



## Modulación de la microbiota intestinal y patogénesis de la obesidad (*Modulation of the intestinal microbiota and pathogenesis of obesity*).

Jorly Mejía-Montilla<sup>1</sup>, Nadia Reyna-Villasmil<sup>1</sup>, Alfonso Bravo-Henríquez<sup>1</sup>, Andreina Fernández-Ramírez<sup>1</sup>,  
Eduardo Reyna-Villasmil<sup>2</sup>✉

<sup>1</sup> Facultad de Medicina de La Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

<sup>2</sup> Servicio de Investigación y Desarrollo. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Venezuela.

Recibido: 25 de Enero de 2021

Aceptado: 11 Junio de 2022

Publicado online: 20 de Junio de 2022

[REVISIÓN]

PII: S2477-9369(21)10005-R

### Resumen(español)

La microbiota intestinal es el grupo de microorganismos que colonizan el tracto gastrointestinal. El número de estos supera diez veces el número de células somáticas y cien veces el número de genes del huésped. La microbiota intestinal en el cuerpo humano tiene funciones en el proceso de digestión de alimentos, absorción de energía y modulación inmunitaria, fundamentales para el mantenimiento de la salud. Los cambios en la composición de la microbiota intestinal inicia después del nacimiento por los efectos de la nutrición y estado metabólico. Las modificaciones de la composición han llamado la atención sobre su papel en el desarrollo de la obesidad, ya que la disbiosis puede alterar la permeabilidad de la barrera intestinal, lo que conduce a cambios metabólicos asociados a endotoxemia. Los cambios benéficos de la composición pueden lograrse a través tanto de la modificación de hábitos dietéticos como con el uso de algunas sustancias que promueven estos cambios. La modulación de los efectos de la microbiota intestinal con el uso de prebióticos y probióticos ha demostrado efectos en parámetros tanto antropométricos como metabólicos. El objetivo de esta revisión fue evaluar la asociación entre la modulación de la microbiota intestinal y la patogénesis de la obesidad.

### Palabrasclave(español)

*Obesidad; Microbiota intestinal; Trastornos metabólicos; Probióticos; Prebióticos.*

### Abstract(english)

The group of microorganisms that colonize the gastrointestinal tract is known as the intestinal microbiota. The number of these exceeds ten times the number of somatic cells and one hundred times the number of host genes. The intestinal microbiota in the human body has functions in the process of food digestion, energy absorption, and immune modulation, which are fundamental for the maintenance of health. Changes in the composition of the gut microbiota begin after birth due to the effects of nutrition and metabolic status. Compositional modifications have drawn attention to their role in the development of obesity, as dysbiosis can alter the permeability of the intestinal barrier, leading to metabolic changes associated with endotoxemia. Beneficial compositional changes can be achieved through both modification of dietary habits and the use of some substances that promote these changes. Modulation of the effects of the intestinal microbiota with the use of prebiotics and probiotics has demonstrated effects on both anthropometric and metabolic parameters. The aim of this review was to evaluate the association between gut microbiota modulation and the pathogenesis of obesity.

## Keywords(english)

Obesity; Intestinal microbiota; Metabolic disorders; Probiotics; Prebiotics.

### Introducción

La obesidad es una epidemia mundial que ocurre tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. Los resultados de diferentes estudios demuestran que más de 400 millones de adultos padecen obesidad y otros 1.600 millones tienen sobrepeso. El porcentaje de sujetos obesos continúa aumentando en forma constante y esta tendencia es aún más marcada en niños y jóvenes (1,2).

La microbiota intestinal (MI), la comunidad colectiva de microorganismos en el tracto gastrointestinal, representa un papel crítico en el metabolismo humano, en parte actuando como inmunomodulador. Varias investigaciones han intentado establecer el papel de los cambios cuantitativos y cualitativos de la MI en la aparición y desarrollo de la obesidad. Estos cambios son impulsores de la meta-inflamación observada en la obesidad, producto de la composición alterada de la MI (3). El objetivo de esta revisión fue evaluar la asociación entre la modulación de la MI y la patogénesis de la obesidad

### Metodología de la búsqueda de la información

Entre julio y noviembre de 2020 fueron examinadas las bases de datos electrónicas de literatura científica biomédica (UP To DATE, OVIDSP, ScienceDirect y PUBMED) para investigar los artículos elegibles en las últimas dos décadas (2000 - 2020). Los términos de búsqueda en las bases de datos empleados fueron: "microbiota intestinal", "obesidad", "trastornos metabólicos", "probióticos" y "prebióticos". Se incluyeron los artículos disponibles en inglés y en español. Fueron escogidos estudios realizados en humanos, animales y cultivos celulares en idioma inglés y español. La evidencia fue incluida debido a que era relevante y actualmente vigente de los efectos moduladores de la MI en la fisiopatología de la obesidad.

### Desarrollo y composición de la microbiota intestinal

En el cuerpo humano, la flora bacteriana intestinal, debido a sus numerosas funciones y peso (entre 1 y 1,5 Kilogramos) puede ser considerada como un órgano plenamente funcional (4). El número de

bacterias presentes en 1 gramo de heces es aproximadamente de 10<sup>12</sup> bacterias (5). En el intestino humano existen dos grandes grupos de microorganismos, el grupo más importante corresponde a: Firmicutes y Bacteroidetes, seguido por el grupo menos común correspondiente a *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Cyanobacteria* y *Spirochaetae* (6).

El número de bacterias en el intestino humano supera diez veces el número de células somáticas y el número de genes supera en cien veces el de los genes propios. Además, el genoma de los microorganismos que están en el sistema gastrointestinal es considerado como el tercero de los mamíferos luego del genoma que está en el núcleo y las mitocondrias de las células. Además, la información genética diferente al de las células de los mamíferos es fundamental para el complementar las funciones metabólicas del huésped (7).

La composición de la MI varía según la porción intestinal evaluada y depende, en gran medida, de la disponibilidad de oxígeno y del pH que prevalece en cada porción específica. No obstante, existen factores que modifican la cantidad y composición de la flora intestinal, como edad, dieta y genotipo del huésped (3). El mayor número de bacterias está en la porción final del tracto digestivo, el colon, mientras que el ambiente ácido del estómago solo permite la supervivencia de una cantidad relativamente pequeña de microorganismos. La porción intestinal más superior presenta principalmente bacterias aeróbicas, mientras que la porción inferior tiene mayor proporción de microorganismos anaerobios (8).

El intestino fetal es estéril y las primeras bacterias que colonizan son las del tracto genitourinario materno (9). Los recién nacidos por cesárea tienen una composición diferente de la MI comparado con los nacidos por vías vaginal. Los recién nacidos por vía vaginal muestran colonización por bacterias de tipo *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* inmediatamente después del parto, mientras que en los recién nacidos obtenidos por cesárea estos microorganismos aparecen aproximadamente a los 30 días (4). El método de alimentación del recién nacido también afecta el tipo de microorganismo y su crecimiento. Los recién nacidos alimentados con leche materna presentan colonización por *Bifidobacterium*, que tiene la capacidad de absorber elementos que serían imposibles de asimilar cuando están ausentes. Al final del primer año de vida, la MI del

lactante es similar a la del adulto, pero al final del segundo año de vida comienza a desempeñar sus funciones de forma completa tanto en la fermentación de alimentos como en la regulación de fenómenos inmunológicos del huésped (9,10).

La influencia del genotipo del huésped también ha sido confirmada en observaciones de la composición de la MI tanto entre gemelos y mellizos como con sus madres (11). También existe evidencia de diferencias geográficas en la composición de la flora intestinal. De igual forma, existen diferencias entre los habitantes de Asia, América, África y Europa (12). En sujetos adultos, la composición es relativamente estable durante el resto de la vida.

Los factores que producen cambios perjudiciales, o disbiosis (trastorno cuantitativa, cualitativa y funcional de la MI), dependen principalmente del estilo de vida. Los efectos de la dieta son inquestionables. El consumo de la dieta occidental típica, caracterizada por baja ingesta de fibra con alto consumo de grasas y carbohidratos, tiene efectos negativos sobre la composición (13). Otras causas conocidas son estrés crónico y uso de fármacos (especialmente antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos) (14).

### **Función de la microbiota intestinal**

La MI tiene funciones fundamentales en los procesos de digestión de alimentos y absorción de energía. La mucosa intestinal está cubierta por una gruesa capa de moco que actúa como barrera protectora contra sustancias nocivas. La barrera consta de 2 capas, una capa interna y otra externa. Los microbios comensales y ambientales colonizan y permanecen en la capa de moco exterior uniéndose a través de moléculas similares a las lectinas, mientras que la capa de moco interior es relativamente estéril. El moco está compuesto por glicoproteínas de alto peso molecular denominadas mucinas. Estas se producen y empaquetan en gránulos secretores dentro del citoplasma de las células caliciformes y son secretadas en la membrana apical. En condiciones normales, las células caliciformes producen continuamente moco para mantener una capa de moco funcional; sin embargo, los factores genéticos y ambientales pueden modular la función de las células caliciformes y la producción de moco. Los ácidos grasos de cadena corta producidos por los microorganismos comensales no sólo proporcionan nutrientes a los colonocitos, sino que también aumentan la producción y secreción de moco.

Además, también modulan la homeostasis inmunitaria y la tolerancia intestinal (15).

Por otra parte, el genoma de estos microorganismos es más rico y variado que el genoma del huésped, por lo cual proporcionan a los humanos diferentes enzimas digestivas y facilitan la activación de varias vías metabólicas. Además, la fermentación de los alimentos causada por la MI proporciona hasta 10% de la energía obtenida de los alimentos (16). Por lo tanto, sus funciones y composición afectan directamente la regulación del peso y la cantidad de tejido adiposo corporal.

Estos microorganismos también tienen un papel central en la modulación de la respuesta inmune del huésped. El fortalecimiento de la integridad del epitelio intestinal, a través de la estimulación de la producción y secreción de anticuerpos - péptidos con actividad antibacteriana y de la producción de mucina intestinal, es el mecanismo responsable de la activación y maduración de las células del sistema inmune (17). La composición de la MI influye en la homeostasis inmunitaria al regular la población de linfocitos, así como la relación de linfocitos Th1 (proinflamatorios) / Th2 (antiinflamatorios). También protegen directamente al huésped contra microorganismos potencialmente patógenos, incluyendo *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella* y *Clostridium*, a través de una modulación cualitativa y cuantitativa de los nutrientes disponibles en la luz intestinal (18).

Finalmente, los microorganismos intestinales desempeñan aspectos importantes en la síntesis de vitamina K y vitaminas B (incluidas B12, B1 y B6), circulación de ácidos biliares y transformación de carcinógenos mutagénicos (aminas heterocíclicas y compuestos N-nitrosos), cuya producción intestinal esta intensificada en sujetos con dietas ricas en carnes rojas. Además, también están involucrados en la síntesis de lisina y treonina (19).

### **Microbiota intestinal y trastornos metabólicos**

La disbiosis de la flora intestinal contribuye a la aparición de trastornos metabólicos relacionados con la obesidad. Varias investigaciones han demostrado que los sujetos con exceso de peso corporal tienen diferencias significativas en la composición de la MI, con un dominio de bacterias del género *Mollicutes* que tienen una alta capacidad de obtener energía de los alimentos (20).

Investigaciones en ratones libres de gérmenes intestinales proporcionaron evidencias de la asociación entre la alteración de la composición de la MI y la

incidencia de trastornos metabólicos. La obesidad está caracterizada por absorción energética más eficiente de los alimentos, facilitada por los microorganismos intestinales (21). Estudios con ratones obesos han demostrado que tienen mayor cantidad de Firmicutes y valores más bajos de *Bacteroidetes* comparado con ratones delgados. Además, el análisis de la secuencia genética demostró aumento en el número de genes responsables del aumento de la disponibilidad de energía de los alimentos. El trasplante de microbiota fecal a ratones obesos libres de microorganismos resulta en menor aumento de peso cuando la MI trasplantada proviene de ratones delgados (22).

El análisis de los efectos de la composición de la MI en el desarrollo de la obesidad demuestran varios posibles mecanismos:

- La absorción de energía es más eficiente, ya que al digerir los carbohidratos en el colon es posible obtener hasta 10% más de energía suministrada con los alimentos, y su forma principal son los ácidos grasos de cadena corta. Los sujetos con sobrepeso tienen mayores concentraciones de estos ácidos grasos en las heces (22).

- Los cambios en la MI contribuyen a la supresión del factor adiposo inducido por el ayuno, que es un inhibidor de la actividad de la lipoproteína lipasa. Como consecuencia de la supresión del inhibidor, la actividad de la lipoproteína lipasa aumenta y lleva a mayor incorporación intracelular de ácidos grasos y a acumulación de triglicéridos en el tejido adiposo (23).

- Las alteraciones de la composición de la MI pueden causar una translocación bacteriana. La disfunción de la barrera mucosa intestinal puede traducirse en translocación de cantidades considerables de microorganismos viables, sobre todo de género aeróbico y fenotipo Gram negativo. Después de cruzar la barrera epitelial, las bacterias pueden alcanzar áreas extraintestinales a través de los conductos linfáticos (24). La integridad de los enterocitos puede debilitarse en condiciones de disbiosis al disminuir la síntesis de ocludina y zonulina, proteínas estructurales importantes de las uniones intercelulares.

La penetración de antígenos bacterianos a través de la pared intestinal puede provocar inflamación crónica subclínica, que es un elemento importante en el desarrollo y mantenimiento de la obesidad (22,23). Existe evidencia que demuestra que los lipopolisacáridos bacterianos, cuya concentración intestinal depende del tipo de alimento consumido, aumenta la producción de las citocinas proinflamatorias. Esta sustancia es una endotoxina que

forma parte de la pared celular de los microorganismos Gram negativas y Cianobacterias presentes en la luz intestinal. El aumento en las concentraciones circulantes está asociado con aumentos de las concentraciones séricas de glucosa, triglicéridos y marcadores inflamatorios, llevando a aumento de la insulinoresistencia (25).

Estudios en ratones alimentados con dietas ricas en grasas, demostraron que la dieta rica en grasa induce endotoxemia, afectando directamente la composición de la flora intestinal. La relación de microorganismos cambia a favor de las bacterias Gram negativas sobre las Gram positivas, siendo las primeras la principal fuente de lipopolisacáridos disponibles. Esta endotoxemia inducida por lipopolisacáridos bacterianos es dependiente de las células CD14. El complejo resultante de la interacción tiene un papel importante en la regulación de la sensibilidad a la insulina (26). Otros estudios indican que la presencia de valores más elevados de lipopolisacáridos bacterianos en pacientes con diabetes tipo 2 y el tratamiento con polimixina B (antibiótico con alta eficacia contra bacterias Gram negativas) disminuyó estas concentraciones (27, 28).

Existen algunas hipótesis que proponen que los cambios en la regulación de las concentraciones de lipopolisacáridos bacterianos y ácidos grasos de cadena corta producen la activación de varios procesos que afectan en forma negativa el metabolismo del huésped. Las alteraciones fisiopatológicas más importantes son activación del receptor acoplado a proteínas G (retrasando el paso del contenido intestinal secundario a la secreción del péptido Y, contribuyendo al aumento de la ingesta energética), aumento de la actividad de la lipoproteína lipasa (favoreciendo la acumulación de tejido adiposo), intensificación de la lipogénesis hepática de novo, supresión de la cinasa proteína activada por AMP (responsable de la oxidación de ácidos grasos, que lleva al depósito de ácidos grasos libres en el tejido adiposo) y activación del sistema endocannabinoide (que contribuye al desarrollo y mantenimiento de la inflamación sistémica). Todos estos fenómenos están íntimamente asociados a la regulación del peso corporal (29,30).

### Suplementación de prebióticos y probióticos en la modulación de la microbiota intestinal

Los cambios de composición de la MI pueden lograrse tanto a través de las modificaciones dietéticas como del uso de prebióticos y probióticos. Todas estas acciones pueden producir cambios positivos en la composición del ecosistema intestinal (31). El consumo

de dietas alta en proteínas y bajas en carbohidratos reduce la cantidad de Bifidobacterias. El cambio a una dieta baja en grasas provoca disminución en la cantidad de bacterias del género Bacteroidetes y aumento en la población de los microorganismos de los géneros Firmicutes y Proteobacteria. Estos cambios son independientes del grado de obesidad (32).

Más aun, los efectos de la dieta también han sido confirmados por estudios en sujetos vegetarianos (33). La población intestinal de Bacteroidetes aumenta durante los periodos de pérdida de peso con dietas bajas en calorías. Sin embargo, aún se desconoce si la reducción en el número de microorganismos produce aumento de peso o si los cambios dietéticos llevan a modificaciones en la composición de la MI (34). Otros estudios en animales en condiciones estériles y sin MI demostraron la incapacidad de inducir obesidad luego del consumo de un régimen dietético específico. Es importante destacar que estos animales permanecían con pesos corporales más bajos comparado con aquellos que tenían microbiota intestinal normal. De igual forma, la modulación de la MI en animales con alteraciones de la respuesta inmune innata ejerció un efecto protector contra la obesidad (35).

El trasplante de MI es un método de tratamiento que ha demostrado ser útil en casos de enteritis pseudomembranosa causada por *Clostridium difficile* y resistente al tratamiento. Las observaciones realizadas en sujetos con peso normal posterior al trasplante de microbiota de personas con exceso de peso han proporcionado resultados interesantes (36). Después de 6 semanas fue evidente la disminución en las concentraciones séricas de triglicéridos y de los indicadores de insulinoresistencia, sin efectos directos sobre el peso corporal (37). Sin embargo, su utilidad en el tratamiento de la obesidad, debido a la baja disponibilidad del método, altos costos y aspectos éticos, evitan su uso en la población general.

Los prebióticos (oligosacáridos e inulina) son compuestos que no son digeridos tras su paso por el tracto gastrointestinal superior, pero que si pueden ser metabolizados por los microorganismos intestinales. Estos compuestos son utilizados para estimular el crecimiento y actividad de cepas específicas, consideradas benéficas, como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. Su presencia en el sistema digestivo regula la secreción de ácidos grasos de cadena corta y estimula la secreción de citocinas antiinflamatorias y péptidos similares al glucagón. Además, estimulan la producción de ocludina y zonulina, contribuyendo al sellado de la barrera intestinal (38,39).

La suplementación de oligofruktosa aumenta la cantidad de insulina secretada, reduce los valores

séricos de glicemia y limita el aumento de peso corporal y tejido adiposo, tanto en sujetos que consumen dietas estándares como aquellos con regímenes dietéticos ricos en grasas (39). En ratones alimentados con dietas ricas en grasas, la suplementación de oligofruktosa produjo aumento en la cantidad de bifidobacterias, lo cual está asociado en forma significativa como modificaciones benéficas en la secreción de insulina y disminución de los parámetros inflamatorios (40). La evidencia disponible también demuestra que esta suplementación conduce al aumento de las concentraciones de incretinas. Estas sustancias provocan aumento de la secreción de insulina después que los alimentos ingresan al tracto gastrointestinal en respuesta a la suplementación. Las acciones de las incretinas también incluyen inhibición de la secreción de glucagón, retraso del vaciamiento gástrico y reducción del apetito. Además de la presencia de receptores en las células alfa y beta pancreáticas, existe evidencia que también están presentes en el sistema nervioso central y periférico, tracto gastrointestinal, riñones y corazón, lo que podría sugerir actividad sistémica (41).

La suplementación dietética de inulina produce disminución de la absorción de grasa alimentaria, mientras que la suplementación de oligofruktosa aceleró tanto la saciedad durante la comida como la sensación de hambre entre comidas, contribuyendo a la disminución de 5% en la cantidad de energía absorbida (42,43). Otro estudio de suplementación dietética con arabinosilano (obtenido del salvado de arroz) demostró que mejora control glucémico (incluida la disminución de las concentraciones de glicemia en ayunas y a las 2 horas después de la comida), así como mejoría significativa en el control de las concentraciones de insulina (44). Aunque los estudios observacionales en humanos confirmaron estos hallazgos, aún es necesario realizar estudios en mayor cantidad de sujetos y a largo plazo.

La suplementación con ácido linoleico conjugado no produjo cambios significativos sobre la pérdida del peso corporal o cantidad de tejido adiposo comparado con el grupo de control. Tampoco se encontraron diferencias significativas en los parámetros de insulinoresistencia entre los grupos de estudio (45).

Los probióticos son un grupo de microorganismos no patógenos que aportan beneficios para la salud del huésped. Su uso parece asegurar la diversidad y buen funcionamiento de la MI. Estos microorganismos aumentan el número de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, lo que lleva directamente a disminución de la endotoxemia al

umentar la protección de la pared intestinal, además de mejorar el metabolismo de lípidos - carbohidratos y la sensibilidad a la insulina (39).

Los estudios que evalúan la colonización de ratones con intestinos estériles por gérmenes como *Bifidobacterium*, demostraron aumentos en la cantidad de polisacáridos digeridos independientemente del genotipo del huésped (46). En otros experimentos con probióticos administrados a ratones con MI humana demostraron cambios evidentes tanto en la composición de la MI como en el metabolismo de diferentes sistemas. Esta modificación afecta en forma significativa el metabolismo intestinal de los ácidos biliares y modifica el flujo de ácidos grasos libres hacia la circulación hepática. Además, existe evidencia de aumento en la cantidad de ácidos biliares, lípidos circulantes, concentración plasmática de lipoproteínas y estimulación de la glucólisis (47).

Un estudio en ratones obesos demostró reducción de la grasa blanca (incluida la cantidad de grasa perirrenal), probablemente relacionado con la producción de ácido linoleico conjugado, luego de la administración de *Lactobacillus rhamnosus*. Además, la pérdida de peso, a pesar del consumo de la misma cantidad de calorías en la dieta, probablemente fue debido a la apoptosis de las células adiposas (48). No obstante, estos resultados no han podido ser confirmados en humanos.

También se han realizado investigaciones con la suplementación oral de *Lactobacillus acidophilus* NCFM enfocadas en los cambios de la sensibilidad a la insulina y los parámetros de inflamación. En un estudio con pacientes diagnosticados con diabetes tipo 2, sujetos con intolerancia glucosada y sujetos normales demostró que luego de cuatro semanas de suplementación, el *Lactobacillus* estaba presente en el 75% de las muestras de heces. La sensibilidad a la insulina no mostró cambios en el grupo de tratamiento, mientras que el grupo que recibió placebo la insulinoresistencia aumentó en forma significativa. Sin

embargo, no fue posible demostrar cambios significativos en los parámetros de inflamación sistémica (49).

Otro estudio que evaluó los efectos del *Lactobacillus gasseri* SBT2055 sobre los parámetros antropométricos y las concentraciones de adiponectina en pacientes con obesidad visceral demostró que el grupo tratado presentaba disminuciones significativas en la cantidad de grasa visceral y subcutánea. Esto se reflejó como disminución del peso corporal, índice de masa corporal y relación cintura / cadera. También se encontró un aumento significativo en las concentraciones de adiponectina en el grupo de sujetos tratados (50).

## Conclusiones

El consumo de la dieta occidental típica (baja en fibra y rica en grasas – carbohidratos) tiene efectos negativos en la MI. Esta disbiosis también puede ser producida por el estrés y el consumo de algunos fármacos (antibióticos y antiinflamatorios no esteroides). Las alteraciones cuantitativas, cualitativas y funcionales aumentan los diferentes parámetros de inflamación y llevan al desarrollo de insulinoresistencia con sus consecuencias metabólicas asociadas a la obesidad. La modulación de las actividades y funciones de los microorganismos con el uso de prebióticos y probióticos ha demostrado efectos benéficos tanto en parámetros antropométricos como metabólicos en sujetos obesos. Los resultados de nuevas investigaciones pueden llevar a conclusiones que coloquen a la MI como objetivo terapéutico potencial para el tratamiento de la obesidad.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

## Referencias

1. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, Carbone S, Pandey A, Ortega FB, Milani RV. An overview and update on obesity and the obesity paradox in cardiovascular diseases. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018; 61: 142-150. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Bradwisch SA, Smith EM, Mooney C, Scaccia D. Obesity in children and adolescents: An overview. *Nursing*. 2020; 50: 60-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Scheithauer TPM, Rampanelli E, Nieuwdorp M, Vallance BA, Verchere CB, van Raalte DH, Herrema H. Gut microbiota as a trigger for metabolic inflammation in obesity and type 2 diabetes. *Front Immunol*. 2020; 11: 571731. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. El Aidy S, Van den Abbeele P, Van de Wiele T, Louis P, Kleerebezem M. Intestinal colonization: how key microbial players become established in this dynamic process: microbial metabolic activities and the interplay between the host and microbes. *Bioessays*. 2013; 35: 913-23. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Lepage P, Leclerc MC, Joossens M, Mondot S, Blottière HM, Raes J, Ehrlich D, Doré J. A metagenomic insight into our

- gut's microbiome. *Gut*. 2013; 62: 146-58. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Yin R, Kuo HC, Hudlikar R, Sargsyan D, Li S, Wang L, Wu R, Kong AN. Gut microbiota, dietary phytochemicals and benefits to human health. *Curr Pharmacol Rep*. 2019; 5: 332-344. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  7. Sánchez-Alcoholado L, Ordóñez R, Otero A, Plaza-Andrade I, Laborda-Illanes A, Medina JA, Ramos-Molina B, Gómez-Millán J, Queipo-Ortuño MI. Gut microbiota-mediated inflammation and gut permeability in patients with obesity and colorectal cancer. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 6782. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  8. Al Bander Z, Nitert MD, Mousa A, Naderpoor N. The gut microbiota and inflammation: An overview. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17: 7618. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  9. Davis EC, Dinsmoor AM, Wang M, Donovan SM. Microbiome composition in pediatric populations from birth to adolescence: Impact of diet and prebiotic and probiotic interventions. *Dig Dis Sci*. 2020; 65: 706-22. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  10. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimaraes V, Sokol H, Doré J, Corthier G, Furet JP. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol*. 2009; 9: 123. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  11. Turnbaugh PJ, Quince C, Faith JJ, McHardy AC, Yatsunenko T, Niazí F, Affourtit J, Egholm M, Henrissat B, Knight R, Gordon JI. Organismal, genetic, and transcriptional variation in the deeply sequenced gut microbiomes of identical twins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107: 7503-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  12. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, Collini S, Pieraccini G, Lionetti P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107: 14691-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  13. Dourado E, Ferro M, Sousa Guerreiro C, Fonseca JE. Diet as a modulator of intestinal microbiota in rheumatoid arthritis. *Nutrients*. 2020; 12: 3504. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  14. Just S, Mondot S, Ecker J, Wegner K, Rath E, Gau L, Streidl T, Hery-Arnaud G, Schmidt S, Lesker TR, Bieth V, Dunkel A, Strowig T, Hofmann T, Haller D, Liebisch G, Gérard P, Rohn S, Lepage P, Clavel T. The gut microbiota drives the impact of bile acids and fat source in diet on mouse metabolism. *Microbiome*. 2018; 6: 134. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  15. Partida-Rodríguez O, Serrano-Vázquez A, Nieves-Ramírez ME, Moran P, Rojas L, Portillo T, González E, Hernández E, Finlay BB, Ximenez C. Human intestinal microbiota: Interaction between parasites and the host immune response. *Arch Med Res*. 2017; 48: 690-700. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  16. Patel R, DuPont HL. New approaches for bacteriotherapy: prebiotics, new-generation probiotics, and synbiotics. *Clin Infect Dis*. 2015; 60(Suppl 2): S108-21. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  17. Kayama H, Takeda K. Functions of innate immune cells and commensal bacteria in gut homeostasis. *J Biochem*. 2016; 159: 141-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  18. Kallus SJ, Brandt LJ. The intestinal microbiota and obesity. *J Clin Gastroenterol*. 2012; 46: 16-24. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  19. Beaumont M, Blachier F. Amino acids in intestinal physiology and health. *Adv Exp Med Biol*. 2020; 1265: 1-20. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  20. Stojanov S, Berlec A, Štrukelj B. The influence of probiotics on the Firmicutes/Bacteroidetes ratio in the treatment of obesity and inflammatory bowel disease. *Microorganisms*. 2020; 8: 1715. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  21. Santos-Marcos JA, Perez-Jimenez F, Camargo A. The role of diet and intestinal microbiota in the development of metabolic syndrome. *J Nutr Biochem*. 2019; 70: 1-27. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  22. Schwartz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, Hardt PD. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2010; 18: 190-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  23. Hur KY, Lee MS. Gut microbiota and metabolic disorders. *Diabetes Metab J*. 2015; 39: 198-203. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  24. Lichtman SM. Bacterial translocation in humans. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001; 33: 1-10. [\[Google Scholar\]](#)
  25. Kim YA, Keogh JB, Clifton PM. Probiotics, prebiotics, synbiotics and insulin sensitivity. *Nutr Res Rev*. 2018; 31: 35-51. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  26. Marzullo P, Di Renzo L, Pugliese G, De Siena M, Barrea L, Muscogiuri G, Colao A, Savastano S; From Obesity Programs of nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) Group. From obesity through gut microbiota to cardiovascular diseases: a dangerous journey. *Int J Obes Suppl*. 2020; 10: 35-49. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  27. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med*. 2013; 34: 39-58. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  28. Singer-Englar T, Barlow G, Mathur R. Obesity, diabetes, and the gut microbiome: an updated review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 13: 3-15. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  29. Liu JL, Segovia I, Yuan XL, Gao ZH. Controversial roles of gut microbiota-derived short-chain fatty acids (SCFAs) on pancreatic beta-cell growth and insulin secretion. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 910. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  30. Watnick PI, Jugder BE. Microbial control of intestinal homeostasis via enteroendocrine cell innate immune signaling. *Trends Microbiol*. 2020; 28: 141-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  31. Suganya K, Koo BS. Gut-Brain Axis: Role of gut microbiota on neurological disorders and how probiotics/prebiotics beneficially modulate microbial and immune pathways to improve brain functions. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 7551. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  32. Machate DJ, Figueiredo PS, Marcelino G, Guimaraes RCA, Hiane PA, Bogo D, Pinheiro VAZ, Oliveira LCS, Pott A. Fatty acid diets: regulation of gut microbiota composition and obesity and its related metabolic dysbiosis. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 4093. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  33. Matijašič BB, Obermajer T, Lipoglavšek L, Grabnar I, Avguštin G, Rogelj I. Association of dietary type with fecal microbiota in vegetarians and omnivores in Slovenia. *Eur J Nutr*. 2014; 53: 1051-64. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  34. Bell DS. Changes seen in gut bacteria content and distribution with obesity: causation or association? *Postgrad Med*. 2015; 127: 863-8. [\[Google Scholar\]](#)

35. Zhang W, Hartmann R, Tun HM, Elson CO, Khafipour E, Garvey WT. Deletion of the Toll-Like Receptor 5 gene per se does not determine the gut microbiome profile that induces metabolic syndrome: Environment trumps genotype. *PLoS One*. 2016; 11: e0150943. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Ademe M. Benefits of fecal microbiota transplantation: A comprehensive review. *J Infect Dev Ctries*. 2020; 14: 1074-80. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Granata I, Nardelli C, D'Argenio V, Tramontano S, Compare D, Guarracino MR, Nardone G, Pilone V, Sacchetti L. Duodenal metatranscriptomics to define human and microbial functional alterations associated with severe obesity: A pilot study. *Microorganisms*. 2020; 8: 1811. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O, Geurts L, Naslain D, Neyrinck A, Lambert DM, Muccioli GG, Delzenne NM. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut*. 2009; 58: 1091-103. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Batista VL, da Silva TF, de Jesus LCL, Coelho-Rocha ND, Barroso FAL, Tavares LM, Azevedo V, Mancha-Agresti P, Drummond MM. Probiotics, prebiotics, synbiotics, and paraprobiotics as a therapeutic alternative for intestinal mucositis. *Front Microbiol*. 2020; 11: 544490. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Woting A, Pfeiffer N, Hanske L, Loh G, Klaus S, Blaut M. Alleviation of high fat diet-induced obesity by oligofructose in gnotobiotic mice is independent of presence of *Bifidobacterium longum*. *Mol Nutr Food Res*. 2015; 59: 2267-78. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Cani PD, Neyrinck AM, Maton N, Delzenne NM. Oligofructose promotes satiety in rats fed a high-fat diet: involvement of glucagon-like Peptide-1. *Obes Res*. 2005; 13: 1000-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Archer BJ, Johnson SK, Devereux HM, Baxter AL. Effect of fat replacement by inulin or lupin-kernel fibre on sausage patty acceptability, post-meal perceptions of satiety and food intake in men. *Br J Nutr*. 2004; 91: 591-9. [[Google Scholar](#)]
43. Korczak R, Slavin JL. Fructooligosaccharides and appetite. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018; 21: 377-80. [[PubMed](#)]
44. Garcia AL, Steiniger J, Reich SC, Weickert MO, Harsch I, Machowetz A, Mohlig M, Spranger J, Rudovich NN, Meuser F, Doerfer J, Katz N, Speth M, Zunft HJ, Pfeiffer AH, Koebnick C. Arabinoxylan fibre consumption improved glucose metabolism, but did not affect serum adipokines in subjects with impaired glucose tolerance. *Horm Metab Res*. 2006; 38: 761-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Chen SC, Lin YH, Huang HP, Hsu WL, Houng JY, Huang CK. Effect of conjugated linoleic acid supplementation on weight loss and body fat composition in a Chinese population. *Nutrition*. 2012; 28: 559-65. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Rivière A, Selak M, Lantin D, Leroy F, De Vuyst L. Bifidobacteria and butyrate-producing colon bacteria: Importance and strategies for their stimulation in the human gut. *Front Microbiol*. 2016; 7: 979. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Ghini V, Tenori L, Pane M, Amoroso A, Marroncini G, Squarzanti DF, Azzimonti B, Rolla R, Savoia P, Tarocchi M, Galli A, Luchinat C. Effects of probiotics administration on human metabolic phenotype. *Metabolites*. 2020; 10: 396. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Cheng YC, Liu JR. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on energy metabolism, leptin resistance, and gut microbiota in mice with diet-induced obesity. *Nutrients*. 2020; 12: 2557. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Andreasen AS, Larsen N, Pedersen-Skovsgaard T, Berg RM, Møller K, Svendsen KD, Jakobsen M, Pedersen BK. Effects of *Lactobacillus acidophilus* NCFM on insulin sensitivity and the systemic inflammatory response in human subjects. *Br J Nutr*. 2010; 104: 1831-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Miyoshi M, Ogawa A, Higurashi S, Kadooka Y. Anti-obesity effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 accompanied by inhibition of pro-inflammatory gene expression in the visceral adipose tissue in diet-induced obese mice. *Eur J Nutr*. 2014; 53: 599-606. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

**Como citar este artículo:** Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Bravo-Henrriquez A, Fernández-Ramírez A, Reyna-Villasmil E. Modulación de la microbiota intestinal y patogénesis de la obesidad. *Avan Biomed* 2021; 10: 35-42.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



<https://me-qr.com/jRjzvd>