

Microbiota intestinal y salud

Francisco José Tinahones Madueño

Servicio de Endocrinología. Hospital Virgen de la Victoria. Universidad de Málaga

INTRODUCCIÓN

El término «microbiota intestinal» hace referencia a la comunidad de microorganismos vivos reunidos en un nicho ecológico determinado. El ecosistema microbiano del intestino incluye especies nativas que colonizan permanentemente el tracto gastrointestinal y una serie variable de microorganismos vivos que transitan temporalmente por el tubo digestivo. El número de células microbianas en el lumen es 10 veces mayor que el de las células eucariotas del organismo, lo que representaría alrededor de un kilo y medio del peso corporal. La microbiota intestinal desempeña un papel importante tanto local como globalmente, ya que aporta numerosos beneficios al ser humano; por eso se dice que entre microbiota y huésped se establece una relación simbiótica.

La microbiota aumenta la superficie de absorción, promueve la renovación de las células de las vellosidades, incrementa el contenido intraluminal y acelera el tránsito intestinal. Además, estos microorganismos constituyen un enorme potencial enzimático en el intestino: llevan a cabo una amplia variedad de funciones metabólicas; participan en la digestión y obtención de energía mediante la hidrólisis de los componentes de la dieta (glúcidos, proteínas y lípidos), extracción de nutrientes esenciales y síntesis de vitaminas (K, B₁₂, biotina, ácido fólico y pantoténico) y favorecen la absorción de diversos minerales como calcio, fósforo, magnesio y hierro. Otra función importante que también desempeñan es inmunomoduladora, al interactuar con el sistema inmunológico, ya que favorecen la maduración de las células inmunitarias, contribuyen de forma importante a la destrucción de toxinas y carcinógenos y evitan que nuestro intestino sea colonizado por bacterias patógenas.

Las principales bacterias corresponden a tres grandes filos: Firmicutes (grampositivos), Bacteroidetes (gramnegativos) y Actinobacteria (grampositivos). Firmicutes es el filo que se encuentra en mayor proporción (60 %) e incluye alre-

dedor de 200 géneros; los más importantes son *Mycoplasma*, *Bacillus* y *Clostridium*, y a su vez en cada género pueden existir diferentes especies.

Los cambios dietéticos, en particular, han mostrado tener efectos relevantes en la microbiota. Se han descrito grandes diferencias en la composición de la microbiota del tracto gastrointestinal en función del patrón de dieta y de los nutrientes aportados por esta entre grupos con hábitos dietéticos diferentes.

La evidencia existente apunta hacia un cambio importante de la microbiota intestinal en las últimas décadas, ya que ha aumentado la presencia de determinadas especies con descenso del resto, aunque el hallazgo más sorprendente es la pérdida de diversidad microbiana observada en los países desarrollados. Dentro de los factores que han influido en este cambio de nuestra microbiota se encuentran: saneamiento del agua, incremento de cesáreas y del uso de antibióticos en pretérmino, reducción de la lactancia, familias pequeñas, aumento del uso de antibióticos e incremento de aseo y del empleo de jabones antibacterianos.

OBESIDAD Y MICROBIOTA

En las últimas décadas estamos viviendo un crecimiento espectacular de la prevalencia de enfermedades metabólicas en los países desarrollados o en vías de desarrollo, y el vertiginoso incremento de la obesidad está a la cabeza. En España tenemos datos que demuestran que en los últimos 20 años se ha duplicado la tasa de sujetos obesos, pasando de cifras cercanas al 12 % en los años noventa a cifras que superan con creces el 20 % en el momento actual. Factores ambientales como el aumento de la ingesta calórica y el descenso de la actividad física se han considerado las causas de este espectacular crecimiento de la prevalencia de obesidad y enfermedades metabólicas. Aun así, no parece que desde el año 1990 hasta la actualidad se haya seguido incrementando

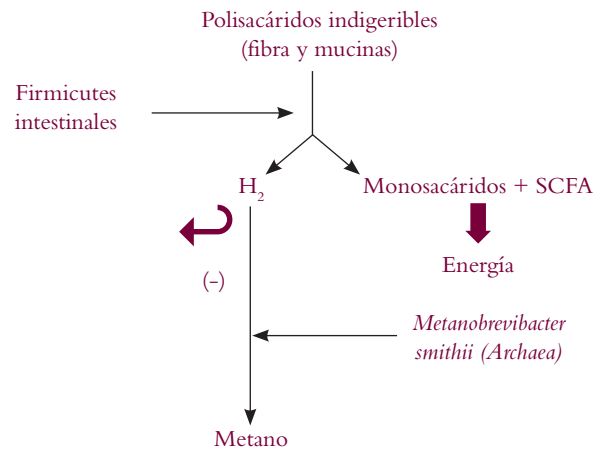
la ingesta calórica y el descenso de actividad física en nuestro entorno y, sin embargo, el crecimiento de la prevalencia de obesidad continúa siendo exponencial; por tanto, se está pensando en otros factores ambientales que puedan explicar dicho crecimiento, y entre estas causas se encuentran los posibles cambios en la microbiota. Durante el curso de la década pasada, numerosos trabajos publicados sugieren que la microbiota intestinal, y más concretamente sus variaciones en la composición y diversidad, desempeñan un papel importante en el desarrollo de trastornos metabólicos, especialmente diabetes y obesidad. Existen muchos estudios que evidencian profundos cambios en la composición y función metabólica de la microbiota en los sujetos con obesidad. Así, la microbiota intestinal está siendo cada vez más reconocida como una pieza clave que conecta genes, medio ambiente y el sistema inmunológico, y se ve implicada en la regulación de la función metabólica, el desarrollo de inflamación de bajo grado y la regulación del balance energético.

El primer trabajo que constató una relación de causalidad entre microbiota y obesidad en un modelo animal fue el de Gordon et al. y Bäckhed et al., quienes objetivaron cómo tras la colonización microbiana de ratones libres de gérmenes (ratones axénicos) se producía un incremento del peso y grasa corporal. Gordon et al. observaron que los ratones axénicos tenían un 40 % de grasa corporal total menos que los ratones criados convencionalmente, a pesar de que el consumo de calorías de los primeros animales fue un 29 % superior; pero tras la colonización intestinal microbiana de los ratones libres de gérmenes, estos incrementaron su grasa corporal total en un 57 % en dos semanas. La misma tendencia se contempló en humanos. Ley et al. informaron de una composición alterada en la microbiota de obesos humanos con una marcada disminución de la diversidad bacteriana y de similares características a la encontrada en ratones obesos.

Varios mecanismos se han propuesto como enlace entre la microbiota intestinal y la obesidad, entre los que se incluyen:

- Mayor aprovechamiento de los alimentos. Un perfil determinado de microbiota contribuye a digerir polisacáridos indigeribles (figura 1).
- La generación de metabolitos activos como ácidos grasos de cadena corta o ácidos biliares implicados en efectos antiinflamatorios y de regulación del metabolismo hidrocarbonado-lipídico.
- Incremento del sistema endocannabinoide, con su importante papel en la homeostasis energética mediante la regulación del apetito y la motilidad intestinal.
- La disminución de la expresión génica intestinal del factor adiposo inducido por el ayuno (*fasting-induced adipose factor*), encargado de inhibir la actividad de la

Figura 1. Microbiota y digestión de polisacáridos complejos



Determinados polisacáridos serían indigeribles sin la actuación de la microbiota que los convierte en monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta (SCFA). La digestión del almidón, por ejemplo, produce H₂, cuyo incremento inhibiría la digestión de sustancias, y en este paso intervienen otros grupos de bacterias que convierten el H₂ en metano.

lipoproteína lipasa en relación con el almacenamiento hepático y adiposo de grasas.

- La modulación intestinal derivada de la secreción de péptidos (péptido similar al glucagón tipo [GLP] 1 y 2, péptido intestinal YY, etc.).

MICROBIOTA Y DIABETES

Los resultados en personas con diabetes, comparados con los de personas sin diabetes, describen los siguientes hallazgos: un descenso de las bacterias productoras de butirato, como *Roseburia intestinalis* y *Faecalibacterium prausnitzii*; un aumento de *Lactobacillus gasseri*, *Streptococcus mutans* y ciertos *Clostridium*; una mayor proporción de Proteobacteria y un incremento de la expresión de genes de la microbiota envueltos en el estrés oxidativo y la inflamación.

Son varios los mecanismos que se proponen para explicar cuál es la influencia de la microbiota sobre la resistencia a la insulina. A continuación se detallan los que se postulan con mayor solidez en la literatura:

- Incremento en la endotoxemia. Ante determinadas situaciones se produce o un cambio en la proporción de bacterias gramnegativas en el intestino o un cambio en la permeabilidad intestinal para que los lipopolisacáridos se incrementen en suero, y este incremento en suero se relaciona de forma directa con el grado de resistencia a la insulina.

- Modificaciones de la secreción de incretinas relacionadas con la resistencia a la insulina y la funcionalidad de la célula β . Se ha demostrado que un aumento de *Bifidobacterium* spp. modula la inflamación en ratones obesos por un incremento en la producción de GLP, reduciendo también la permeabilidad intestinal. Existe evidencia de que el incremento de *Bifidobacterium* spp. que producen algunos prebióticos se acompaña de un aumento en la secreción de GLP tipo 1 y de péptido YY por parte del intestino. Estas dos moléculas tienen efectos favorables en el descenso de la resistencia a la insulina y el incremento de la funcionalidad de la célula β .
- Modificaciones en la producción de butirato. El butirato es un ácido graso de cadena corta que, junto con el propionato y el acetato, es producido por las bacterias intestinales al digerir la fibra.
- Estos ácidos grasos de cadena corta se absorben en el intestino, donde sobre todo el butirato proporciona energía a las células epiteliales del colon, mientras que el resto pasa al sistema venoso portal y el butirato contribuye de forma muy importante a disminuir la permeabilidad intestinal.

- Cambios en las características del tejido adiposo marrón.
- Influencia de los ácidos biliares secundarios.

PUNTOS CLAVE

- La gran cantidad de microorganismos que habitan en nuestro intestino han sido poco considerados hasta hace una década como un factor que pudiera influir en la génesis de determinadas enfermedades.
- En las últimas décadas se ha producido un cambio muy importante en nuestro estilo de vida que ha afectado de forma radical a la composición de nuestra microbiota, cambiando el perfil bacteriano y disminuyendo la biodiversidad de nuestra flora.
- Estos cambios se están relacionando con determinadas enfermedades que están experimentando un incremento espectacular en las últimas décadas; entre ellas, la obesidad y la diabetes.
- Numerosos mecanismos están siendo propuestos para relacionar los cambios en la microbiota con la obesidad y la diabetes.