



---

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

---

EL ROL DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN PERSONAS CON OBESIDAD Y/O  
SÍNDROME METABÓLICO



Trabajo de Titulación presentado en conformidad con los requisitos establecidos para optar por el título de  
Nutrición y Dietética

**Profesor guía:**

Dr. Ludwig Álvarez Córdova

**Autores:**

Md. Diego Martín Coronel Proaño  
Md. Esteban Marcelo Mogrovejo Carrión

JULIO DE 2024

### **Declaración de autoría de estudiante**

“Declaramos que este trabajo es original, de nuestra autoría, que se han citado las fuentes correspondientes y que en su ejecución se respetaron las disposiciones legales que protegen los derechos de autor vigentes.”

---

Nombre: Diego Martín Coronel Proaño

CI: 1726029562

---

Nombre: Esteban Marcelo Mogrovejo Carrión

CI: 1725041634

## **Resumen**

La obesidad y el síndrome metabólico se definen como un estado metabólico alterado en el cual existe un riesgo aumentado para el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles, tales como diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, enfermedad cerebrovascular, cáncer, entre otros. En los últimos años ha existido un aumento exponencial en la prevalencia de los casos reportados, similar al de morbilidades y mortalidades asociados. De forma reciente, la relación de la obesidad y el síndrome metabólico con la microbiota intestinal ha sido caracterizada a través de múltiples estudios. La alteración del perfil en pacientes con este tipo de patología a través del término conocido como “disbiosis” ha favorecido el aumento de identificación de diferentes mecanismos, entre los cuales incluye la saciedad y el hambre, la homeostasis de la glucosa y la insulina, regulación de la función gastrointestinal, el estado inflamatorio de forma crónica y la alteración de vías metabólicas a partir de síntesis de moléculas por la microbiota.

La identificación de determinadas especies o géneros de bacterias dentro de la microbiota intestinal ha permitido encontrar mecanismos potenciales para la génesis u mantenimiento de la obesidad, a través del desequilibrio de determinadas bacterias o la alteración de la concentración. Diversas alteraciones en la composición de la microbiota se asocian al aumento de peso y ganancia de grasa visceral, debido a su capacidad para favorecer la extracción de energía de los alimentos por medio la síntesis de moléculas que previamente no eran aprovechables a partir de la dieta. Además, el papel de mecanismos de inflamación crónica inducida por la microbiota, a través de moléculas que pertenecen a la estructura bacteriana o cambios en la composición corporal, alteran determinadas vías que contribuyen a las diferentes comorbilidades que se encuentran presentes. En resumen, la relación entre la microbiota intestinal y la obesidad o el síndrome metabólico es compleja e influye en múltiples vías metabólicas e inflamatorias. Comprender y definir cómo la alteración en la composición bacteriana afecta la homeostasis metabólica puede abrir nuevas vías para el tratamiento y la prevención y el tratamiento en el futuro de la obesidad y el síndrome metabólico.

**Palabras clave:** microbiota; obesidad; síndrome metabólico; disbiosis; metabolismo

## **Abstract**

Obesity and metabolic syndrome are defined as altered metabolic states that increase the risk of developing chronic non-communicable diseases, such as diabetes, hypertension, cardiovascular diseases, cerebrovascular disease, cancer, among others. In recent years, there has been an exponential increase in reported cases, like the rise in associated morbidity and mortality. Recently, the relationship between obesity, metabolic syndrome, and the intestinal microbiota has been extensively studied. Alterations in the profile of patients with these pathologies, through the term known as “dysbiosis,” have facilitated the identification of various mechanisms. These mechanisms include satiety and hunger regulation, glucose and insulin homeostasis, gastrointestinal function regulation, chronic inflammatory status, and alterations in metabolic pathways due to molecule synthesis by the microbiota.

The identification of specific bacterial species or genera within the intestinal microbiota has revealed potential mechanisms underlying obesity genesis and maintenance.

Dysbiosis, characterized by an imbalance in certain bacteria or altered concentrations, is associated with weight gain and visceral fat accumulation. Dysbiotic microbiota can extract energy from food through the synthesis of molecules that were previously not utilizable from the diet. Additionally, the role of chronic inflammation induced by the microbiota, via molecules belonging to bacterial structure or changes in body composition, alters specific pathways contributing to the various comorbidities present.

In summary, the relationship between intestinal microbiota and obesity or metabolic syndrome is complex, influencing multiple metabolic and inflammatory pathways.

Understanding and defining how alterations in bacterial composition affect metabolic homeostasis may pave the way for future prevention and treatment strategies for obesity and metabolic syndrome.

**Key words:** microbiota; obesity; metabolic syndrome; dysbiosis; metabolism

## **Índice del contenido**

Introducción.....	1
Materiales y métodos.....	3
Técnica e instrumentos de Información .....	3
Discusión .....	3
Disbiosis .....	3
Implicaciones inmunológicas .....	5
Implicaciones metabólicas.....	7
Conclusiones.....	9
Recomendaciones .....	10
Referencias .....	12
Anexos .....	14
Tabla N° 1:.....	14
Gráfico N°1: .....	14
Figura N°1:.....	15

## **Introducción**

La obesidad y el síndrome metabólico son enfermedades de origen multifactorial que actualmente se han convertido en una pandemia debido al aumento creciente de casos de forma exponencial en relación a años previos. La obesidad se caracteriza como un aumento excesivo del tejido adiposo acompañado de cambios en la composición corporal y un índice de masa corporal elevado (IMC). Por su parte el síndrome metabólico se define por un espectro de alteraciones metabólicas entre las que se encuentra aumento de la adiposidad abdominal, dislipidemia (elevación niveles de triglicéridos con disminución de niveles de HDL), aumento de la presión arterial y resistencia a la insulina periférica (Sheng et al., 2022). Se han convertido en una de las prioridades en la salud pública ya que representan un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular que de momento corresponde a la mayor causa de mortalidad a nivel mundial. Estas alteraciones metabólicas también se reconocen como factores de riesgo para el desarrollo de otras comorbilidades importantes como enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares y diferentes comorbilidades tales como diabetes mellitus tipo 2, aterosclerosis, enfermedad hepática no alcohólica, cáncer, entre otros.

De acuerdo a la OMS en el año 2022 el 43 % de individuos mayores de 18 años presentaban sobrepeso y el 16% presentaban obesidad a nivel mundial. Este dato es alarmante si se considera que en los últimos 30 años la prevalencia de obesidad se ha duplicado (Organización Mundial Salud, 2024). En el 2018, en Ecuador se publicó la encuesta STEPS que mostró que a nivel nacional existía una prevalencia elevada de sobrepeso y obesidad del 63.3% en adultos. (Ministerio de Salud Pública, 2018). La federación internacional de diabetes estima que a nivel mundial un 25% de la población padece de síndrome metabólico y ante la creciente prevalencia de las enfermedades metabólicas, se estima que en 2035 esta cifra aumente hasta el 53% (Sheng et al., 2022). Por sus implicaciones en la salud, la obesidad y el síndrome metabólico representan una carga económica importante para las naciones quienes ahora se plantean el reto de combatir el desarrollo de nuevos casos, pero también las complicaciones de quienes ya lo padecen.

La microbiota intestinal está representada por una gran diversidad de microorganismos que residen en el tracto gastrointestinal humano, en su mayoría estos compuestos por bacterias. Las poblaciones de estos microorganismos varían dentro del

mismo sistema gastrointestinal encontrando una predominancia de ciertas especies en zonas del sistema gastrointestinal superior y una distinta predominancia y concentración en zonas terminales ileocolónicas. Por este motivo, es posible creer que varios factores pueden influir en la composición microbiana como pH, disponibilidad de moléculas, dieta del huésped, ubicación geográfica, estado de salud, entre otros. La presencia de estos microorganismos en el tracto gastrointestinal nos acompaña desde el nacimiento para cumplir funciones metabólicas e inmunológicas variadas en una relación simbiótica. En los recién nacidos, la microbiota es la única fuente de vitamina K la cual es indispensable en los procesos de coagulación sanguínea. Tras la instauración de la alimentación complementaria, la microbiota se encarga de la fermentación de productos no digeribles de la dieta. Los subproductos de estos son en contraste, necesarios para determinadas vías metabólicas en el ser humano. Además de estos procesos metabólicos, la microbiota es capaz de asistir en procesos inmunológicos al controlar la proliferación de patógenos oportunistas. La interacción de los microorganismos con la mucosa gastrointestinal facilita procesos que fortalecen el sistema inmune y garantizan una buena integridad de la barrera gastrointestinal (Geng et al., 2022). Las funciones de la microbiota en el ser humano son variadas e incluso algunas desconocidas. Un desbalance de la composición de los microorganismos, conocido como disbiosis, puede tener efectos sobre la salud del huésped. Es por eso que según se han desarrollado técnicas de laboratorio más especializadas, hemos podido ganar entendimiento sobre las relaciones de salud y enfermedad que envuelven a esta relación simbiótica a través de la identificación de familias presentes en determinados tipos de personas.

La alteración en los patrones dietéticos, favorecen el consumo energético, con dietas elevadas en alto contenido de sal o grasa, los cuales pueden influir de forma directa en la composición de la microbiota de una persona (Sehgal & Khanna, 2021). El síndrome metabólico y la obesidad caracterizado por un aumento significativo en la cantidad de adipocitos, se ha determinado una asociación con el aumento de determinadas moléculas tales como ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y neuropéptidos a partir de las células neuroendocrinas, entre las cuales se modula la secreción de moléculas orexigénicas, como grelina, gastrina o somatostatina; y moléculas anorexigénicas, tales como GLP-1, PPY (neuropéptido Y), neurotensina, CCK, entre otras (Longo et al., 2023). Todas las moléculas intervienen en la regulación de los mecanismos de hambre y saciedad a través de la modulación de vías

hipotalámicas; relacionado a la modulación de funciones del tracto gastrointestinal (motilidad intestinal, secreción gástrica, absorción y digestión de productos de la dieta). De forma similar el exceso de adipocitos desempeña un papel en el estado inflamatorio crónico, el cual se puede asociar a disfunción endotelial, factor reconocido como denominador en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares.

## **Materiales y métodos**

### **Técnica e instrumentos de Información**

Se realizó la selección de recursos bibliográficos con la búsqueda de artículos científicos en la base de datos PubMed siguiendo los criterios de búsqueda descritos con las palabras clave: “Physiopathology”, “Obesity”. “Genetics”, “Immunology”, “Physiology”, “Microbiota”, “Metabolic Syndrome”, como términos de búsqueda MeSH.

## **Discusión**

### **Disbiosis**

La microbiota en el ser humano es variada y se caracteriza por una diversidad de familias, géneros o especies de microorganismos en un individuo. El sobrepeso y obesidad por su parte corresponden a un espectro en el tiempo donde pueden existir fluctuaciones en la composición corporal. Este dinamismo temporal y de características físicas impone una situación interesante dentro del mismo espectro de la enfermedad. En un estudio se realizó una diferenciación entre personas obesas clasificadas como metabólicamente sanas o metabólicamente enfermas (Kim et al., 2020). Aquellas personas metabólicamente sanas correspondían a jóvenes, físicamente activos, con buen perfil nutricional, buen perfil hepático e inmune y con bajos niveles de inflamación. En esta población se realizó una caracterización de la microbiota. Las personas obesas metabólicamente sanas tenían un perfil similar a un individuo con normopeso en contraste a una persona obesa metabólicamente enferma. También demostraron tener una mayor alfa y beta diversidad en comparación a las personas metabólicamente enfermas. Estos hallazgos demuestran la heterogeneidad de la microbiota incluso en pacientes con la misma comorbilidad. De la misma manera, brinda información importante sobre el posible rol que la microbiota tiene en el desarrollo y evolución de enfermedades multifactoriales como la obesidad y síndrome metabólico (Kim et al., 2020).



Los hallazgos comunes encontrados en múltiples estudios de identificación de la microbiota en pacientes obesos y con síndrome metabólico son el sobrecrecimiento de la familia Firmicutes y del género *Enterobacteriaceae* donde en general existe una pérdida de la diversidad microbiana. Adicionalmente, se observó una disminución en la concentración de la familia Bacteroides. Este desbalance en el crecimiento y pérdida de ciertas especies generó una elevación del índice Firmicutes/Bacteroides. El crecimiento del índice se asocia a una mayor capacidad de degradación de polisacáridos y una hiperactividad de la función de la glucosidasa bacteriana (Moossavi, S. & Bishehsari, F., 2019). Las enzimas mencionadas de estas especies son capaces favorecer la extracción energética de ciertos componentes no digeribles de la fibra dietética, aproximadamente un exceso de 150 kcal diarias. Este fenómeno es evidente cuando hay un incremento del 20% en la población de Firmicutes y una reducción del 20 % en la población de Bacteroides (Sehgal & Khanna, 2021).

Tras realizar un análisis de la composición de la microbiota en individuos sanos y compararlos con personas con síndrome metabólico, se encontró que los controles tenían mayor cantidad de *Eubacterium eligens* y *Faecalibacterium prusnitzii* los cuales son conocidos por ser grandes productores de butirato que contribuye a la integridad de la barrera gastrointestinal. Adicionalmente, *E. eligens* es capaz de sintetizar y secretar citocinas antiinflamatorias como IL-10. Mientras que *F. Prusnitzii* puede sintetizar una molécula denominada MAM (microbial anti-inflammatory molecule) la cual interrumpe la vía inflamatoria de NF-kB. Por otro lado, los pacientes con síndrome metabólico presentaron un perfil con elevación en los siguientes microorganismos: *Megamonas hypermegale*, *Megamonas funiformis*, *Megamonas unclassified*, *Klebsiella pneumoniae*, y *Fusobacterium mortiferum*. El crecimiento en la población de estas especies se asoció a un perfil proinflamatorio además un aumento en la producción de ácido acético y propiónico. Estos últimos son metabolitos utilizados en los procesos de lipogénesis. *Klebsiella pneumoniae*, otra especie con sobrecrecimiento puede influir en la síntesis de alcohol endógeno por medio de los productos 2-3 butanediol y 1-3 propanediol, lo cual se cree favorece al desarrollo de la esteatosis hepática (Sheng et al., 2022). Finalmente, se encontró una disminución en la población de *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium eligens*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *Bacteroides dorei* y *Alistipes putredinis* (Sheng et al., 2022b).

Un estudio similar describió una disminución en las familias Rikenellaceae y Christensenellaceae y una reducción en los géneros *Bifidobacterium*, *Oscillospira* y *Akkermansia*. Microorganismos que influyen en la integridad de la barrera intestinal por medio de la síntesis de butirato. Al contrario, demostraron un aumento en las familias Prevotellaceae, Coriobacteriaceae, Erysipelotrichaceae. Esto es importante debido a que estas últimas son capaces de producir grandes cantidades de hidrógeno (H<sub>2</sub>). Algunos microorganismos del dominio archaea son capaces de utilizar este hidrógeno presente en el tracto intestinal para mantener una fermentación continua de los carbohidratos no digeribles. El resultado de esta interacción es el exceso de la disponibilidad de AGCC que pueden ser utilizados como fuente de energía, facilitando la ganancia de peso (Cunningham et al., 2021).

Una función conocida de la microbiota intestinal es la prevención de crecimiento de bacterias oportunistas. Algunas especies como la *Akkermansia muciniphila* ayudan a estos procesos por medio de la adherencia a la mucosa intestinal. Esta adherencia estimula los PRR (pattern recognition receptors) en las células epiteliales para la secreción moco y péptidos antimicrobianos. Estos evitan el crecimiento de ciertas especies oportunistas. La disminución en la población de esta especie es un hallazgo común en pacientes con obesidad y síndrome metabólico por lo que se piensa que este mecanismo de protección pierde funcionalidad (Cunningham et al., 2021).

### **Implicaciones inmunológicas**

Una de las características principales relacionadas a la disbiosis es la inflamación de bajo grado hallada tanto en pacientes con obesidad como en pacientes con síndrome metabólico. Al igual que en varias interacciones, la activación inmunológica proviene tanto de vías exógenas, principalmente metabolitos microbianos, como endógenas dadas por el aumento de la adiposidad. Los AGCC son importantes para mantener un estado antiinflamatorio en circunstancias normales. En personas sanas los AGCC son capaces de interactuar con el receptor GPR43 para estimular la expresión de mTOR y STAT3. La activación de estas vías promueve la secreción péptidos antimicrobianos, lectina antibacteriana (RegIII  $\gamma$ ), beta defensinas y citocinas como IL-1, IL-6, IL-12 e IL-18 (Cunningham et al., 2021).

Las bacterias Gram negativas tienen en su membrana gran cantidad de lipopolisacáridos (LPS), compuestos conocidos como endotoxinas. La microbiota de una persona sana se encarga de evitar la proliferación de bacterias oportunistas y por lo

tanto asisten a mantener la integridad de la barrera gastrointestinal. La disbiosis es capaz de producir una inflamación local que aumenta la permeabilidad de la barrera tanto para microorganismos como para los metabolitos sintetizados por estos. El paso excesivo de sustancias a través de la barrera gastrointestinal un fenómeno conocido como “leaky gut”. Este proceso puede mantenerse de forma crónica, concluyendo en la inflamación de bajo grado (Wijdeveld et al., 2020).

El paso de sustancias como los LPS son reconocidos por receptores como los TLRs (Toll like receptors) en las superficies de células inmunológicas de los tejidos locales y circulantes. Esta activación genera la secreción respuesta de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IL-18 y TNF alfa. La estimulación de los PRRs puede activar al receptor NLRP3 el cual inicia la respuesta para la activación del inflamosoma. Posteriormente, se potencia la secreción de IL-1B e IL-18 los cuales pueden causar inflamación del tejido adiposo y disfunción de células beta pancreáticas, influyendo de forma indirecta la resistencia a la insulina (Bishehsari, F. & Voigt, R., 2020).

El exceso de adiposidad central presente en las personas con obesidad y síndrome metabólico contribuyen al estado proinflamatorio crónico de bajo grado. El exceso de triglicéridos almacenados en los adipocitos es capaz de inducir la secreción de IL-1, TNF-alfa, IL-6, leptina y proteína C reactiva. Como consecuencia de la presencia de citocinas y quimiocinas inflamatorias se puede observar reclutamiento de células inmunes en tejido adiposo, pero también en tejido muscular y hepático (Cunningham et al., 2021). Similar a los procesos inflamatorios generados por metabolitos microbianos, dichas citocinas son capaces de influir en la resistencia a la insulina, desarrollo de obesidad y esteatosis hepática (Geng et al., 2022).

El contenido de la dieta es un factor externo importante. Se reconoce que las personas con enfermedades metabólicas carecen de hábitos saludables. Las dietas occidentales se caracterizan por ser altas en grasa y junto con el desarrollo de la urbanización este patrón de alimentación es más frecuente. Este factor es particularmente importante para el desarrollo de la inflamación de bajo grado ya que se ha determinado que los LPS tienen una alta afinidad a los quilomicrones generados en la digestión de triglicéridos. Por lo tanto, es posible que las dietas altas en grasa faciliten el paso de LPS desde el compartimento luminal hasta la circulación linfática y posteriormente a la circulación sanguínea. El LPS circulante además de inducir la

secreción de citocinas proinflamatorias, ha demostrado ser capaz de inducir resistencia a la leptina en el huésped, inhibiendo las vías de saciedad y facilitando los procesos de hiperfagia y ganancia de peso (Cunningham et al., 2021). Otro factor dietario importante en las dietas occidentales es el consumo excesivo de sodio, particularmente por la abundancia de productos procesados. Una comparación de pacientes obesos que consumieron dietas altas en sodio presentó una disminución de los géneros *Akkermansia muciniphila* y *Bifidobacterium* mencionados previamente en el artículo por su beneficio en mantenimiento de la barrera intestinal (Seck et al., 2019).

El cambio de la microbiota intestinal que produce inflamación crónica de bajo grado se encuentra asociado a procesos de neuro inflamación. Esta neuro inflamación es capaz de alterar la fisiología cerebral. Por ejemplo, es capaz de aumentar la resistencia a la insulina a nivel hepático por medio de la modulación de la vía de señalización cerebro-hígado. Se piensa que algunos metabolitos bacterianos lipofílicos como el LPS, peptidoglicano, ácido lipoteicoico o ácido propiónico pueden alterar el contenido de fosfolípidos a nivel central, empeorando la inflamación e influyendo en los procesos cognitivos y de comportamiento (Wijdeveld et al., 2020).

### **Implicaciones metabólicas**

La microbiota intestinal en una persona sana se encarga de funciones gastrointestinales como fermentación de productos no digeribles y síntesis de productos metabólicos como ácidos grasos de cadena corta (AGCC) o vitamina K. La síntesis de AGCC es particularmente importante para el metabolismo ya que estos ejercen varios efectos beneficiosos para el individuo. En particular el butirato y en menor medida acetato y propionato, han demostrado una asociación importante con el estado metabólico individual. Una vez sintetizados, los AGCC son capaces de interactuar con receptores ligados a proteínas G (GPR41 y GPR43) expresados en adipocitos, células inmunes y enterocitos. En consecuencia, se sintetiza y secreta péptido YY y GLP-1 los cuales han demostrado ser capaces de modular el apetito e influir en la ganancia de peso por medio de la producción de leptina. También puede ejercer un efecto inhibitorio en la desacetilación de histonas en las células beta pancreáticas. De esta manera, los AGCC son capaces de influir en la sensibilidad a la insulina de manera indirecta (Geng et al., 2022). El mecanismo específico para influir sobre el apetito se encuentra explicado ya que al interactuar los AGCC con el GPR41 promueven la síntesis y secreción de leptina

desde los adipocitos. Esta hormona tiene la función de promover el estímulo de saciedad y por lo tanto disminuir la ingesta de alimentos (Cunningham et al., 2021).

Existe información controversial que sugiere que un exceso de AGCC en plasma podría tener efectos deletéreos, complicando o perpetuando la adiposidad central y visceral, particularmente hepática. Estos compuestos aparentemente pueden potenciar los procesos de lipogénesis por medio de precursores como Acetil-CoA e inhibición de la lipoproteína lipasa (Wijdeveld et al., 2020). Es difícil establecer con certeza si los beneficios de los AGCC sintetizados por la microbiota se desarrollan en pacientes con obesidad ya que es un hallazgo común encontrar altas concentraciones de AGCC circulantes en esta población. Más difícil aún es intentar identificar el origen de estos AGCC circulantes que podrían provenir tanto de la fermentación gastrointestinal por un sobrecrecimiento bacteriano como de una dieta alta en grasa (Bishehsari, F. & Voigt, R., 2020).

*E. coli*, *Lactobacillus* y *Bacteroides* producen indol a partir del catabolismo del triptófano dietario. El indol es una molécula importante para la comunicación entre bacterias y ha demostrado ser capaz de estimular a las células neuroendocrinas tipo L, a través del receptor AhR (Aryl hydrocarbon receptor), para sintetizar y secretar GLP-1 e IL-22. El GLP-1 en particular inhibe la secreción de insulina y enlentece el vaciado gástrico lo que brinda una sensación de saciedad e inhibe el apetito y modula la homeostasis de la glucosa. En presencia de disbiosis, la reducción en la concentración de indol disminuye el efecto protector de GLP-1 y los factores de permeabilidad de barrera de IL-22 por lo que se facilita la translocación bacteriana y de sus metabolitos (Geng et al., 2022).

Ciertas especies de microorganismos son capaces de sintetizar precursores de serotonina (5-hidroxitriptamina) o directamente sintetizar serotonina y dopamina. Estas moléculas podrían interactuar con los enterocitos para modular su respuesta hacia el sistema nervioso entérico o directamente estimular terminaciones aferentes que pueden conectar tanto con el sistema gastrointestinal como con el sistema nervioso central directamente. La serotonina y dopamina son particularmente importantes en estos mecanismos ya que tienen implicaciones en vías reguladoras del apetito. La serotonina además ha demostrado ser capaz de regular los niveles de glucosa plasmática por medio de la estimulación de adipocitos y hepatocitos. Algunos estudios en personas obesas mostraron una menor cantidad de receptores D2 en el cuerpo estriado en comparación a

personas con IMC normal. Esto es destacable ya que podría tener implicaciones en las conductas de hiperfagia en pacientes obesos que conlleva a una ganancia de peso (Bishehsari, F. & Voigt, R., 2020). Así mismo, se encontró que algunos AGCC son capaces de modular el apetito de forma directa tras ingresar al sistema nervioso central e influir sobre los centros de hambre y saciedad. Algunas especies bacterianas pueden influir en la secreción hormonal del sistema gastrointestinal incluyendo al GLP-1, leptina, grelina y péptido YY los cuales por su parte pueden influir de manera indirecta en el hambre y saciedad por vías neuroendocrinas hipotalámicas (Wijdeveld et al., 2020). La disbiosis bacteriana podría potenciar o disminuir estos procesos de comunicación y es fundamental recordar que la exactitud de la fisiología de estas vías aún no ha sido completamente dilucidada.

## **Conclusiones**

La composición de la microbiota es un factor heterogéneo que difiere entre cada persona dependiendo de su dieta, patrones alimenticios, contenido energético, periodos de ayuno, el uso de medicamentos antimicrobianos o probióticos, el grupo etario y la región de residencia. Esta varía en personas que incluso pueden compartir estos patrones o ciertas comorbilidades, de esta forma se considera un factor importante, pero no determinante para el desarrollo de las enfermedades metabólicas. La disbiosis es un hallazgo común en pacientes con obesidad y síndrome metabólico, en la cual se encuentra presente una menor diversidad de microorganismos y un desbalance en la población de determinadas bacterias, con predominancia de familias y géneros que inciden de forma negativa mediante la interacción en ciertas vías metabólicas e inmunológicas. El patrón más frecuente en este grupo de pacientes representa a un desbalance en el índice Firmicutes/Bacteroides. Este desbalance representa una disminución en la población de especies beneficiosas como *Akkermansia muciniphila* y *Bifidobacterium* y un aumento en la población en *Klebsiella pneumoniae*, *Megamonas hypermegale*, *Megamonas funiformis*, *Fusobacterium mortiferum*, entre otros.

Una característica indicativa de la disbiosis en pacientes con obesidad y síndrome metabólico es la inflamación de bajo grado. Este evento inmunológico está explicado por la presencia de metabolitos sintetizados y secretados por la microbiota intestinal y presentes en su membrana como el lipopolisacárido (LPS). Un aumento en la permeabilidad intestinal secundario al estado inflamatorio favorece el paso de estas moléculas generando la activación del sistema inmune innato mediante la interacción

con receptores (TLRs y NLRs) a través de los PRRs, las cuales causan la inducción de vías proinflamatorias, tales como la expresión del receptor NLRP3 con la consecuente inducción del inflamosoma. Este estado inflamatorio se encuentra perpetuado mediante la secreción de citocinas y quimiocinas (IL-1, IL-12, IL-6, IL-18, TNF-alfa) y la desregulación de mecanismos antiinflamatorios (IL-10, IL-22).

Los factores endógenos también contribuyen al desarrollo de la inflamación de bajo grado. El exceso de adipocitos puede inducir una activación inmunológica local y en otros tejidos como musculares y hepáticos. La expresión de receptores y moléculas a través de los adipocitos generan un mecanismo inmunológico, el cual se ve alterado a través de la generación de determinadas moléculas tales como los AGCC. La hiperactividad inmunológica en estos órganos metabólicos influye directamente en su función y actividad hormonal.

En condiciones fisiológicas, la microbiota es capaz de comunicarse con el sistema gastrointestinal, inmunológico y nervioso por diferentes vías de señalización. La disbiosis afecta esta interacción la cual depende del tipo de metabolitos sintetizados por las especies predominantes. Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), producto final de la degradación de la fibra dietética a partir de la microbiota intestinal, tales como el acetato, butirato, propionato; ejercen un efecto metabólico al ser transportados a órganos distales o utilizados en el metabolismo de los enterocitos. Un cambio en la composición de la microbiota intestinal produce un cambio en el tipo de AGCC sintetizados, generando un aprovechamiento energético y en consecuencia una ganancia de peso. Sin embargo, también se han evidenciado efectos beneficiosos a partir de la producción de AGCC por parte de determinadas especies, las cuales a través de interacción de receptores de proteínas G (GPR41 y GPR43), generan una mediación de funciones gastrointestinales y metabólicas, tales como sensación de hambre, saciedad y comportamientos alimentarios, mediante la secreción de GLP-1, grelina, leptina o neurotransmisores (dopamina, serotonina).

### **Recomendaciones**

- El enfoque de la microbiota como mecanismo metabólico necesario para el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles es prometedor, sin embargo, aún no se encuentran dilucidadas vías metabólicas específicas que explican de forma directa el desarrollo de la obesidad y el síndrome metabólico. De esta forma mediante la caracterización de los microorganismos presente en la

disbiosis intestinal en este grupo de pacientes más la identificación de las vías metabólicas implicadas, resultan una vía terapéutica óptima para intervenir en un futuro.

- De forma similar, la caracterización del papel de los ácidos grasos de cadena corta presente en pacientes con obesidad y síndrome metabólico presenta evidencia contradictoria respecto al papel en los resultados metabólicos. De esta forma, es necesario en futuros estudios identificar el rol de los mismos en la fisiopatología de la obesidad, en la cual se puede identificar molécula como método de suplementación para actuar como una terapia nutricional.



## Referencias

- Aranaz, P., Ramos-Lopez, O., Cuevas-Sierra, A., Martínez, J., Milagro, F. (2021). A predictive regression model of the obesity-related inflammatory status based on gut microbiota composition. *International Journal of Obesity (2005)*, 45(10). <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00904-4>
- Bishehsari, F., & Voigt, R. (2020). *Circadian rhythms and the gut microbiota: From the metabolic syndrome to cancer—PubMed*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33106657/>
- Cunningham, A. L., Stephens, J. W., & Harris, D. A. (2021). A review on gut microbiota: A central factor in the pathophysiology of obesity. *Lipids in Health and Disease*, 20(1), 65. <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01491-z>
- Geng, J., Ni, Q., Sun, W., Li, L., & Feng, X. (2022). The links between gut microbiota and obesity and obesity related diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 147, 112678. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112678>
- Kim, M.-H., Yun, K. E., Kim, J., Park, E., Chang, Y., Ryu, S., Kim, H.-L., & Kim, H.-N. (2020). Gut microbiota and metabolic health among overweight and obese individuals. *Scientific Reports*, 10(1), 19417. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76474-8>
- Longo, S., Rizza, S., & Federici, M. (2023). Microbiota-gut-brain axis: Relationships among the vagus nerve, gut microbiota, obesity, and diabetes. *Acta Diabetologica*, 60(8), 1007-1017. <https://doi.org/10.1007/s00592-023-02088-x>
- Ministerio de Salud Pública. (2018). ENCUESTA STEPS ECUADOR 2018 MSP, INEC, OPS/OMS: *Vigilancia de enfermedades no transmisibles y factores de riesgo*. Recuperado el 4 de julio de 2023 de <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/10/RESUMEN-EJECUTIVO-ENCUESTA-STEPS-final.pdf>
- Moossavi, S., & Bishehsari, F. (2019). Microbes: Possible link between modern lifestyle transition and the rise of metabolic syndrome. *Obesity Reviews : An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 20(3). <https://doi.org/10.1111/obr.12784>

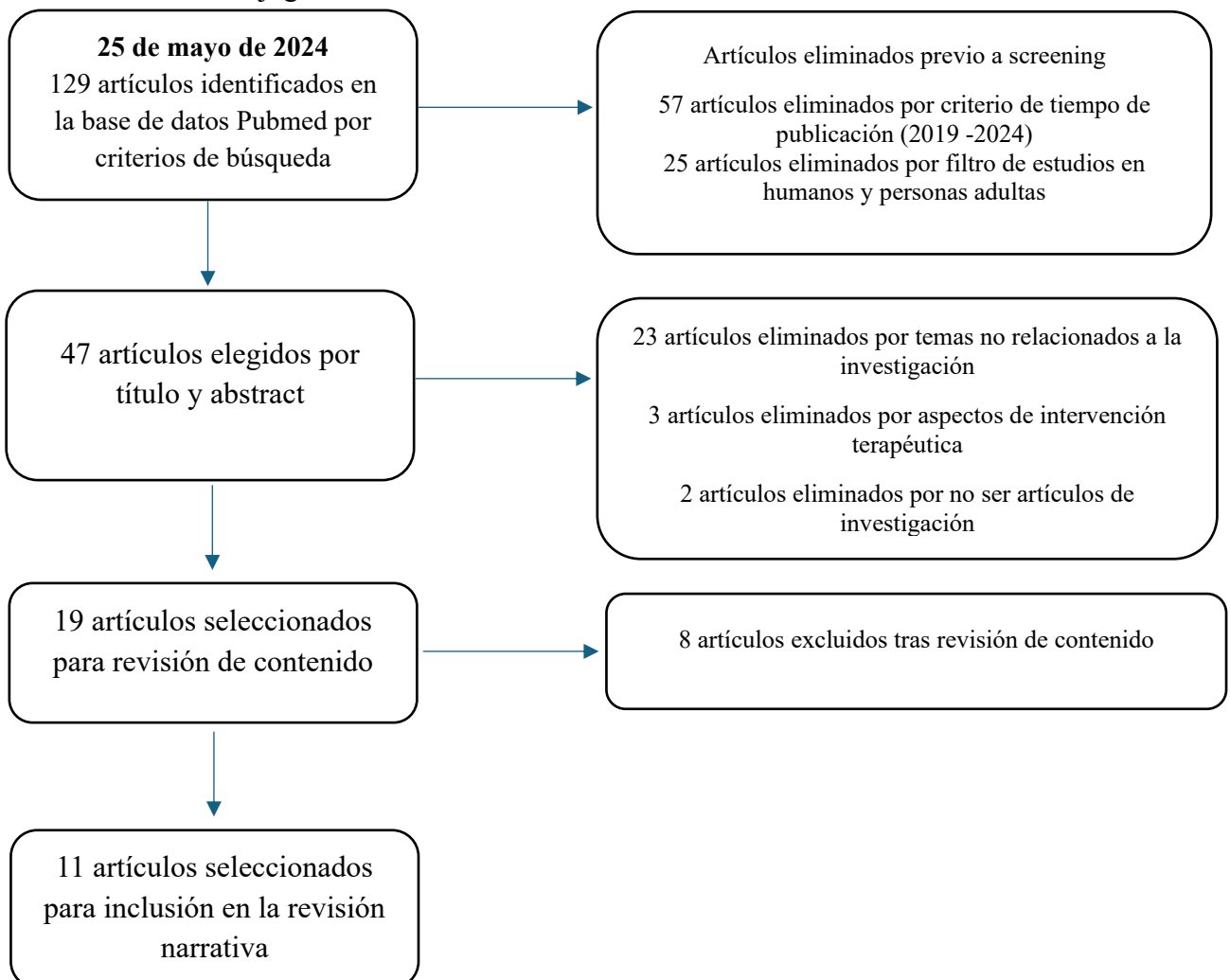
- Organización Mundial Salud. (2024, marzo 1). *Obesidad y sobrepeso*. Recuperado el 4 de julio de 2023 de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Seck, E. H., Senghor, B., Merhej, V., Bachar, D., Cadoret, F., Robert, C., Azhar, E. I., Yasir, M., Bibi, F., Jiman-Fatani, A. A., Konate, D. S., Musso, D., Doumbo, O., Sokhna, C., Levasseur, A., Lagier, J. C., Khelaifia, S., Million, M., & Raoult, D. (2019). Salt in stools is associated with obesity, gut halophilic microbiota and *Akkermansia muciniphila* depletion in humans. *International Journal of Obesity (2005)*, *43*(4), 862-871. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0201-3>
- Sehgal, K., & Khanna, S. (2021). Gut microbiota: A target for intervention in obesity. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, *15*(10), 1169-1179. <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1963232>
- Sheng, S., Yan, S., Chen, J., Zhang, Y., Wang, Y., Qin, Q., Li, W., Li, T., Huang, M., Ding, S., & Tang, L. (2022a). Gut microbiome is associated with metabolic syndrome accompanied by elevated gamma-glutamyl transpeptidase in men. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *12*, 946757. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.946757>
- Sheng, S., Yan, S., Chen, J., Zhang, Y., Wang, Y., Qin, Q., Li, W., Li, T., Huang, M., Ding, S., & Tang, L. (2022b). Gut microbiome is associated with metabolic syndrome accompanied by elevated gamma-glutamyl transpeptidase in men. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *12*, 946757. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.946757>
- Wijdeveld, M., Nieuwdorp, M., & IJzerman, R. (2020). The interaction between microbiome and host central nervous system: The gut-brain axis as a potential new therapeutic target in the treatment of obesity and cardiometabolic disease. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, *24*(7), 639-653. <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1761958>

**Anexos**

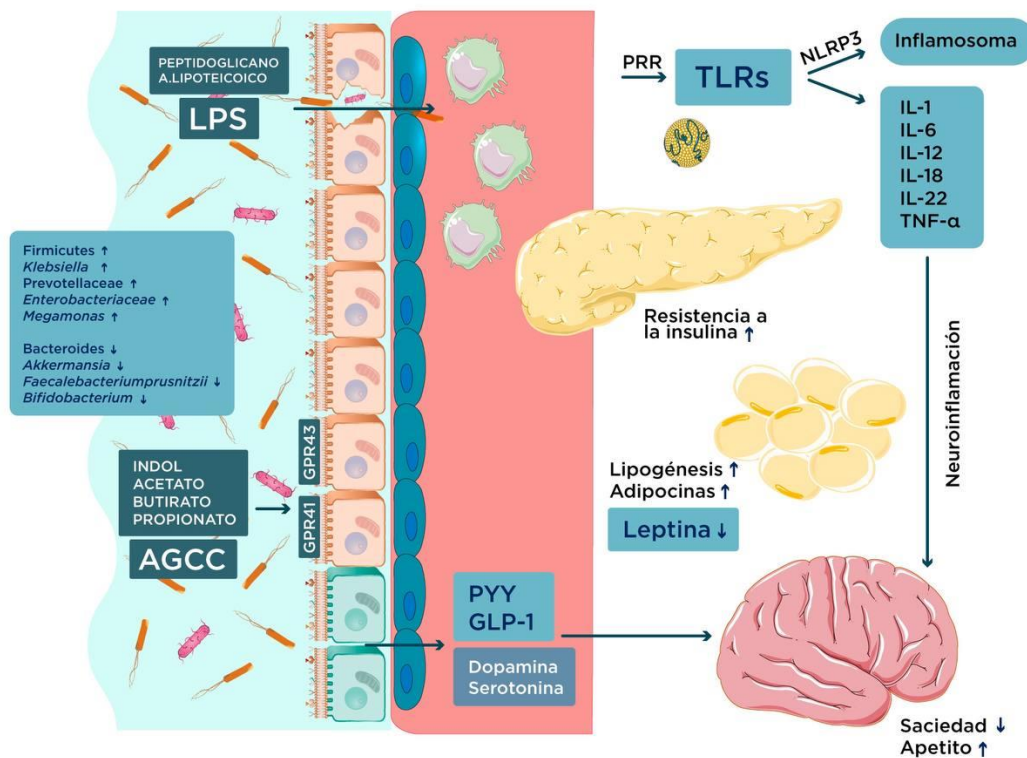
**Tabla N° 1:** criterios de inclusión y exclusión

<b>Criterios inclusión</b>	<b>Criterios exclusión</b>
Período tiempo publicación: 2019-2024  Idioma: inglés  Muestra: adultos Estudios en humanos  Artículos de revisión, metaanálisis	Período tiempo fuera de tiempo establecido  Idioma: diferente inglés  Muestra: niños, adolescentes, adultos mayores  Modelos animales  Documentos duplicados  Documentos sin abstract, Research letter

**Gráfico N°1:** flujograma selección de artículos



**Figura N°1:** Vías metabólicas e inflamatorias de la microbiota intestinal en la obesidad y síndrome metabólico



**Figura 1:** Vías metabólicas e inflamatorias de la microbiota intestinal en la obesidad y síndrome metabólico. AGCC: ácidos grasos de cadena corta, GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1, LPS: lipopolisacárido, PRR: receptor de reconocimiento de patrones, PYY: péptido YY, TLR: receptor de tipo toll,