



4. Microbiota, metabolismo y sistema endocrino

Ana Agustí Feliu

Marzo 2021

Contenido

Introducción	¡Error! Marcador no definido.
Regulación del equilibrio energético	¡Error! Marcador no definido.
Metabolitos microbianos que interaccionan con células del huésped	5
Obesidad.....	6
Mecanismo común en la obesidad y enfermedades asociadas	7
Obesidad y alteraciones de la microbiota	8
La obesidad y el eje intestino-cerebro	9
Diabetes tipo 2.....	10
DT2 y alteraciones de la microbiota.....	11
Mecanismos de la microbiota que pueden afectar al metabolismo en DT....	12

Introducción

La comunicación entre el sistema nervioso central (SNC) y el intestino está mediada por la secreción de moléculas por parte de neuronas, células inmunitarias y las células enterocromafines (del epitelio gastrointestinal). Todas estas células están reguladas por el cerebro y además tienen una gran influencia sobre la microbiota intestinal. El SNC, formado por el cerebro y la médula espinal, es el responsable de integrar y coordinar toda la información corporal. Como se ha explicado anteriormente, existe una comunicación bidireccional del intestino al SNC y del SNC al intestino a través de aferencias y eferencias neuronales, endocrinas, así como señales inmunológicas. Esta comunicación regula el equilibrio energético mediante señales de apetito o saciedad, entre otras.

La microbiota intestinal juega por tanto un papel relevante en el metabolismo del hospedador. Esto se sabe, por ejemplo, porque existen diferentes estudios en los que se ha realizado una transferencia de microbiota de personas obesas o delgadas a ratones libres de gérmenes que no tienen una microbiota nativa y el resultado fue siempre que los ratones desarrollan el fenotipo metabólico del donante. Lo que demuestra que la microbiota juega un papel absolutamente relevante. El microbioma intestinal contribuye significativamente al almacenamiento de energía del huésped al convertir fuentes de nutrientes inaccesibles, como los polisacáridos de las plantas y otros carbohidratos complejos, en metabolitos fácilmente absorbibles. Además, se ha establecido un vínculo entre el microbioma intestinal y la liberación de varias hormonas intestinales que son importantes reguladores del metabolismo periférico.

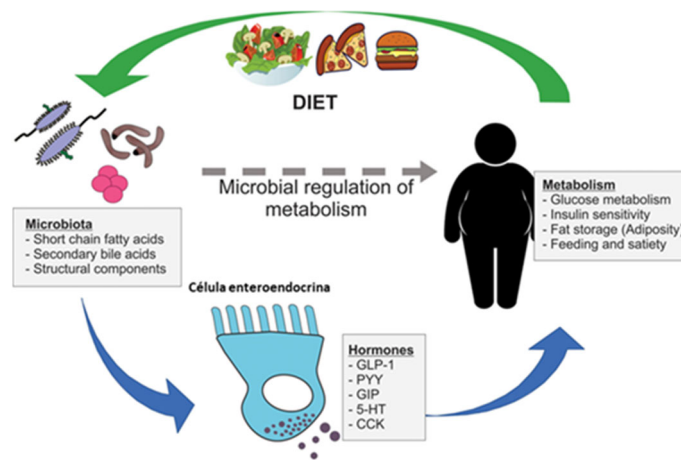
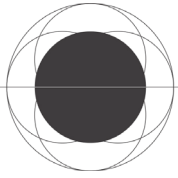
Dentro de la mucosa intestinal, las células enteroendocrinas (EE) especializadas sintetizan y secretan varias hormonas que facilitan una serie de procesos fisiológicos clave. En conjunto, las células EE constituyen el mayor órgano endocrino del cuerpo, a pesar de constituir menos del 1% de la población total de células epiteliales del intestino. Existe un amplio número de subpoblaciones de células EE, en función de su perfil de expresión hormonal. Las células EE tienen la capacidad de percibir el entorno nutricional luminal del intestino y responder de forma diferencial en función de los diferentes compuestos dietéticos y de las condiciones lumbales del intestino. Cada vez hay más pruebas de que el microbioma intestinal influye en la liberación de hormonas de las células EE, con consecuencias para el metabolismo del huésped y la progresión de la enfermedad metabólica. También hay pruebas recientes de que la liberación de hormonas

intestinales mediada por el microbioma puede influir en otros tipos de células EE, lo que demuestra la complejidad que supone la relación entre el microbioma intestinal, la liberación de hormonas intestinales y el metabolismo del huésped.

Regulación del equilibrio energético

La regulación del equilibrio energético es un proceso esencial para el correcto funcionamiento del organismo. Este equilibrio depende de la cantidad de energía almacenada en forma de grasa corporal y el catabolismo de esta. Este equilibrio es posible gracias a la coordinación de diferentes sistemas que van desde el SNC hasta la unidad básica del tejido adiposo, el adipocito.

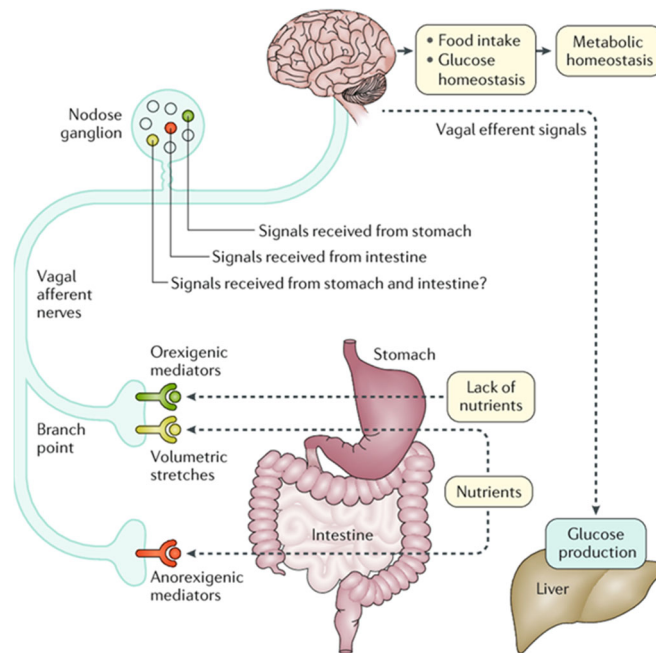
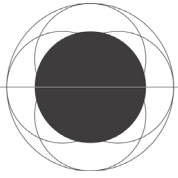
La microbiota también participa en la regulación de este equilibrio y por tanto del metabolismo del huésped. La microbiota intestinal envía señales a las células EE cercanas a través de una serie de metabolitos microbianos, como los AGCC y los ácidos biliares secundarios, y componentes estructurales. Estas células EE liberan importantes hormonas metabólicamente activas, como péptido similar al Glucagón tipo 1 (GLP-1), péptido YY (PYY), polipéptido inhibidor gástrico (GIP), serotonina (5-HT) y colecistoquinina (CCK), que influyen en procesos metabólicos clave, como el metabolismo de la glucosa, la sensibilidad a la insulina, la adiposidad y el comportamiento alimentario. A su vez, los componentes de la dieta influyen en la composición de la microbiota intestinal, lo que puede tener consecuencias posteriores en la secreción de hormonas intestinales y en el metabolismo del huésped.



Estas hormonas las podemos dividir entre hormonas que producen señales de saciedad (anorexigénicas) que nos indican que tenemos que parar de comer o bien hormonas que producen apetito que indican que hay que comer (orexigénicas). La liberación de estas hormonas está muy asociada a la ingesta, así como a las necesidades energéticas del organismo, aunque también a la presencia o no de AGCC.

Las hormonas anorexigénicas son: PYY, GLP-1, GIP, CCK, insulina, leptina, glucagón. Estas hormonas junto con los neuropéptidos precursores de proteínas como la proopiomelanocortina (POMC) y Transcripción regulada de cocaína y anfetamina (CART) se liberan en el intestino tras las comidas para enviar señales de saciedad a través de las aferencias vagales hasta el cerebro.

Las hormonas orexigénicas son: grelina y los neuropéptidos precursores de proteínas como neuropéptido Y (NPY), proteína relacionada con el agutí (AgRP), Orexina A, MHC.



Metabolitos microbianos que interaccionan con células del huésped

AGCC

Los AGCC son un producto generado por algunas bacterias de la microbiota y se producen como consecuencia de la digestión de polisacáridos no digeribles o prebióticos como por ejemplo, la oligofructosa o la inulina. Los principales AGCC son el butirato, el propionato y el acetato. Receptores situados en las células EE permiten detectar la presencia de AGCC en el lumen. Esto produce una respuesta por parte de las células EE liberando una serie de hormonas metabólicamente activas.

Ácidos biliares

Los ácidos biliares también muestran un papel importante en la regulación del metabolismo a través de su unión a receptores específicos como el receptor X

Farnesoide (FXR) que participa en la producción de colesterol, en el metabolismo de la glucosa y en la síntesis de ácidos biliares o el TGR5 (receptor acoplado a la proteína G específico para los ácidos biliares) que interviene en el gasto energético en el tejido adiposo marrón, la prevención de la obesidad y la resistencia a la insulina. Además, la microbiota está implicada en la síntesis de ácidos biliares y convierte los ácidos biliares primarios en ácidos biliares secundarios.

Componentes estructurales microbianos

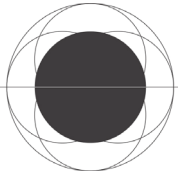
Los componentes estructurales de la membrana microbiana, como los flagelos y el lipopolisacárido (LPS) unido a la membrana, actúan como moléculas de señalización a través de proteínas de reconocimiento de patrones celulares (receptores). El LPS es un componente de la pared celular de las bacterias Gram-negativas (como los miembros del filo Bacteroidetes), y es un potente ligando para los receptores tipo Toll (TLR), especialmente el receptor tipo Toll 4 (TLR4). Los TLRs son inductores de la activación de la inmunidad y la inflamación. Estos receptores se expresan en células EE y la activación de este receptor desencadena la secreción de una serie de hormonas metabólicamente activas, como el GLP-1 y el PYY. Clínicamente, los niveles elevados de LPS (endotoxemia) están estrechamente relacionados con la obesidad y la resistencia a la insulina.

Obesidad

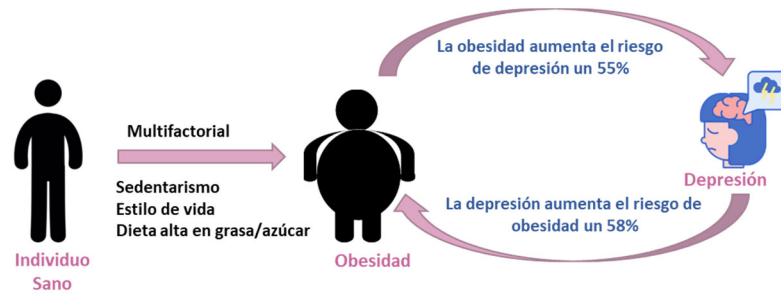
La obesidad sigue siendo uno de los principales problemas de salud pública debido a su elevada prevalencia y comorbilidades. La obesidad es una enfermedad multifactorial que depende de factores individuales intrínsecos, así como de variables ambientales. Se considera que el drástico aumento de la obesidad en los últimos 40 años es consecuencia de cambios en el estilo de vida, como el sedentarismo y las dietas ricas en grasas y carbohidratos.

Los datos proporcionados por la organización mundial de la salud indican que en 2016 el 39% de la población mundial adulta tenía sobrepeso y de estos más del 13% eran obesos. Entre los niños y adolescentes la prevalencia del sobrepeso se sitúa en torno al 18%. Para 2025, se prevé que la obesidad aumente en la mayoría de los países de Europa. Si se mantienen las tendencias actuales, se prevé que 33 de los 53 países tengan una prevalencia de obesidad del 20% o más.

La obesidad es una enfermedad crónica y un importante factor de riesgo para otras muchas enfermedades. El sobrepeso y la obesidad son responsables de



aproximadamente del 35% de todos los casos de cardiopatía isquémica, el 55% de hipertensión y alrededor del 80% de la diabetes tipo 2 (DT2).



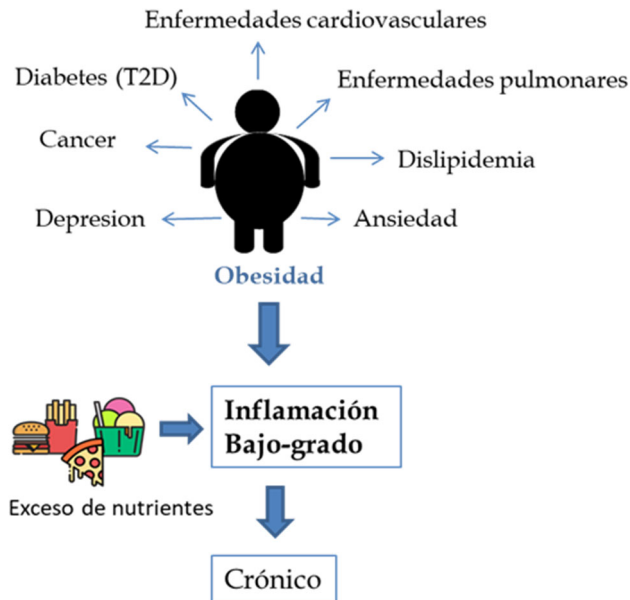
Estudios recientes indican que la obesidad es también un factor de riesgo de alteraciones neuroconductuales y trastornos psicológicos. Por ejemplo, existe una asociación bidireccional entre la obesidad y la depresión. La obesidad aumenta el riesgo de aparición de depresión en un 55% y la depresión aumenta el riesgo de padecer obesidad en un 58%.

Mecanismo común en la obesidad y enfermedades asociadas

La obesidad está asociada a enfermedades cardiovasculares, y también afecta a los tejidos que intervienen en la regulación de nutrientes, induciendo enfermedades como la Diabetes tipo 2 (DT2) o la dislipidemia (alteración de las concentraciones plasmáticas de lípidos). Además, también existen conexiones entre la obesidad y el riesgo de sufrir cáncer, enfermedades pulmonares o depresión y ansiedad.

¿Existe algún mecanismo común a todas estas enfermedades?

Los estudios apuntan a que una inflamación de bajo grado continua podría ser el mecanismo común a todas estas patologías. Se sabe que un exceso de nutrientes está vinculado a una activación de la inmunidad y la inflamación lo que conduce a una respuesta inflamatoria crónica de bajo grado típica en obesidad. De hecho, en los seres humanos, la concentración plasmática de LPS puede aumentar alrededor de un 50% (de 8,2 a 12,3 pg/ml) tras la ingestión de una sola comida rica en grasas.



Hace dos décadas ya sabíamos que los individuos obesos mostraban niveles elevados de $\text{TNF-}\alpha$ en sangre y tejidos adiposos. La reducción del peso corporal en estos sujetos era suficiente para mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir la expresión de $\text{TNF-}\alpha$ en los adipocitos. Estudios recientes demuestran que el aumento de la masa grasa potencia la secreción de citoquinas proinflamatorias. En cambio, los adipocitos de los individuos delgados secretan mayores cantidades de adipocinas antiinflamatorias, como la adiponectina, que aumentan la sensibilidad a la insulina y protege contra la DT2 y las enfermedades cardiovasculares.

Otro dato relevante es que en ratones obesos los macrófagos del tejido adiposo (ATM) cambian su activación al fenotipo de macrófagos M1 (o "activación clásica", que son principalmente proinflamatorios y participan en la inflamación y el daño tisular). Por el contrario, los macrófagos aislados de tejidos adiposos de ratones delgados expresan principalmente genes asociados al fenotipo de macrófago M2 (o "activación alternativa", que es principalmente antiinflamatoria y está implicada en la resolución de la inflamación y la reparación de los tejidos)

Obesidad y alteraciones de la microbiota

En los seres humanos con sobrepeso o bien con obesidad, la baja diversidad bacteriana fecal se asocia a una mayor adiposidad (acumulación de grasa) y a la

dislipidemia, al deterioro de la homeostasis de la glucosa y a la inflamación de bajo grado crónica.

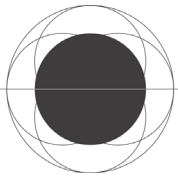
Estudios en humanos han demostrado que los individuos obesos presentan más Firmicutes y casi un 90% menos de Bacteroidetes que los individuos delgados. Además, cuando los voluntarios obesos modificaron su dieta a una dieta baja en grasas o en carbohidratos durante un año y perdieron hasta un 25% de su peso corporal, la proporción de Firmicutes en su colon disminuyó y la de Bacteroidetes aumentó. En otro estudio, demostraron que cambiando el contenido calórico de la dieta y la carga de nutrientes se producían cambios rápidos en la comunidad bacteriana intestinal. Además, la mayor ingesta calórica se asoció con un crecimiento del 20% de Firmicutes y una reducción del 20% de Bacteroidetes, lo que estaba directamente relacionado con el aumento de peso corporal.

Aun así, aunque otros estudios han encontrado cambios en la composición de la microbiota intestinal en individuos obesos, no se ha observado de forma consistente un aumento de la proporción Firmicutes: Bacteroidetes en la obesidad ni un aumento de la abundancia de Bacteroidetes durante la pérdida de peso. Existen diferentes factores que pueden generar confusión como la composición de la dieta, el contenido energético de la misma, el ayuno y el uso de antibióticos ya que afectan a la composición de la microbiota intestinal y pueden explicar las discrepancias entre los resultados de estos estudios.

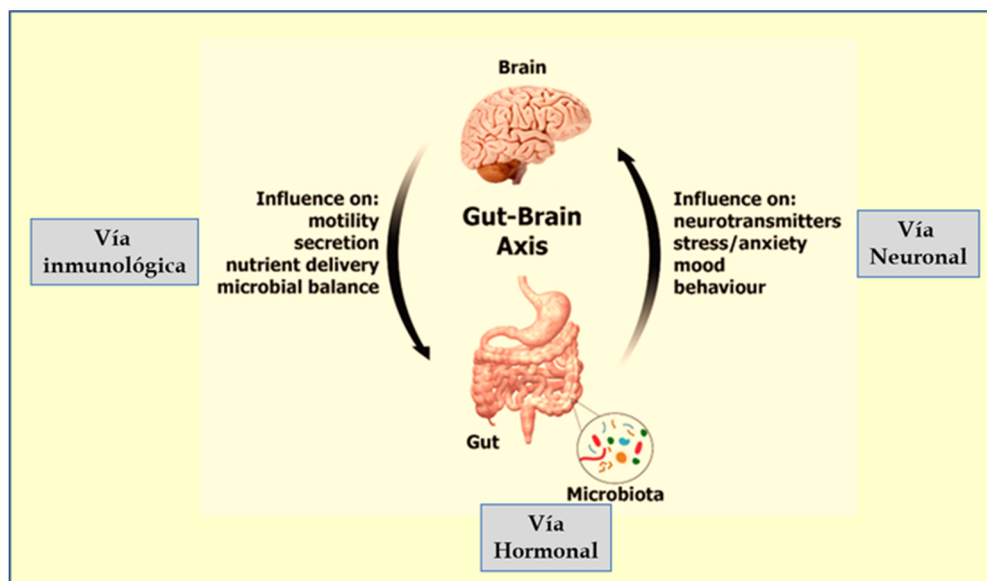
La obesidad y el eje intestino-cerebro

El eje intestino-cerebro es la comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro a través de la microbiota. La función principal del eje intestino-cerebro es mantener la homeostasis y en esta comunicación bidireccional participan diferentes vías de señalización como las neuronales, hormonales e inmunológicas.

La microbiota intestinal contribuye a regular el eje intestino-cerebro y a mantener la salud, mientras que su alteración (disbiosis) debida a factores del estilo de vida (dietas poco saludables, estrés) está relacionada con la obesidad y sus consecuencias adversas sobre el estado de ánimo y la cognición. Se cree que un patrón dietético saludable (por ejemplo, rico en fibra, verduras, etc.) aumenta la diversidad de la microbiota intestinal y, por lo tanto, contribuye a mantener la integridad epitelial del intestino, a la homeostasis inmunológica y al funcionamiento normal del SNC a través del eje intestino-cerebro. Por el contrario, los patrones dietéticos occidentales o dieta americana (ricos en azúcares simples y grasas saturadas) parecen reducir la diversidad microbiana, promover la



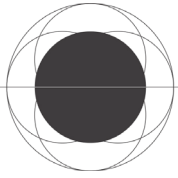
inflamación y contribuir al síndrome del intestino permeable (leaky gut), facilitando la translocación de componentes de bacterias Gram-negativas, lo que aumenta el tono inflamatorio periférico y produce neuroinflamación y alteraciones en el SNC. El uso de estrategias dietéticas (por ejemplo, probióticos, dietas más saludables ricas en fibra, prebióticos, etc) podría tener un impacto beneficioso sobre la obesidad y las complicaciones mentales, a través de la restauración de la microbiota a una microbiota saludable y su papel regulador en el eje intestino-cerebro.



Los individuos obesos clasificados como "metabólicamente sanos", definidos como aquellos que no tienen factores de riesgo cardiometabólico asociado (presión arterial alta, niveles reducidos de colesterol HDL), no parecen tener un mayor riesgo de depresión, lo que indica que no es sólo el efecto del aumento de peso, sino también los cambios profundos causados por la obesidad en el metabolismo, la inmunidad y el sistema nervioso lo que constituye un factor de riesgo para la depresión y la ansiedad. En este contexto, algunos autores sugirieron que la disbiosis intestinal y el intestino permeable podrían ser vínculos importantes entre el trastorno depresivo mayor (TDM) y sus comorbilidades médicas, como la obesidad o la DT2.

Diabetes Tipo 2

La DT2 es una enfermedad crónica asociada al sobrepeso, a un estilo de vida sedentario y a una dieta alta en grasas y azúcares. Se trata de una enfermedad



crónica. Cursa con niveles altos de glucosa en sangre. La glucosa es la principal fuente de energía del organismo. La insulina, que es una hormona producida por el páncreas, ayuda a que la glucosa entre en las células para que se utilice como energía. En la DT2, el cuerpo no produce suficiente insulina o no la usa bien. Por lo tanto, se queda demasiada glucosa en la sangre y no llega lo suficiente a las células.



La DT2 si no se controla adecuadamente aumenta el riesgo de padecer diferentes enfermedades como son enfermedades del corazón y ataques cerebrales, daño en los nervios, enfermedades de los riñones, problemas en los pies, enfermedades de los ojos, enfermedades de las encías y otros problemas dentales, problemas sexuales y de la vejiga, enfermedad del hígado graso no alcohólico, apnea del sueño, depresión, algunos tipos de cáncer y demencia.

DT2 y alteraciones de la microbiota

Un estudio reciente analizó la correlación entre la composición de la microbiota y la DT2 y descubrió que la cantidad de Firmicutes se reducía significativamente en los pacientes con DT2 en comparación con el grupo control. Además, la proporción de Bacteroidetes y Firmicutes se correlacionó positivamente con la concentración de glucosa en plasma, pero no con el índice de masa corporal. Cuando se comparó la microbiota intestinal de individuos obesos y delgados, con o sin DT2, se descubrió que los pacientes con DT2 tenían niveles reducidos de *Faecalibacterium prausnitzii*, un miembro destacado de la microbiota intestinal humana que pertenece a los Firmicutes. Esta reducción se correlacionó con el aumento de los niveles de

marcadores inflamatorios y sugiere que *F. prausnitzii* podría funcionar como probiótico para mejorar la resistencia a la insulina.

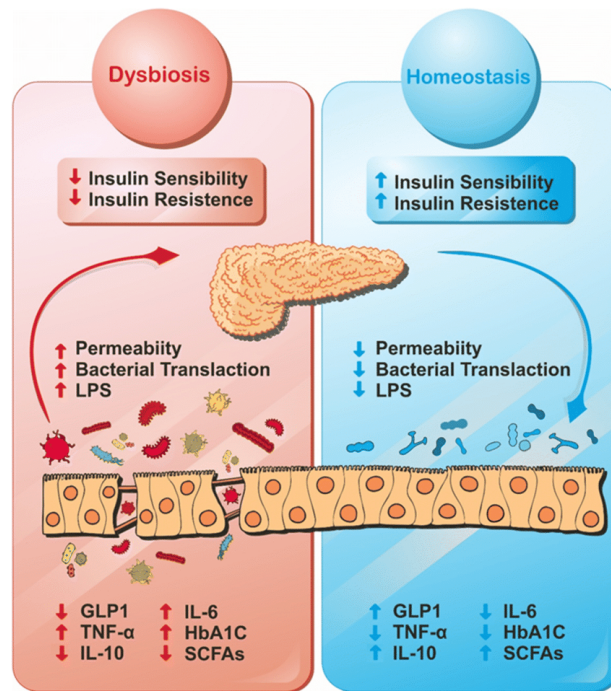
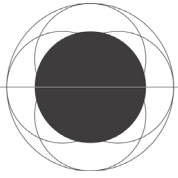
La *Bifidobacterium* es el género que más protege frente a la DT2. *Roseburia*, *Faecalibacterium* y *Akkermansia* correlacionan negativamente con la presencia de DT2. Mientras que *Ruminococcus*, *Fusobacterium* y *Blautia* correlacionan positivamente con la presencia de DT2.

Mecanismos de la microbiota que pueden afectar al metabolismo en DT2

Existen diferentes mecanismos moleculares de la microbiota intestinal que pueden mejorar o empeorar el estado de la DT2. Vamos a repasar los principales así como la contribución de algunas bacterias.

Modulación de la inflamación

La DT2 cursa con aumento de citoquinas, quimiocinas y otros marcadores inflamatorios. Bacterias que sean capaces de disminuir las citoquinas proinflamatorias o bien de aumentar las antiinflamatorias podrían ser potencialmente positivas para la DT2. Por ejemplo, *Roseburia intestinalis*, *Bacteroides fragilis*, *Akkermansia muciniphila*, *Lactobacillus plantarum*, *L. casei* inducen el aumento de IL-10 antiinflamatoria que puede contribuir a mejorar el metabolismo de la glucosa, ya que la sobreexpresión de esta citoquina en el músculo protege de la resistencia a la insulina relacionada con el envejecimiento.



Permeabilidad intestinal

El aumento de la permeabilidad intestinal es una característica de la DT2. Como resultado se produce una translocación de productos microbianos del intestino a la sangre provocando una endotoxemia metabólica. Dos especies (*Bacteroides vulgatus* y *B. dorei*) podrían ser potencialmente beneficiosas para la DT2 ya que regulan la expresión de los genes de las proteínas de unión estrechas en el colon, lo que conduce a la reducción de la permeabilidad intestinal, la presencia de LPS y la mejora de la endotoxemia. Otra bacteria probiótica, *Akkermansia muciniphila* disminuye la permeabilidad intestinal mediante vesículas extracelulares que mejoran las uniones estrechas intestinales.

Metabolismo de Glucosa

La microbiota intestinal también puede afectar a la DT2 al influir en la homeostasis de la glucosa y la resistencia a la insulina en los principales órganos metabólicos, como el hígado, el músculo y la grasa, así como afectando a la digestión de los azúcares y a la producción de hormonas intestinales que controlan este proceso. La microbiota y sus productos pueden modular las hormonas y enzimas intestinales y mejorar la resistencia a la insulina y la tolerancia a la glucosa. El butirato puede actuar como ligando de los receptores acoplados a la proteína G (GPCR41 y

GPCR43) en el intestino y promueve la liberación de las hormonas intestinales GLP-1, PYY y GLP-2 desde las células L enteroendocrinas.

Oxidación, síntesis y gasto energético de los ácidos grasos

El aumento de la oxidación de ácidos grasos y del gasto energético y la reducción de la síntesis de ácidos grasos mejora la obesidad y, en consecuencia, la DT2. *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides acidifaciens*, *Lactobacillus gasseri* y los AGCC aumentan la oxidación de los ácidos grasos en el tejido adiposo.

Bibliografía:

1. Davis CD. The Gut Microbiome and Its Role in Obesity. *Nutr Today*. 2016 Jul-Aug; 51(4):167-174. doi: 10.1097/NT.0000000000000167. PMID: 27795585; PMCID: PMC5082693.
2. Greiner T, Bäckhed F. Effects of the gut microbiota on obesity and glucose homeostasis. *Trends Endocrinol Metab*. 2011 Apr;22(4):117-23. doi: 10.1016/j.tem.2011.01.002. Epub 2011 Feb 23. PMID: 21353592.
3. Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, Shulzhenko N. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*. 2020 Jan; 51:102590. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.11.051. Epub 2020 Jan 3. PMID: 31901868; PMCID: PMC6948163.