circulación enterohepática y el resto es de-conjugado por la microbiota y eliminado como ácidos biliares secundarios[95]. Además de intervenir en el metabolismo del colesterol, las grasas y las vitaminas liposolubles, los ácidos biliares son moléculas de señalización importante.

Hay transportadores y receptores de ácidos biliares en plasma, hígado, riñón y corazón. Activan el receptor nuclear farnesoide X (FXR) en los enterocitos del íleon para liberar factor de crecimiento fibroblástico (FGF 15/19), que en condiciones normales disminuye la síntesis de ácidos biliares en la fase postprandial (*feedback* negativo)[96,97]. A nivel hepático, el FGF15 compite con el FXR y puede estar involucrado en la síntesis diferencial de dos ácidos biliares primarios (cólico y muricólico), con diferencias en la solubilidad de colesterol en las micelas (uno es más hidrofílico y el otro más anfipático), que modulan la absorción y producción de colesterol por el hígado.

Hay FXR en la célula beta, lo que sugiere una regulación en la homeostasis de la glucosa. La microbiota puede influir indirectamente en la esteatosis hepática y la lipoperoxidación por acción del FXR sobre la secreción de ácidos biliares. Además, los ácidos biliares secundarios inhiben la captación de AGL por el hígado y disminuirían la esteatosis hepática[98]. En ratones *germ-free*, existe un aumento del 25% de colesterol y de ácidos biliares conjugados en sangre, mientras que disminuye su excreción fecal[99].

Los ácidos biliares también actúan como moléculas de señalización sobre el receptor de membrana TGR5: a nivel del tejido adiposo pardo aumentan el gasto energético, y a nivel de las células L del íleon distal y del colon inducen la secreción de GLP-1. Por último, estimulan la 2-iodo-tironinadeiodinasa, que convierte T4 en T3, y aumenta el metabolismo basal y el gasto energético[100].

Resumen

El resumen que se presenta a continuación describe los mecanismos a través de los cuales la microbiota influye en el metabolismo[101].

1) • Aumento de la extracción de energía de la dieta: ↑AGCC.
- Modulación neuroendocrina: GPR41 y GPR43 ↑PYY y aumento de lipogénesis.
- Supresión del FIAF: ↑LPL.

- Inhibición de fosforilación de AMPk, aumentada en los ratones *germ-free* (↑β-oxidación).

2) Metabolismo de los ácidos biliares: regulan la transcripción de genes del metabolismo de glucosa y lípidos a través del R farnesoide X (FXR), y sobre el receptor de membrana TGR5 aumentan la secreción de GLP-1 por las células L del intestino y activan la lipólisis en el tejido adiposo pardo. ↑conversión de T4 a T3.
3) Producción de trimetilamina a partir de la colina de la dieta (carnes rojas, huevos, lácteos), un derivado proaterogénico que aumenta el riesgo cardiovascular.
4) Función de barrera (espesor del moco, uniones estrechas): LPS e inflamación de bajo grado se relacionan con insulinorresistencia. La endotoxemia metabólica conduce a lipogénesis de novo en hígado, estrés oxidativo, infiltración del tejido adiposo por macrófagos, esteatosis hepática.

a) La modulación de la microbiota con prebióticos ↑GLP2 y mejora función de barrera.
b) El tono endocanabinoide es estimulado por los LPS. El bloqueo del receptor CB1 ↑ocludinas, ↓la permeabilidad intestinal y protege contra inflamación de bajo grado y desarrollo de obesidad. Regula la adipogénesis.

CONCLUSIONES

La microbiota se identificó en los últimos años como un nuevo órgano que afecta varios sistemas biológicos, incluidos el sistema inmune, metabólico y el desarrollo del SNC. Los datos iniciales en modelos animales, y más recientemente en humanos, sugieren que la microbiota y la endotoxemia juegan un rol en el desarrollo y evolución de la enfermedad metabólica. Los AGCC, especialmente butirato y propionato, son vías plausibles a través de las cuales la microbiota ejerce sus efectos.

El estudio de la microbiota intestinal es un área de investigación promisoria en pleno desarrollo. Los datos disponibles son iniciales y a veces contradictorios. El desafío futuro es conocer más acerca de la interacción de los microorganismos entre sí y, a su vez, con el huésped. Resta, además, avanzar en la investigación de todos los factores moduladores del microbioma. Con todos estos avances, se abrirán expectativas atrayentes en relación a la posibilidad de controlar y manipular la microbiota para obtener efectos metabólicos beneficiosos, que puedan utilizarse para el abordaje terapéutico de enfermedades crónicas prevalentes como la obesidad, la diabetes, el síndrome metabólico y diversas enfermedades inflamatorias intestinales.

REFERENCIAS

1. Khanna S, Tosh P. A Clinician's Primer on the Role of the Microbiome in Human Health and Disease. Mayo Clin. Proc. 2014; 89(1):107-114.
2. Cani P, Delzenne N. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care 2007, 10:729-734
3. Bäckhed F, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. PNAS 2004; 101 (44): 15718-15723.
4. Holmes E. et al. Gut microbiota composition and activity in relation to host metabolic phenotype and disease risk. Cell Metabolism. 2012; 16:559-564.
5. Cani P, Delzenne N. The gut microbiome as therapeutic target. Pharmacology & Therapeutics 2011; 130:202-212.
6. Rodizo MR, Mendoza MC. Identificación bacteriana mediante secuenciación del ARNr 16S: fundamento, metodología y aplicaciones en microbiología clínica. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 2004; 22(4):238-45.
7. Ley R, Peterson D, Gordon J. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. Cell 2006;124:837-848.
8. The Lords of the Human Genome. Eat to live or live to eat? Cell 2013;155:5-7.
9. Holmes E, Li J, Marchesi J, Nicholson J. Gut microbiota composition and activity in relation to host metabolic phenotype and disease risk. Cell Metab. 2012, 16: 559-564.
10. Turnbaugh P, Jeffrey I. Gordon. The core gut microbiome, energy balance and obesity. J. Physiol. 587.17, 2009, 4153-4158.
11. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature 2012, 486: 207-214.
12. The Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. Nature 2012, 486: 215-221.
13. Qin J, et al. MetaHIT Consortium. A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing. Nature. 2010; 464(7285): 59-65.
14. Robles Alonso V, Guarner F. Linking the gut microbiota to human health. British Journal of Nutrition 2013; 109: S21-S26.
15. Cani P, Delzenne N. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care 2007, 10:729-734.
16. Holmes E, et al. Gut microbiota composition and activity in relation to host Metabolic phenotype and disease risk. Cell Metabolism 2012, 16: 559-564.
17. Holmes E, et al. Gut microbiota composition and activity in relation to host metabolic phenotype and disease risk. Cell Metabolism 2012, 16: 559-564.
18. Khanna S, Tosh P. A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease. Mayo Clin. Proc. 2014; 89(1): 107-114.
19. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. Biol. Psychiatry 2013; 74(10):720-6.
20. Savignac HM. Prebiotic feeding elevates central brain derived neurotrophic factor, N-methyl-D-aspartate receptor subunits and D-serine. Neurochem Int. 2013; 63(8):756-64.

21. Bested AC, Logan AC, Selhub EM. Intestinal microbiota, probiotics and mental health. Gut Pathog. 2013; 5(1):3-13.
22. Qin J, et al. MetaHIT Consortium. A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing. Nature. 2010; 464(7285): 59-65.
23. Turnbaugh P, Jeffrey I. Gordon. The core gut microbiome, energy balance and obesity. J. Physiol. 587.17, 2009, 4153-4158.
24. Ley R, Peterson D anf Gordon J. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. Cell 2006; 124: 837-848.
25. The Lords of the Human Genome. Eat to live or live to eat? Cell 2013;155:5-7.
26. Robles Alonso V, Guarner F. Linking the gut microbiota to human health. British Journal of Nutrition 2013; 109: S21-S26.
27. Moreno Villegas JM. Flora bacteriana intestinal. An. Pediatr. Monogr. 2006; 4(1):12-9.
28. Blustein J, et al. Association of caesarean delivery with children adiposity from age 6 weeks to 15 years. Int. J. Obes. 2013; 37: 900-906.
29. Calisle EM, Morowitz MJ. Pediatric surgery and the human microbiome. J. Ped. Surgery 2011; 46,577-84.
30. Palmer C, et al. Development of the human infant intestinal microbioma. Plos. Biol. 2007; 5(7):e177.
31. Brüssow H. Microbiota and healthy ageing: observational and nutritional intervention studies. Biotechnology 2013; 6: 326-334 Genetic Control of Obesity and Gut Microbiota.
32. Parks B, et al. Genetic control of obesity and gut microbiota. Cell Metabolism 2013; 17: 141-152.
33. Fang S, Evans R. Wealth management in the gut. Nature 2013; 500:538-539.
34. Cox L, Blaser M. Pathways in microbe-induced obesity. Cell Metabolism 2013; 17: 883-894.
35. Trasande L, Blustein J, Liu M, Corwin E, Cox LM, Blaser. Int. J. Obes. 2012.
36. Microbiome. A complicated relationship status. Nature 2014; 508: S61-S63.
37. Ley R, Bäckhed F, Turnbaugh P, Gordon J. Obesity alters gut microbial ecology. PNAS 2005; 102 (31) 11070-11075.
38. Furet JP, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss. Diabetes 2010; 59: 3049-3057.
39. Prakash S, et al. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. Biologics: Targets and Therapy 2011:5 71-86.
40. Cani P, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes 2007; 56:1761-1772.
41. Trivedi B. Microbiome. Nature 2012; 492: S60-S61 .
42. Le Chatellier E, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. Nature 2013; 500: 541-549.
43. Turnbaugh P, Gordon JI. The core gut microbiome, energy balance and obesity. J. Physiol. 587.17, 2009, 4153-4158.
44. Cotillard A, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. Nature 2013; 500: 585-592.
45. Liou A, et al. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. Sc.i Transl. Med. 2013; 5: (178ra41) 1-11.
46. Bäckhed F, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. PNAS 2004; 101 (44): 15718-15723.
47. Walker A, Parkhill J. Fighting obesity with bacteria. Science 2013, 341: 1069-1070.
48. Bäckhed F, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. PNAS 2004; 101 (44): 15718-15723.
49. Cani P, Delzenne N. The gut microbiome as therapeutic target. Pharmacology & Therapeutics 2011, 130: 202-212.
50. Cani P, Delzenne N. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care 2007, 10:729-734.
51. Cox L, Blaser M. Pathways in microbe-induced obesity. Cell Metabolism 2013; 17: 883-894.
52. Tilg H, Moschen A. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. Gut gutjnl-2014-306928. Published Online First: 15 May 2014.
53. Cox L, Blaser M. Pathways in microbe-induced obesity. Cell Metabolism 2013; 17: 883-894.
54. Vrieze A, Holleman F, Zoetendal EG. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. Diabetologia 2010; 53:606-613.
55. Fallucca F, Porrata C, Fallucca S, Pianesi M. Influence of diet on gut microbiota, inflammation and type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab. Res. Rev. 2014; 30 (Suppl. 1): 48-54.
56. Cox L, Blaser M. Pathways in microbe-induced obesity. Cell Metabolism 2013; 17: 883-894.
57. D'Aversa F, et al. Gut microbiota and metabolic syndrome. Intern. Emerg. Med. 2013; 8 (Suppl 1):S11-S15.
58. Cani P, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes 2007; 56:1761-1772.
59. Cani P, 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; 50:2374-2383.
60. Kriegel MA, Sefik E, Hill JA, Wu HJ, Benoist C, Mathis D. Naturally transmitted segmented filamentous bacteria segregate with diabetes protection in nonobese diabetic mice. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2011; 108:11548-11553.
61. Cani P, et al. Dietary non-digestible carbohydrates promote L-cell differentiation in the proximal colon of rats. British Journal of Nutrition 2007; 98: 32-37.
62. Cani P, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes 2007; 56:1761-1772.
63. Cani P, et al. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. Gut Microbes 2012; 3 (4) 279-288.
64. Creely SJ, et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. Am. J. Physiology Endocrinology and Metabolism 2007; 292:740-747.
65. Muccioli G, et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. Mol. Syst. Biol. 2010; 6: 392.
66. Cani P, et al. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. Gut Microbes 2012; 3 (4) 279-288.
67. Prakash S, et al. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. Biologics: Targets and Therapy 2011:5 71-86.

68. Chen CC, Lin WC, Kong MS, Shi HN, Walker WA, Lin CY, Huang CT, Lin YC, Jung SM, Lin TY. Oral inoculation of probiotics Lactobacillus acidophilus NCFM suppresses tumour growth both in segmental orthotopic colon cancer and extra-intestinal tissue. Br. J. Nutr. 2012; 107:1623-1634.
69. Cavalieri E, Rogan EG. J. Steroid. Biochem Mol. Biol. 2011; 125(3-5):169-80.
70. Cani P, et al. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. Gut Microbes 2012; 3 (4) 279-288.
71. Muccioli G, et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. Mol Syst Biol. 2010; 6: 392 .
72. Qin J. A metagenome wide association stydy of gut microbiota in type 2 diabetes. Nature 2012;490:55-60.
73. Karlsson FH. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. Nature 2013; 498:99-103.
74. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. Plos One. 2010;5:e9085.
75. Vaarala O, Atkinson MA, Neu J. The "perfect storm" for type 1 diabetes: the complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity. Diabetes 57:2555, 2008.
76. Hansen C. Early life treatment with vancomycin propagates Akkermansia muciniphila and reduces diabetes incidence in the NOD mouse. Diabetologia 2012; 55:2285-2294.
77. Parks B, et al. Genetic control of obesity and gut microbiota. Cell Metabolism 2013; 17: 141-152.
78. Maurice DC, Carmody R, Gootenberg D, Button J, Wolfe B, Ling A, Peter J. Turnbaugh diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. Nature 2014; 505: 559.
79. Cani P, 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; 50:2374-2383.
80. Ley R, Bäckhed F, Turnbaugh P, Gordon J. Obesity alters gut microbial ecology. PNAS 2005; 102 (31) 11070-11075.
81. Wang Z, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. Nature 2011; 472: 57-63.
82. Gibson G. Dietary prebiotics: current status and new definition. IFIS Functional 2011; 7:1-19.
83. Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología. 2011. Probióticos y prebióticos. http:/ /www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.
84. Binns N. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota. ILSI Europe Monograph Series, 2013.
85. Kleessen B, Hartmann L, Blaut M. Oligofructose and long-chain inulin: influence on the gut microbial ecology of rats associated with a human faecal flora. Br. J. Nutr. 2001; 86: 291-300.
86. Cani P, 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; 50:2374-2383.
87. Cani P, et al. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. Gut. Microbes 2012; 3 (4) 279-288.
88. Kootte RS. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. Diabetes, Obesity and Metabolism 14:112-120, 2012.
89. Ramirez-Farias C, Slezak K, Fuller Z, Duncan A, Holtrop G, Louis P. Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of Bifidobacterium adolescentis and Faecalibacterium prausnitzii. Br. J. Nutr 2009; 101, 541-550.
90. Everard A, et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1219451110, 2013.
91. Vrieze A, et al. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. Diabetologia 2010; 53:606-613.
92. Li J, Ashrafian H, Bueter M, et al. Metabolic surgery profoundly influences gut microbial-host metabolic cross-talk. Gut. 2011; 60:1214-1223.
93. Schoenfeld PS, et al. The microbiota and bariatric surgery: it's a bug's life. Gastroenterology 2012; 142:399-408.
94. Liou A, et al. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. Science Transl. Med. 2013; 5 (178): 41.
95. Kohli R, Seeley R. The search for mechanisms underlying bariatric surgery. Nat. Rev. Endocrinol 2013; 9: 572-574.
96. Aguiar Vallim, et al. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism. Cell Metab. 2013; 17: 657-669.
97. Swann J, et al. Systemic gut microbial modulation of bile acid metabolism in host tissue compartments. PNAS 2011; 108 (suppl. 1): 4523-4530.
98. Ryan K, et al. FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy. Nature 2014, doi:10.1038/nature13135.
99. Kohli R, Seeley R. The search for mechanisms underlying bariatric surgery. Nat. Rev. Endocrinol. 2013; 9: 572-574.
100. Kootte RS. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. Diabetes, Obesity and Metabolism 14:112-120, 2012.
101. D'Aversa F, et al. Gut microbiota and metabolic syndrome. Intern. Emerg. Med. 2013; 8 (Suppl 1):S11-S15.