

Western University of Health Sciences. Pomona. California. Estados Unidos.

## LA BIOTA INTESTINAL, EL METABOLISMO ENERGÉTICO, Y LA DIABETES MELLITUS

César Ochoa<sup>1</sup>.

### RESUMEN

La biota intestinal comprende miles de millones de bacterias que colonizan el tracto gastrointestinal del ser humano. Las bacterias de la biota intestinal difieren entre sí por la respuesta al colorante de Gram, la actividad fermentativa, la capacidad de utilizar el oxígeno, la distribución topográfica en el tubo digestivo, y la familia de pertenencia (establecida ésta de la composición nucleotídica del genoma bacteriano). Los *Firmicutes* y los *Bacteroidetes* son las familias bacterianas predominantes en el intestino. Los cambios en los estilos dietéticos y alimentarios del sujeto, con una reducción del consumo de fibra dietética, y un aumento de la presencia de azúcares y cereales refinadas, y grasas saturadas, provocan cambios profundos en la composición bacteriana de la biota intestinal que pueden desembocar en inflamación, resistencia periférica a la acción de la insulina, deposición incrementada de grasa corporal y visceral, y exceso de peso. La comprensión de los mecanismos etio- y fisiopatogénicos mediante los cuales la biota intestinal influye en el metabolismo energético puede aportar nuevas estrategias para la prevención y el tratamiento de la obesidad y las comorbilidades acompañantes incluidas en el Síndrome metabólico. Ochoa C. *La biota intestinal, el metabolismo energético, y la Diabetes mellitus*. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2013;23(1):113-129. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Palabras clave: Biota intestinal / Obesidad / Síndrome metabólico / Metabolismo energético.

---

<sup>1</sup> Doctor en Ciencias Médicas.

Recibido: 13 de Enero del 2013. Aceptado: 12 de Marzo del 2013.

César Ochoa. Western Diabetes Institute. Departamento de Medicina Interna y Endocrinología. Western University of Health Sciences. Pomona. California. Estados Unidos.

Correo electrónico: [drcochoa@hotmail.com](mailto:drcochoa@hotmail.com)

## INTRODUCCIÓN

Con el término “biota intestinal”<sup>\*</sup> se designa a la población microbiana residente en el intestino del ser humano, y que se instala desde los primeras semanas de vida extrauterina. Contrariamente a lo que se piensa, los microorganismos colonizan todo el tracto gastrointestinal, con la sola excepción del estómago<sup>†</sup>: el pH ácido extremo (propio del ambiente estomacal) impide la proliferación de muchas de las especies microbianas<sup>‡</sup>. Pero el término “biota intestinal” solo atañe a aquellas especies microbianas (tanto aeróbicas como anaeróbicas) que colonizan y habitan los intestinos delgado y grueso del ser humano.

La influencia de la biota intestinal en el estado de salud del ser humano se ha reconocido desde los trabajos originales de Metchnikoff,<sup>1</sup> pero es solo en años recientes que ha sido objeto de interés de los investigadores el estudio de las interrelaciones entre la biota intestinal, el metabolismo energético, y la utilización periférica de los glúcidos de origen dietético. En particular, se ha afirmado que la actividad fermentativa de la biota intestinal pudiera resultar en una mejor recuperación de la energía contenida en los alimentos, y con ello, una mejor utilización de los glúcidos absorbidos por las células de la periferia. Esta hipótesis se ha apoyado en las diferencias observadas en el número y composición de la biota entre diabéticos

insulino-independientes (del tipo 2) y sujetos aparentemente sanos.

Esta revisión pretende ahondar en estos hallazgos, y exponer el desarrollo actual de las hipótesis avanzadas sobre estos temas, y cómo este nuevo conocimiento puede ser relevante en la prevención y el tratamiento de la Diabetes tipo 2 (DMT2).

### *Distribución y especialización de la biota*

El tracto digestivo del ser humano alberga al menos  $10^{14}$  microorganismos distribuidos todos ellos entre aproximadamente 1,100 especies. El genoma combinado de la biota intestinal contiene 150 veces más genes que el propio del huésped.<sup>2-3</sup>

Los microorganismos que componen la biota intestinal cumplen numerosas y variadas funciones biológicas, como la síntesis de vitaminas (en particular las del complejo K, que participan en la regulación de la coagulación de la sangre), la detoxificación, y la fermentación de residuos no absorbibles de la dieta como la fibra vegetal fermentable. La biota intestinal también interviene en los mecanismos de inmunidad primaria asociada a las mucosas, y participa en la regulación de la respuesta del huésped a la acción de microorganismos patógenos mediante la síntesis de bacteriocinas y la actividad de macrófagos y bacteriófagos.

Se han identificado microorganismos de los reinos *Eukarya* y *Archaea* entre los componentes de la biota intestinal, pero las bacterias son prevalentes en la biota intestinal<sup>§</sup>. Las bacterias pueden disponerse como una biopelícula sobre la mucosa del intestino, u ocupar la luz del tracto.<sup>4</sup> De hecho, entre el 60 – 70% de la masa fecal

\* Varios sinónimos se han empleado indistintamente en la literatura internacional, a saber; flora intestinal, microflora, flora autóctona, microbiota.

† Como toda regla tiene su excepción, en el medio gástrico puede colonizar y proliferar el *Helicobacter pylori*: microorganismo causante de la úlcera péptica.

‡ El uso de antiácidos, entre ellos, los bloqueadores de los receptores H2-histaminérgicos y los inhibidores de la bomba de protones, unido a la suspensión de la vía oral y aspiraciones nasogástricas frecuentes, entre otras acciones del mismo corte, pueden incrementar el riesgo de colonización del medio gástrico por microorganismos patógenos.

§ Es por ello que el término “biota intestinal” se ha convertido en un sinónimo de las bacterias que la componen.

está constituida por bacterias<sup>\*\*</sup>. La disposición de las especies bacterianas sobre la mucosa intestinal en forma de una biopelícula facilita el intercambio de nutrientes, contribuye a la inducción de la inmunidad primaria, y regula el crecimiento y desarrollo de la mucosa intestinal.<sup>5</sup>

El número de bacterias de la biota intestinal depende del segmento del intestino que se trate. El pH del medio gástrico, por un lado, y los ácidos biliares y los jugos pancreáticos, por el otro, obstaculizan la colonización y proliferación de las bacterias en el estómago y las porciones proximales del intestino delgado. Es por ello que el número de bacterias en estos segmentos es escaso, y no supera los  $10^3$  microorganismos. Por el contrario, el colon concentra el mayor número de bacterias, en cantidades que superan los  $10^{11}$  –  $10^{12}$  microorganismos.

Las bacterias de la biota intestinal pueden mostrar diferentes capacidades de utilización del oxígeno, y con ello, tasas diferentes de metabolismo oxidativo. Así, se pueden encontrar bacterias aeróbicas, anaeróbicas facultativas y anaeróbicas obligadas. De forma interesante, las bacterias de la biota intestinal se distribuyen a lo largo del tracto gastrointestinal según el estado del metabolismo oxidativo. Los segmentos proximales del intestino delgado concentran bacterias aeróbicas, mientras que el colon alberga especies anaeróbicas obligadas.<sup>6</sup> En virtud de este gradiente de distribución, la mayoría de la biota intestinal está dominada por las especies anaeróbicas obligadas, que prevalecen sobre las anaeróbicas facultativas y las aeróbicas en 2 – 3 órdenes de magnitud.<sup>6</sup> Se estima que más del 95% de las especies microbianas

residentes en el tracto digestivo son anaerobios.

La distribución de las especies bacterianas aerobias y anaerobias también se observa a nivel de la mucosa intestinal. Se ha reportado que el cociente anaerobios:aerobios es bajo en la superficie de la mucosa, cuando se compara con el *lumen*.<sup>7</sup>

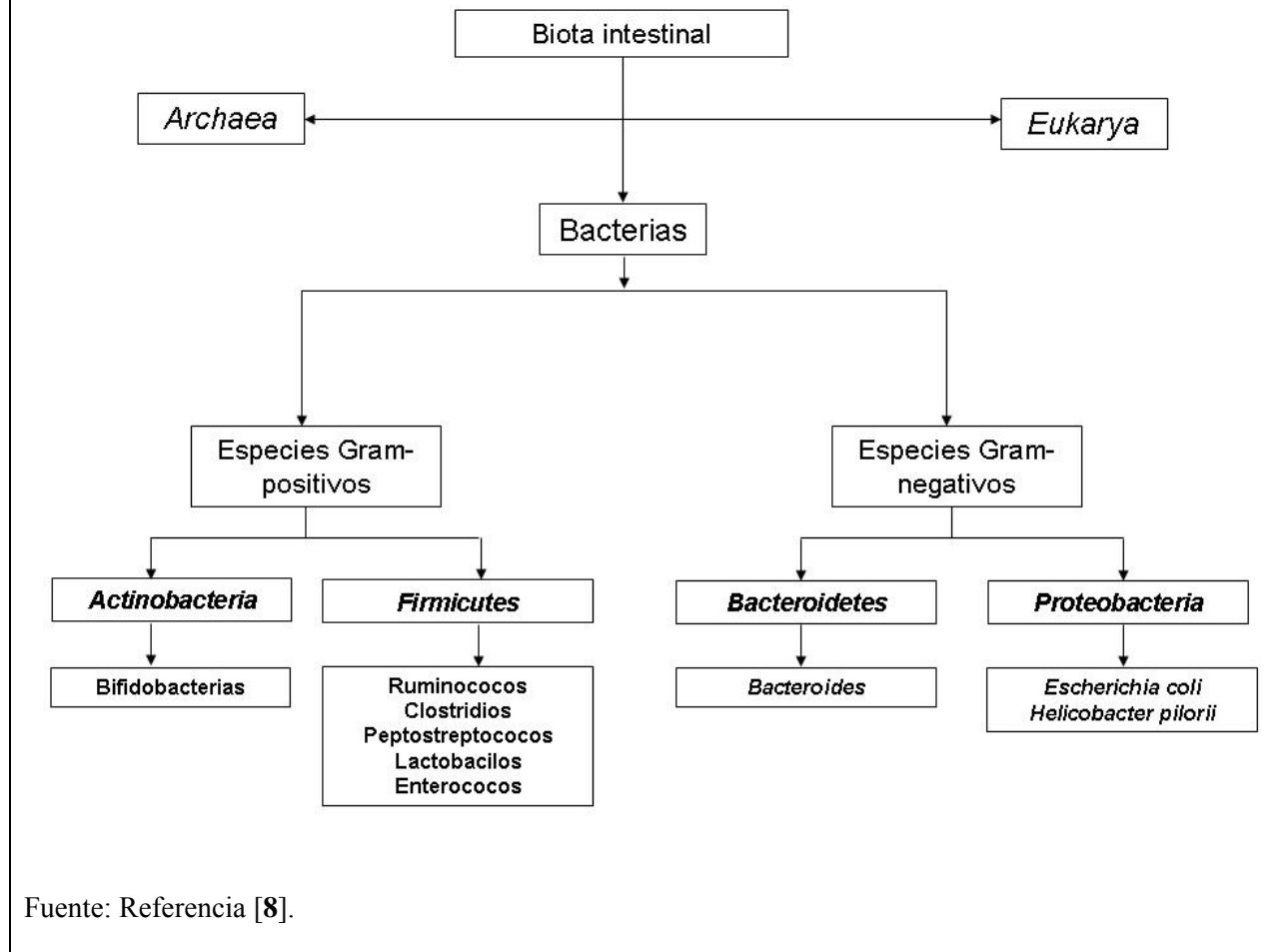
La tinción mediante el colorante primario de violeta cristalina de Gram ha sido un método clásico de estudio de las bacterias de la biota intestinal. La respuesta al colorante depende del contenido de peptido-glican de la pared celular. En correspondencia con la respuesta observada, las bacterias pueden clasificarse como Gram(+) o Gram(-), indistintamente.<sup>8</sup> Igualmente a lo señalado anteriormente, según se avanza en el tracto digestivo, disminuye el número de bacterias Gram(+) y aumenta concomitantemente el de las Gram(-).<sup>8</sup>

La Figura 1 muestra el árbol de clasificación de las bacterias de la biota intestinal, superpuesto sobre la respuesta del microorganismo en cuestión al colorante de Gram. La biota intestinal de los mamíferos (el ser humano incluido) comprende 4 familias bacterianas, a saber: *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* y *Firmicutes*. Las especies Gram(+) agrupan las *Actinobacterias* y los *Firmicutes*, mientras que las especies Gram(-) concentran los *Bacteroidetes* y las *Proteobacterias*.<sup>4,8</sup>

La composición bacteriana de la biota intestinal, tal y como se ha expuesto, se ha establecido después de estudios metagenómicos y el análisis de las secuencias 16S del ARN ribosomal.<sup>4,8</sup> El 98% de tales secuencias fueron asignadas a las 4 familias bacterianas descritas: *Firmicutes* (64%), *Bacteroidetes* (23%), *Proteobacteria* (8%), y *Actinobacteria* (3%); respectivamente.

<sup>\*\*</sup> La disposición de las bacterias en el tracto gastrointestinal es de particular relevancia en la interpretación de los resultados de los estudios de las propiedades de la biota intestinal que descansan en el cultivo de muestras de heces fecales.

Figura 1. Composición microbiana de la biota intestinal.



La familia *Bacteroidetes* está compuesta de 3 grandes clases de bacilos Gram(-), anaeróbicos, no formadores de esporas, que pueden encontrarse en el suelo, los sedimentos, el agua del mar, y el intestino y la piel de los animales. Con mucho, la clase *Bacteroidetes*, y dentro de ella, los géneros *Bacteroides* y *Porphyromonas*, ha sido la más estudiada, por la presencia de los representantes de la misma en las heces fecales y la cavidad bucal.

Los bacteroides representan uno de los géneros de la clase *Bacteroidetes* dentro de la familia bacteriana homónima.<sup>9</sup> Los bacteroides son bacilos Gram(-), anaerobios,

con un elevado contenido de C-G en la composición de los nucleótidos del genoma. Los bacteroides constituyen gran parte de la biota intestinal, y son importantes en el metabolismo de polisacáridos complejos que arriban intactos al colon para descomponerlos en las unidades que los componen.<sup>9</sup>

La *Proteobacteria* es una de las familias bacterianas más importantes, y dentro de ella se encuentran géneros que incluyen microorganismos patógenos para el ser humano como *Escherichia*, *Salmonella*, *Vibrio*, *Helicobacter*, entre otros. La familia recibe este nombre debido a la diversidad de

formas encontradas en los microorganismos integrantes de la misma.

Las proteobacterias son especies Gram(-), con una membrana externa compuesta principalmente de lipopolisacáridos. Muchas de las proteobacterias se mueven mediante flagelos. La mayoría de estas bacterias son anaerobios facultativos u obligados.

La familia *Actinobacteria* se compone de bacterias Gram(+), e incluye el género *Streptomyces*: uno de los más grandes de tales microorganismos. Las actinobacterias juegan un rol predominante en la descomposición de la materia orgánica, en particular, la celulosa y la quitina, y con ello, en el ciclo del carbón.

Las bifidobacterias integran el género *Bifidobacterium* dentro de las actinobacterias, y son bacterias anaerobias, Gram(+), no móviles, de aspecto en Y, que colonizan el tracto gastrointestinal (predominantemente el colon), la vagina y la boca de los mamíferos.<sup>10</sup> Las bifidobacterias se destacan por la capacidad de fermentar la lactosa contenida en la leche materna. La actividad fermentativa de las bifidobacterias puede evitar la colonización y proliferación de otros gérmenes patógenos Gram(-).<sup>10</sup>

La familia *Firmicutes* (denominada así por las características de la pared celular) está integrada tanto por cocos como bacilos, muchos de ellos Gram(+). Numerosos *Firmicutes* producen endosporas, y son resistentes a la desecación. Dentro de esta familia se incluyen las clases *Clostridia* (compuesto de organismos anaeróbicos), *Bacilli* (que pueden ser aerobios o anaerobios facultativos), y *Mollicutes*; respectivamente.

Los lactobacilos componen el género *Lactobacillus*, incluido dentro de la clase *Bacilli* de los *Firmicutes*.<sup>11</sup> Los lactobacilos son bacilos Gram(+), anaerobios facultativos, y al igual que las bifidobacterias, son también capaces de fermentar la lactosa presente en la leche

hasta convertirla en ácido láctico. La aparición de ácido láctico como producto de la actividad de los lactobacilos disminuye el pH del medio local, y con ello, se inhibe el crecimiento de muchas bacterias patógenas.<sup>11</sup> Los lactobacilos se asientan fundamentalmente en el intestino delgado del ser humano, pero constituyen solo una pequeña fracción de la biota intestinal a ese nivel.

### ***La biota intestinal a lo largo de los ciclos vitales del ser humano***

La biota intestinal está dominada primariamente por bacterias de las familias *Bacteroidetes* y *Firmicutes*. Las otras familias están representadas en menor proporción. En virtud de ello, se ha propuesto el cociente (léase también índice) *Firmicutes*:*Bacteroidetes* para la caracterización de la composición bacteriana de la biota intestinal en diferentes situaciones de salud-enfermedad.<sup>4,8</sup>

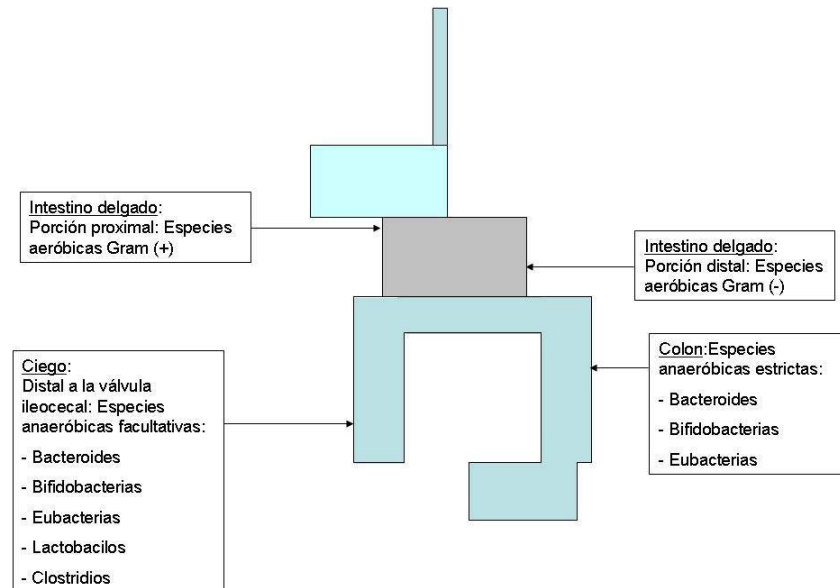
El cociente *Firmicutes*:*Bacteroidetes* está sujeto a numerosas influencias no solo propias de la población radicada en un área geográfica especificada (y que podría explicar las diferencias observadas entre países en la composición bacteriana de la biota intestinal), sino también dietéticas, culturales y medicamentosas. Las características del parto, la práctica de la lactancia materna, el uso de leches artificiales, el régimen alimentario del niño, la higiene personal, doméstica y familiar, y los medicamentos empleados (como sería el uso de antibióticos), todos ellos pueden modificar la colonización bacteriana del tubo gastrointestinal.

El tracto digestivo es estéril durante la permanencia *intra utero* del feto, pero es colonizado inmediatamente tan pronto ocurre el nacimiento. Se cree que el modo en que ocurre el nacimiento puede determinar la composición bacteriana de la biota

intestinal.<sup>12-13</sup> Se han reportado diferencias en las bacterias de la biota intestinal entre los niños que atraviesan el canal del parto durante el nacimiento, respecto de los que son extraídos mediante cesárea.

concomitante en el número de bifidobacterias y lactobacilos; hasta dejar constituida la biota intestinal propia de un adulto saludable. El punto culminante en el establecimiento de la composición

Figura 2. Distribución de las especies que componen la biota intestinal a lo largo del tracto gastrointestinal.



Fuente: Referencias [4], [8].

El intestino humano es colonizado primeramente por las bifidobacterias, que son predominantes en el intestino de los bebés saludables.<sup>14</sup> Estas colonizadoras pioneras influyen en la expresión de genes del huésped para crear un ambiente local favorable a la proliferación de otras “colonos” que se implantarán en etapas posteriores de la vida, y al mismo tiempo, prevenir el crecimiento de otras bacterias patógenas.<sup>14</sup>

A medida que transcurre el ciclo vital del ser humano, otras bacterias se implantan en el tracto gastrointestinal, como los coliformes, los clostridios, los bacteroides y las enterobacterias, con una reducción

bacteriana de la biota intestinal se alcanza a la conclusión de la adolescencia. Una vez alcanzado este clímax, la biota intestinal es altamente estable durante la adultez.

La Figura 2 muestra la distribución topográfica de los géneros que componen las familias de las bacterias de la biota intestinal, según el segmento en cuestión del tracto digestivo. Así, las especies aeróbicas, Gram(+), como los lactobacilos, se disponen en el intestino delgado; mientras que las anaeróbicas, Gram(-), como los bacteroides y los coliformes, se disponen en el colon.

Se han reportado cambios en la composición bacteriana de la biota intestinal durante la vejez, y se cree que el número de

los *Firmicutes* y los *Bacteroidetes* (al igual que el de las bifidobacterias) disminuye en las etapas tardías de la vida, mientras se incrementa la proporción de coliformes y clostridios.<sup>15</sup> Con el envejecimiento también aumenta el número de bacterias fermentadoras de aminoácidos, lo que resulta en la producción de amoníaco e indoles que pueden ejercer actividad cancerígena. Asimismo, en los ancianos se puede observar un mayor número de enterobacterias, estreptococos, estafilococos y levaduras, en particular en aquellos que son tratados con antibióticos.<sup>15</sup>

Se cree que el cociente *Firmicutes:Bacteroidetes* pueda reflejar los cambios que ocurren en la composición bacteriana de la biota intestinal, pero los resultados han sido discordantes. En una población francesa se observó que el cociente *Firmicutes:Bacteroidetes* tenía los valores siguientes: *Niños*: 0.4; *Adultos*: 10.9; y *Ancianos*: 0.6; respectivamente.<sup>16</sup> En un estudio conducido en 2 familias hindúes compuestas de 3 generaciones que vivían bajo el mismo techo, se observó una reducción consistente en el número de *Firmicutes*, junto con un aumento del de los *Bacteroidetes*, con edades cada vez mayores.<sup>6</sup> En la primera de las familias, el cociente *Firmicutes:Bacteroidetes* se comportó como sigue: *Niños < 1 año de edad*: ~15.0; *Adultos jóvenes*: ~ 6.0; y *Adultos maduros*: < 1.0; respectivamente. En la segunda de las familias, el cociente fue como se muestra a continuación: *Niños < 1 año de edad*: ~0.5; *Adultos maduros*: ~ 0.2; y *Adultos > 60 años*: < 0.2; respectivamente.<sup>6</sup> Sin embargo, en una población italiana con edades extremas como 20 y 100 años, no se observó el decrecimiento antes mencionado con la edad en el cociente *Firmicutes:Bacteroidetes*.<sup>17</sup> En los adultos, el valor del cociente fue de 3.9, mientras que en los adultos mayores y

los ancianos fue de 5.1. En los sujetos centenarios se encontró un cociente de 3.6.<sup>17</sup>

Claramente, numerosos factores pueden explicar estos resultados tan dispares, entre ellos, la constitución genética de los individuos que han integrado las correspondientes series de estudio, los hábitos alimentarios, y hasta las características microbianas del entorno en que se encuentran. En la medida en que se refinan los protocolos analíticos y los diseños experimentales, mejor información se dispondrá sobre los cambios que ocurren a lo largo del ciclo vital del ser humano en la composición bacteriana de la biota intestinal.

### ***La actividad metabólica de la biota***

Debido al número de las especies que la componen, la actividad metabólica de la biota intestinal semeja la de un órgano virtual extra.<sup>7,18</sup>

La fibra dietética fermentable constituye el sustrato energético de la biota intestinal. El término “fibra dietética fermentable” comprende gomas<sup>††</sup>, mucinas (léase mucílago) y pectinas, que representan polímeros de los ácidos glucurónico y galacturónico.<sup>19</sup> Debido a la ausencia de enzimas específicas, estos nutrientes escapan a la acción digestiva en el intestino delgado, y arriban intactos al colon. Una vez allí, las bacterias de la biota intestinal los captan y digieren. La actividad fermentativa de la

---

<sup>††</sup> Las gomas son polisacáridos complejos, ramificados, heterogéneos, que contienen azúcares neutros (como xilosa, arabinosa o manosa), y ácidos urónicos. Se destacan por la elevada viscosidad. Las mucinas son polisacáridos complejos, poco ramificados, pobres en ácidos urónicos. En las mucinas participan el ácido galacturónico y azúcares como la arabinosa y manosa. Las mucinas constituyen en realidad hemicelulosas neutras. Las pectinas son polisacáridos ramificados, ricos en ácido galacturónico, y que pueden incluir monosacáridos, como fructosa, xilosa y ramnosa.

biota intestinal resulta en la producción de ácidos grasos de cadena corta: los sustratos energéticos de los enterocitos y los colonocitos. De esta manera, al controlar la utilización de energía por estos tipos celulares, la biota intestinal puede regular el crecimiento, desarrollo y especialización de los mismos.<sup>20</sup>

Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) comprenden todas las especies químicas del grupo funcional carboxilo en los que la longitud de la cadena hidrocarbonada comprende a lo sumo 4 – 6 átomos de carbonos.<sup>21</sup> El ácido acético (2 átomos de carbono), el ácido propiónico (3 átomos), y el ácido butírico (4 átomos) constituyen los AGCC prevalentes entre los producidos por las bacterias de la biota intestinal.<sup>21</sup>

Los AGCC de origen bacteriano pueden significar hasta el 10% de los requerimientos energéticos del colonocito. El ácido butírico es ávidamente absorbido y utilizado por el colonocito.<sup>21</sup> De hecho, los colonocitos privados de ácido butírico se atrofian y mueren.<sup>22</sup> Por su parte, los ácidos acético y propiónico son exportados hacia la periferia para ser metabolizados en el ciclo de Krebs del ácido cítrico o incorporados en el metabolismo de la glucosa.<sup>21</sup>

Se cree que los bacteroides son los responsables por la mayoría de la digestión de los polisacáridos de origen dietético que ocurre en el colon. Los bacteroides son nutricionalmente versátiles, y por lo tanto, capaces de utilizar una amplia variedad de fuentes diferentes de carbón.<sup>23</sup>

Algunas de las bacterias que componen la biota intestinal son capaces de fermentar la lactosa: el disacárido presente en la leche. Las bifidobacterias y los lactobacilos son las especies que muestran tal capacidad fermentativa.<sup>10-11</sup> Como resultado de esta actividad fermentativa, estas bacterias producen ácido láctico. Sin embargo, las bifidobacterias se distinguen de los

lactobacilos por ser heterofermentativos, al poder utilizar sustratos diferentes de la lactosa, para convertirlos en otros tantos productos. Por el contrario, los lactobacilos son homofermentativos: solo pueden fermentar la lactosa para producir ácido láctico estrictamente.

### ***Las acciones biológicas de la biota intestinal***

La biota intestinal ejerce importantes funciones biológicas para el huésped, como la promoción del crecimiento y desarrollo del tracto gastrointestinal, la síntesis de metabolitos y vitaminas que serán luego consumidos localmente, o exportados hacia la periferia, la detoxificación de compuestos dañinos y con potencial actividad carcinogénica, la homeostasis del agua y los electrólitos, y el establecimiento y mantenimiento de la inmunidad primaria (léase también natural) asociada a las mucosas.<sup>23</sup>

A través de la actividad fermentativa de los polisacáridos complejos de la dieta regular, y el suministro de AGCC al colonocito y el enterocito, la biota intestinal es indispensable para el crecimiento y desarrollo del tracto gastrointestinal.<sup>24</sup> Los animales que han crecido en un entorno libre de gérmenes son extremadamente susceptibles a las infecciones. Además, el intestino delgado de estos animales muestra disminución de la vascularidad de la mucosa, la actividad enzimática digestiva, y el grosor de la capa muscular; así como la reducción de la producción de citoquinas e inmunoglobulinas, y un número menor de placas de Peyer y linfocitos intraepiteliales.<sup>22-23</sup> La inserción de bacterias fermentativas como los bacteroides, conduce a la recuperación de la biota intestinal, y la restauración de las funciones ausentes.<sup>22-23</sup> Los AGCC también influyen en las funciones del tubo digestivo, como la



modulación de la motilidad intestinal, y con ello, el tránsito intestinal.<sup>14,25</sup> Junto con sus propiedades como sustrato energético preferencial del colonocito, el ácido butírico protege a estas células de los daños que puedan causar la inflamación y la carcinogénesis.<sup>26-27</sup>

La biota intestinal también interviene en la producción y absorción de vitaminas esenciales como el ácido fólico y la vitamina K.<sup>23,28</sup> Se ha observado que las concentraciones séricas de ácido fólico, biotina, vitamina K, y vitaminas del complejo B son mayores que las que cabría esperar de los aportes de la dieta regular. Es probable entonces que estas vitaminas sean producidas por las bacterias de la biota intestinal y exportadas hacia la periferia.<sup>28</sup> En particular, la vitamina K: un compuesto liposoluble que actúa como cofactor de la modificación post-traduccional de las proteínas involucradas en la coagulación de la sangre, es el resultado de la conversión de la filoquinona (vitamina K<sub>1</sub>) de origen dietético en menaquinona (vitamina K<sub>2</sub>) por las bacterias de la biota intestinal.<sup>28-31</sup> La antibioticoterapia prolongada resulta en destrucción de la biota intestinal y sustitución por una flora oportunista y patógena, y con ello, pérdida de la capacidad de síntesis de vitamina K, y por consiguiente, la aparición de trastornos de la coagulación de la sangre.<sup>32</sup> La restauración de la biota intestinal va seguida de recuperación de la coagulabilidad de la sangre.<sup>32</sup>

Las bacterias de la biota intestinal también son imprescindibles en el desarrollo y mantenimiento de la inmunidad primaria asociada a las mucosas.<sup>23</sup> La actividad fermentativa de las bacterias de la biota intestinal resulta en ácido láctico y ácidos grasos de cadena corta, que contribuyen, a su vez, a reducir el pH local, y de esta manera, impedir la colonización y proliferación de microorganismos patógenos

de los géneros *Clostridios* y *Enterobacterias*.<sup>23</sup>

Las bacterias de la biota intestinal también pueden disponerse en forma de una bio-película sobre la superficie de las mucosas, y así, construir una gruesa capa que separará el epitelio mucosa de la agresividad de los patógenos.<sup>23</sup> Los lactobacilos son capaces de producir pulsos de peróxido de hidrógeno con los cuales se pueden destruir los microorganismos patógenos.<sup>23</sup>

La producción de bacteriocinas es otro de los mecanismos mediante el cual las bacterias de la biota intestinal intervienen en el desarrollo y mantenimiento de los mecanismos de inmunidad primaria.<sup>33</sup> Las bacteriocinas son señales moleculares emitidas por las bacterias de la biota intestinal con capacidad de movilizar células de la respuesta inmune, montar una respuesta inmune, y dirigir la inactivación y posterior aniquilación de microorganismos patógenos presentes en la luz intestinal.<sup>33</sup>

Las bacterias de la biota intestinal son también indispensables en el metabolismo de numerosos compuestos exógenos/endógenos que llegan a la luz intestinal, y que pueden ser potencialmente carcinogénicos, mutagénicos y/o teratogénicos.<sup>34-35</sup> Las bacterias de la biota intestinal exhiben una intensa actividad de los citocromos P450 que son indispensables para la inactivación de tales compuestos mediante reacciones de desmetilación. Los cambios en la composición bacteriana de la biota intestinal que se han descrito durante el envejecimiento pueden afectar la capacidad detoxificante de la misma, y con ello, exponer al sujeto a un riesgo incrementado de desarrollo de neoplasias del intestino grueso.<sup>15</sup>

Finalmente, la biota intestinal es primordial en la homeostasis del agua y los electrolitos. Concluido el tránsito del bolo

alimenticio a través del intestino delgado, en el ciego y el colon ascendente se descargan volúmenes importantes de agua y electrólitos que deben ser reabsorbidos, so pena de producir graves desequilibrios hidroelectrolíticos.<sup>36-37</sup> Las bacterias de la biota intestinal recuperan electrólitos indispensables para la homeostasis como el sodio y el potasio, y reducen el contenido de agua del material no absorbido que llena el ciego. Gracias a la actividad fermentativa bacteriana, se incrementa la consistencia del material colónico a la vez que se reduce el volumen del mismo, lo que resulta en la descarga defecatoria propia del sujeto para estilos especificados de vida y dietéticos. La absorción de electrólitos y minerales puede verse favorecida por la presencia de los AGCC: los productos de la fermentación bacteriana de los almidones resistentes y los polisacáridos no digeridos, no absorbidos.<sup>38</sup>

***La biota intestinal y la salud humana, con particular énfasis en la prevención de enfermedades crónicas no transmisibles***

Desde los estudios de Metchnikoff se ha establecido un vínculo causal entre una composición bacteriana especificada de la biota intestinal y estados de salud a largo plazo. De hecho, Metchnikoff señaló que la excepcional longevidad observada en campesinos del centro y el este de Europa podría trazarse hasta el consumo de productos lácteos fermentados que ofrecen cantidades importantes de lactobacilos.<sup>1</sup>

De todas las influencias que pueden actuar sobre la composición bacteriana de la biota intestinal primero, y el cociente *Firmicutes:Bacteroidetes*, después, los estilos dietéticos y alimentarios del ser humano son los más importantes. Una dieta que incluya fibra vegetal en forma de vegetales, frutas, granos, y cereales no refinados, junto con bajas tasas de consumo de azúcares refinados y grasas saturadas, se

traduce en una prevalencia de los *Bacteroidetes* sobre los *Firmicutes* (y las restantes familias bacterianas), y una mayor diversidad de esta familia.<sup>39</sup>

Los estilos dietéticos y alimentarios en los que el consumo de fibra dietética juega un papel central también pueden causar una reducción en el riesgo de padecer cáncer de colon en edades más tardías, como se señaló en los 1970s por el epidemiólogo Burkitt en sus estudios hoy clásicos sobre el vínculo cáncer-fibra dietética.<sup>40-41</sup>

La llamada “dieta occidental”, prevalente en los centros urbanos de muchos de los países del mundo post-moderno, ha popularizado los alimentos energéticamente densos, con una presencia desmesurada de las harinas refinadas, las grasas saturadas, y los azúcares simples; mientras que la participación de las frutas, los vegetales, los granos, y los cereales enteros, no refinados, se ha reducido dramáticamente.<sup>42</sup> Estos radicales cambios en los estilos dietéticos y alimentarios del ser humano deben, por fuerza, afectar la composición bacteriana de la biota intestinal que se ha descrito más arriba. En consecuencia, se ha postulado que la “dieta occidental” puede provocar una reducción del número, y la diversidad biológica, de los *Bacteroidetes*, junto con un aumento del número de los *Firmicutes*.<sup>43-44</sup>

De probarse cierta, esta hipótesis tendría repercusiones insoslayables para la comprensión del fenómeno epidémico en que la obesidad se ha convertido. La obesidad, y el cortejo acompañante de comorbilidades que se engloban bajo el nombre de “Síndrome metabólico”, afectan hoy a casi 2 mil millones de seres humanos en todo el mundo, y no parece que tal tendencia pueda revertirse, al menos a corto plazo.<sup>45</sup>

El exceso de peso resulta primariamente de un balance energético positivo crónicamente mantenido en el tiempo.<sup>46</sup> El exceso de peso trae consigo un incremento

del tamaño de la grasa corporal, y de la deposición de la misma en el abdomen y el espesor de órganos como el hígado.<sup>47</sup> La presencia desproporcionada de la grasa corporal abdominal se asocia a una resistencia aumentada de la periferia a la acción de la insulina: evento metabólico que desencadena las comorbilidades incluidas en el Síndrome metabólico.<sup>48</sup>

Los reportes iniciales sobre diferencias en la composición bacteriana de la biota intestinal entre sujetos obesos y no-obesos inclinaron a pensar que en los sujetos con un peso excesivo para la talla podría instalarse una “biota obesogénica” en respuesta a cambios crónicos en los estilos dietéticos y alimentarios,<sup>43-44,49</sup> y cuya actividad podría disparar la cascada de eventos que finalmente resultaría en la acumulación de grasa corporal, la deposición aumentada de la grasa abdominal, y la aparición de la resistencia a la insulina.

En una “biota obesogénica” los *Firmicutes* prevalecen sobre los *Bacteroidetes*. Los Firmicutes se destacan por una elevada capacidad extractiva de energía de los residuos no absorbibles de la dieta, lo que resultaría en una liberación mayor de energía nutrimental.<sup>50</sup> Estas cantidades incrementadas de energía nutrimental serían puestas a disposición de las células de la periferia, y contribuirían a agravar un desbalance energético crónicamente presente.

En apoyo al papel central de la “biota obesogénica” en la etiopatogenia de la obesidad, son interesantes los resultados de ensayos experimentales de “trasplantes” de bacterias intestinales a animales nacidos en condiciones estériles. Tales animales no desarrollan insulinoresistencia, ni otros trastornos metabólicos, ni tampoco muestran adiposidad incrementada, aún cuando sean expuestos a dietas con altos contenidos de grasas alimentarias. La implantación de bacterias de la biota intestinal de animales

que viven sin restricciones resulta en aumento de peso a expensas de la grasa corporal, disminución de la masa magra, y aparición de insulinoresistencia,<sup>51</sup> incluso cuando el contenido energético de la dieta se reduzca en un 30%. De forma similar, la colocación de bacterias provenientes de animales obesos en el intestino de animales nacidos y criados en condiciones estériles también produce acumulación excesiva de peso, adiposidad e insulinoresistencia.<sup>49</sup> Estos estudios experimentales han servido entonces para demostrar que la biota intestinal puede afectar la cantidad de energía extraída de los alimentos ingeridos, y con ello, la deposición de la grasa corporal.<sup>52</sup>

Pero este sería solo uno de los mecanismos posibles de acción de la biota intestinal sobre la adiposidad y la insulinoresistencia. También se ha planteado que la actividad metabólica y fermentativa de los *Firmicutes* dentro de una “biota obesogénica” podría iniciar, perpetuar y agravar estados de inflamación sistémica que subyacen en la obesidad abdominal.<sup>53-54</sup>

Los cambios en la biota intestinal pueden resultar en la aparición cada vez mayor de lipopolisacáridos derivados de la degradación de la pared de bacterias Gram(-) en la microcirculación capilar intestinal. Las dietas energéticamente densas, con una desproporcionada presencia de las grasas alimentarias, también pueden contribuir al incremento de los lipopolisacáridos de la pared bacteriana.<sup>53</sup>

La unión de estos lipopolisacáridos a receptores específicos en la mucosa intestinal (como los receptores TLR4 del inglés *Toll-Like Receptor-4*) inicia una cascada inflamatoria que conduce a la producción de citoquinas proinflamatorias como la IL-6 y el siempre tan temido  $\alpha$ -TNF.<sup>53</sup> Los lipopolisacáridos bacterianos pueden empaquetarse dentro de quilomicrones sintetizados en el intestino

delgado, junto con los triglicéridos de origen dietético, de esta manera, ser transportados hacia otros tejidos, lo que finalmente resulta en una endotoxemia metabólica.<sup>53</sup> Se ha hipotetizado que el efecto pro-inflamatorio de la “biota obesogénica” podría estar mediado por un incremento de la permeabilidad intestinal.<sup>54</sup>

Los cambios que la obesidad produce en la composición bacteriana de la biota intestinal no se limitan solo al número y la diversidad de los *Firmicutes* y los *Bacteroidetes*. La familia *Actinobacteria*, que incluye (entre otros) el género *Bifidobacterium*, también se ha vinculado con la ganancia excesiva de peso y la resistencia a la insulina.<sup>55</sup> Se ha descrito una reducción del número de bifidobacterias en la biota intestinal de sujetos obesos, junto con un aumento de los integrantes del género *Coriobacteriaceae*.<sup>56</sup> De forma interesante, la mayoría de los genes relacionados con la obesidad en gemelos obesos y no-obesos y sus madres provenían de gérmenes de la familia *Actinobacteria*, y muchos de los genes identificados estaban involucrados en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y aminoácidos.<sup>57</sup> La disminución de la presencia de bifidobacterias pudiera significar en una menor producción de ácido láctico a nivel del colon, y con ello, menor capacidad de contrarrestar la actividad de gérmenes patógenos con una mayor capacidad extractiva de energía de la fibra dietética, además de un efecto proinflamatorio superior.

Las bacterias de la biota intestinal también podrían afectar la actividad de la enzima lipasa intestinal de las lipoproteínas (LPL). Se ha descrito que la colonización bacteriana del intestino resulta en un aumento de la actividad LPL, y deposición concomitante de la deposición tisular de triglicéridos.<sup>58</sup>

La actividad LPL está regulada por señales moleculares que pueden originarse en el tejido adiposo. El factor adiposo inducido por el ayuno (FIAF) es uno de ellos.<sup>57</sup> Tal parece que el FIAF es el factor que protege a los animales nacidos y criados en ambientes estériles de la ganancia excesiva de peso después de exposición a dietas energéticamente densas.<sup>59</sup> Luego, una biota intestinal modificada puede afectar la expresión del FIAF, y con ello, desregular la actividad LPL, lo que activaría la secuencia de eventos antes descrita, y que concluiría con adiposidad incrementada e insulinoresistencia.

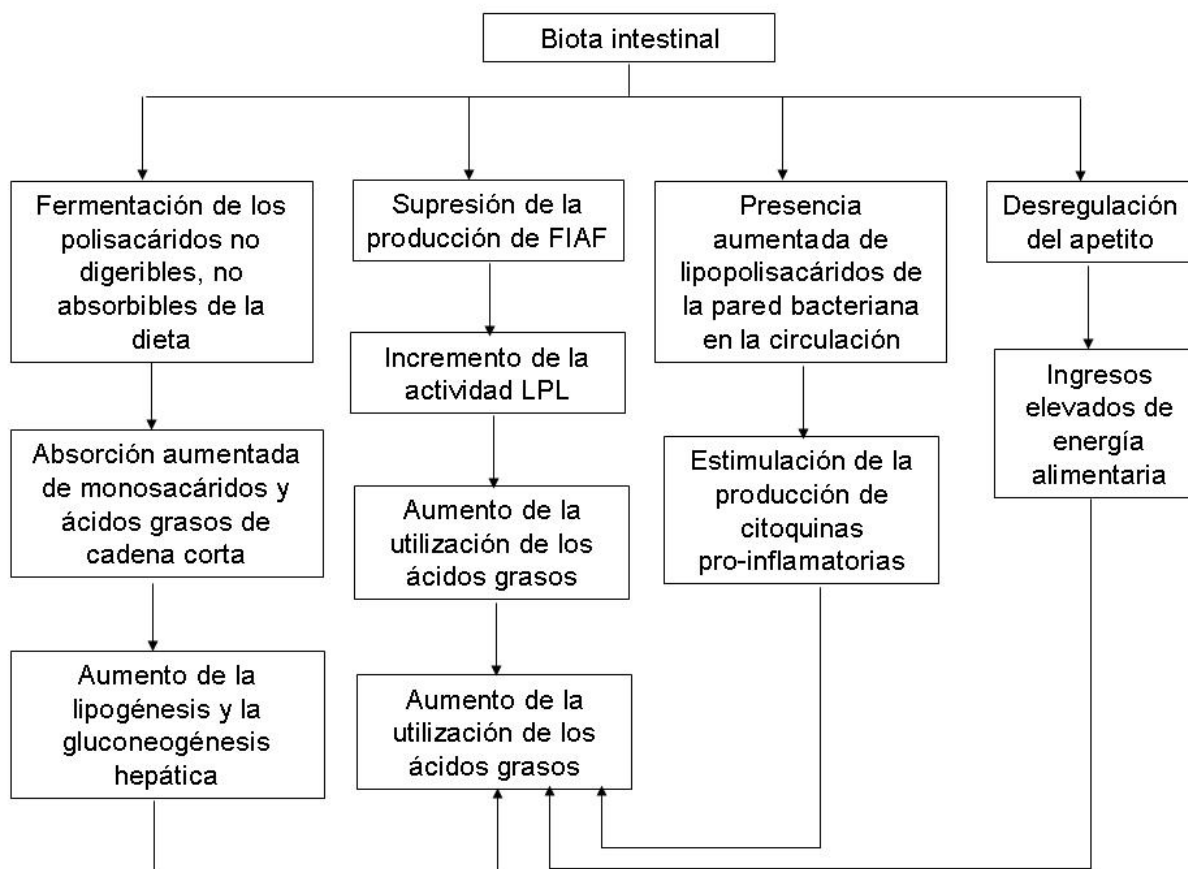
Los AGCC que aparecen como productos de la fermentación de la fibra dietética influyen en el control del apetito del sujeto.<sup>60</sup> Se han descrito receptores intestinales a los ácidos grasos libres (FFAR tipos 2 y 3) que pueden reconocer y unir AGCC. Una vez estimulados, estos receptores pueden participar en rutas hormonales que controlan el apetito, y con ello, las cantidades ingeridas de alimentos.<sup>61</sup> Por consiguiente, las bacterias de la biota intestinal y la producción bacteriana de AGCC pueden determinar la actitud del sujeto ante los alimentos.

Los mecanismos anteriores pueden solaparse en su influencia, lo que haría más compleja la comprensión de las interacciones entre la biota intestinal, el tejido adiposo, la grasa corporal y los islotes de Langerhans. La Figura 3 resume estos mecanismos. No obstante el mecanismo iniciador, sea éste los cambios en la biota intestinal siguientes a la modificación de los estilos dietéticos y alimentarios, la desregulación del apetito, la supresión del FIAF y la estimulación de la actividad LPL, y la aparición de la endotoxemia metabólica, todos concluyen en una lipogénesis incrementada, la deposición de la grasa recién sintetizada en el abdomen y el espesor de los órganos abdominales, y la instalación

de obesidad, inflamación y resistencia periférica incrementada a la acción de la insulina.

número de *Firmicutes*, con un incremento concomitante de los *Bacteroidetes*, en obesos 12 meses después de restricción

Figura 3. Mecanismos involucrados en la ganancia excesiva de peso, la obesidad, la insulinoresistencia y los cambios en la composición bacteriana de la biota intestinal.



Fuente: Modificado de: Referencia [58].

De todo lo anterior se desprende que la reducción voluntaria del peso corporal podría revertir todos estos cambios. La composición bacteriana descrita en obesos puede ser modificada tras la inducción de pérdida de peso, la reducción de los ingresos de energía alimentaria, la modificación de la dieta regular para incluir fuentes de fibra vegetal, y la práctica del ejercicio físico. En efecto, se ha descrito la reducción en el

dietética.<sup>62-63</sup> La modificación proactiva de la composición bacteriana de la biota intestinal mediante la administración de probióticos también puede contribuir a la modificación de las distorsiones locales, humorales y metabólicas descritas a lo largo de este ensayo, y con ello, a la reducción del peso corporal y la desaparición de la insulinoresistencia.<sup>64</sup>

## CONCLUSIONES

La biota intestinal juega un papel central en el mantenimiento de la homeostasis del medio interno y el estado de salud a largo plazo. La biota intestinal también interviene significativamente en el metabolismo energético y la utilización de los nutrientes de la dieta mediante la fermentación y degradación en el colon de polisacáridos no digeridos ni absorbidos durante el tránsito por el intestino delgado. La obesidad, que se inicia con un balance energético positivo crónicamente mantenido en el tiempo, altera profundamente no solo la composición bacteriana de la biota intestinal, sino también las acciones biológicas de la misma. Existen evidencias suficientes para asegurar que la desregulación de las funciones de la biota intestinal influye determinadamente en la aparición de adiposidad desproporcionada, resistencia aumentada de la periferia a la acción de la insulina, e inflamación. La restricción del consumo de energía alimentaria hace posible la recuperación de las funciones propias de una biota intestinal saludable. La administración de probióticos también puede coadyuvar al éxito de los programas de tratamiento de la obesidad y el Síndrome metabólico acompañante.

## AGRADECIMIENTOS

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por toda la ayuda prestada en la redacción de este artículo.

## SUMMARY

*Gut biota comprises billions of bacteria colonizing the human being's gastrointestinal tract. Gut bacteria differ in their response to Gram stain, their fermentative activity, their capacity to use oxygen, the topographical distribution along the digestive tube, and the*

*family of inclusion (this established from the nucleotide composition of bacteria genome). Firmicutes and Bacteroidetes are the bacterial families prevalent in the bowel. Changes in dietetic and food styles of the subject, with a reduction of the consumption of dietetic fiber, and an increase of the presence of refined sugars and cereals, and saturated fats, bring about profound changes in the bacterial composition of gut biota that can result in inflammation, peripheral resistance to insulin action, increased deposition of body and visceral fat, and body weight excess. Understanding the ethio- and physio-pathogenic mechanisms by which gut biota influences energy metabolism can shed light new strategies for prevention and treatment of obesity, and accompanying comorbidities included in the Metabolic Syndrome. Ochoa C. Gut flora, energy metabolism, and Diabetes mellitus. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2013;23(1):113-129. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.*

*Subject headings: Gut biota / Obesity / Metabolic syndrome / Energy metabolism.*

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Metchnikoff E. The prolongation of life: Optimistic studies (Editor: Mitchell C). William Heinemann. Londres: 1907. pp 161-83.
2. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, *et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464:59-65.
3. Shanahan F. The host-microbe interface within the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002;16:915-31.
4. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Ravel DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005;308:1635-1638.
5. Sonnenburg JL, Angenent LT, Gordon JI. Getting a grip on things: How do communities of bacterial symbionts

- become established in our intestine? *Nature Immunology* 2004;5:569-73.
6. Marathe N, Shetty S, Lanjekar V, Ranade D, Shouche Y. Changes in human gut flora with age: An Indian familial study. *BMC Microbiol* 2012; 12:222.
  7. O'Hara A, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006; 7:688-93.
  8. Macfarlane S, Macfarlane GT. Bacterial diversity in the human gut. *Adv Appl Microbiol* 2004;54:261-89.
  9. Wexler HM. Bacteroides: The good, the bad, and the nitty-gritty. *Clin Microbiol Rev* 2007;20: 593-621.
  10. Mayo B, van Sinderen D. Bifidobacteria: Genomics and molecular aspects. Horizon Scientific Press. London: 2010.
  11. Ljungh Å, Wadström T. *Lactobacillus* molecular biology: From genomics to probiotics. Caister Academic Press. Londres: 2009.
  12. Mountzouris KC, McCartney AL, Gibson GR. Intestinal microflora of human infants and current trends for its nutritional modulation. *Br J Nutr* 2002; 87: 405-420.
  13. Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: Permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:19-25.
  14. Xu J, Gordon JI. Inaugural Article: Honor thy symbionts. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100: 10452-10459.
  15. Woodmansey EJ. Intestinal bacteria and ageing. *J Appl Microbiol* 2007; 102:1178-86.
  16. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimarães 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.
  17. Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, *et al.* Through ageing, and beyond: Gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One* 2010; 5(5):e10667.
  18. Bocci V. The neglected organ: Bacterial flora has a crucial immunostimulatory role. *Perspect Biol Med* 1992;35:251-60.
  19. Sims IM, Monro JA. Fiber: composition, structures, and functional properties. *Adv Food Nutr Res* 2013; 68:81-99.
  20. Topping DL, Clifton PM. Short-chain fatty acids and human colonic function: Roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol Rev* 2001; 81:1031-64.
  21. Santana Porbén S. Metabolismo de los sustratos. En: *Nutrición enteral y parenteral* [Editores: Arenas Márquez H, Anaya Prado R]. Editorial McGraw-Hill Interamericana. Ciudad México: 2007.
  22. Scheppach W. Effects of short chain fatty acids on gut morphology and function. *Gut* 1994;35:S35-S38.
  23. Jeffery IB, O'Toole PW. Diet-microbiota interactions and their implications for healthy living. *Nutrients* 2013;5:234-52.
  24. Cummings JH, Macfarlane GT. Role of intestinal bacteria in nutrient metabolism. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997;21:357-65.
  25. Kamath PS, Phillips SF, Zinsmeister AR. Short-chain fatty acids stimulate ileal motility in humans. *Gastroenterology* 1988;95:1496-1502.
  26. Ogawa H, Rafiee P, Fisher PJ, Johnson NA, Otterson MF, Binion DG. Butyrate modulates gene and protein expression in human intestinal endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 309:512-9.
  27. Whitehead RH, Young GP, Bhathal PS. Effects of short chain fatty acids on a

- new human colon carcinoma cell line (LIM1215) Gut 1986;27:1457-63.
28. Hill MJ. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. Eur J Cancer Prev 1997;6(Suppl 1):S43-S45.
  29. Mathers JC, Fernández F, Hill MJ, McCarthy PT, Shearer MJ, Oxley A. Dietary modification of potential vitamin K supply from enteric bacterial menaquinones in rats. Br J Nutr 1990; 63:639-52.
  30. Morishita T, Tamura N, Makino T, Kudo S. Production of menaquinones by lactic acid bacteria. J Dairy Sci 1999; 82:1897-1903.
  31. Ramotar K, Conly JM, Chubb H, Louie TJ. Production of menaquinones by intestinal anaerobes. J Infect Dis 1984; 150:213-18.
  32. Leblanc JG, Milani C, de Giori GS, Sesma F, van Sinderen D, Ventura M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: A gut microbiota perspective. Curr Opin Biotechnol 2013;24:160-8.
  33. Abt MC, Artis D. The intestinal microbiota in health and disease: the influence of microbial products on immune cell homeostasis. Curr Opin Gastroenterol 2009;25:496-502.
  34. Rowland IR. Interactions of the gut microflora and the host in toxicology. Toxicol Pathol. 1988;16:147-53.
  35. Goldin BR. Intestinal microflora: Metabolism of drugs and carcinogens. Ann Med 1990;22:43-8.
  36. Hart AL, Stagg AJ, Frame M, *et al.* Review article: The role of the gut flora in health and disease, and its modification as therapy. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:1383-93.
  37. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. Lancet 2003; 361:512-9.
  38. Scholz-Ahrens KE, Ade P, Marten B, Weber P, Timm W, Açil Y, *et al.* Prebiotics, probiotics, and synbiotics affect mineral absorption, bone mineral content, and bone structure. J Nutr 2007; 137:838S-846S.
  39. Angelakis E, Armougom F, Million M, Raoult D. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. Future Microbiology 2012;7:91-109.
  40. Burkitt DP, Walker ARP, Painter NS. Dietary fiber and disease. JAMA 1974; 229:1068-74.
  41. Burkitt DP. Colonic-rectal cancer: Fiber and other dietary factors. Am J Clin Nutr 1978;31:S58-S64.
  42. Porrata Maury C, para el Grupo Cubano de Estudio de los Factores de Riesgo y Enfermedades No Transmisibles. Consumo y preferencias alimentarias de la población cubana con 15 y más años de edad. RCAN Rev Cub Aliment Nutr 2009;19:87-10.
  43. Wynne K, Stanley S, Bloom S. The gut and regulation of body weight. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2576-82.
  44. Bajzer M, Seeley RJ. Physiology: Obesity and gut flora. Nature 2006;444:1009-10.
  45. Ochoa C, Muñoz G, Orozco Preciado MA, Mendoza Ceballos ML. La importancia del tratamiento integral del Síndrome metabólico en la prevención de las enfermedades cardiovasculares. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2012; 22(2 Supl):S1-S65.
  46. Malik VS, Willett WC, Hu FB. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. Nat Rev Endocrinol 2013; 9:13-27.
  47. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Nature 2006;444(7121):840-6.
  48. Schinner S, Scherbaum WA, Bornstein SR, Barthel A. Molecular mechanisms of insulin resistance. Diabet Med 2005; 22:674-82.



49. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444 (7122): 1027-31.
50. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Nat Acad Sci USA* 2005;102: 11070-5.
51. De La Serre CB, Ellis CL, Lee J, Hartman AL, Rutledge JC, Raybould HE. Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;299:G440-G448.
52. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, *et al.* The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Nat Acad Sci USA* 2004;101:15718-23.
53. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, *et al.* Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:1761-72.
54. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O, *et al.* 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.
55. Turnbaugh PJ, Gordon JI. The core gut microbiome, energy balance and obesity. *J Physiol* 2009;587:4153-8.
56. Zuo HJ, Xie ZM, Zhang WW, Li YR, Wang W, Ding XB, *et al.* Gut bacteria alteration in obese people and its relationship with gene polymorphism. *World J Gastroenterol* 2011;17:1076-81.
57. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, *et al.* A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;457(7228): 480-4.
58. Tavares da Silva S, Araújo dos Santos C, Bressan J. Intestinal microbiota; relevance to obesity and modulation by prebiotics and probiotics. *Nutrición Hospitalaria [España]* 2013;28:1039-48.
59. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104: 979-84.
60. Schwiertz 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.
61. Sleeth ML, Thompson EL, Ford HE, Zac-Varghese SE, Frost G. Free fatty acid receptor 2 and nutrient sensing: A proposed role for fibre, fermentable carbohydrates and short-chain fatty acids in appetite regulation. *Nutr Res Rev* 2010;23:135-45.
62. Duncan SH, Lobley GE, Holtrop G, Ince J, Johnstone AM, Louis P, *et al.* Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes [Londres]* 2008;32:1720-4.
63. Nadal I, Santacruz A, Marcos A, Warnberg J, Garagorri JM, Moreno LA, *et al.* Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulin-coating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents. *Int J Obes [Londres]* 2009; 33:758-67.
64. Mallappa RH, Rokana N, Duary RK, Panwar H, Batish VK, Grover S. Management of metabolic syndrome through probiotic and prebiotic interventions. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16:20-7.