

Microbiota intestinal y modulación del tejido adiposo en la patogénesis de la obesidad

Marcell Leonario-Rodriguez^{1,2} , Nicolás Saavedra¹ .

Resumen: Microbiota intestinal y modulación del tejido adiposo en la patogénesis de la obesidad. Las investigaciones realizadas durante el último siglo relacionadas con la descripción de la Microbiota Intestinal (MI) sugieren una relación concreta entre su composición y la salud del huésped. Su disregulación denominada disbiosis intestinal ha sido asociada a distintos tipos de enfermedades gastrointestinales, metabólicas, oncológicas e incluso psiquiátricas. Destacan numerosos reportes que han informado la condición de disbiosis en la obesidad, tanto en modelos animales como humanos de distintos grupos etarios y regiones del mundo. A su vez, la composición del microbioma también ha logrado asociarse a las diferentes comorbilidades de la obesidad, postulando que la MI posee influencia en la disfunción del tejido adiposo (TA), entendiéndose que corresponde al principal modulador de la patogénesis de la obesidad. Sin embargo, aún no es posible establecer una explicación mecanicista plausible. Actualmente, la utilización de tecnologías multiómicas, junto con la evaluación de variables fisiológicas, nos podrían proporcionar una mejor comprensión a la incógnita planteada. Frente a esto, el presente trabajo tiene como objetivo revisar los últimos avances en la comprensión de la influencia de la microbiota intestinal en el TA y su contribución a los mecanismos relacionados con la patogénesis de la obesidad. Entre los principales mecanismos identificados, la evidencia reporta nexos fisiológicos entre la composición de la MI y la modulación de inflamación, permeabilidad intestinal y adipogénesis. Las vías implicadas derivan de la influencia de la disbiosis intestinal en el accionar de ácidos grasos de cadena corta, claudinas, macrófagos, oligosacáridos, entre otros. Los mecanismos implicados, principalmente estudiados en modelos animales, deberían ser considerados para su evaluación en próximos estudios longitudinales y experimentales en humanos con el fin de obtener una mayor comprensión sobre la implicancia de cada mecanismo en la patogenia global de la obesidad. **Arch Latinoam Nutr 2022; 72(2): 100-108.**

Palabras clave: microbiota intestinal, disbiosis, obesidad, tejido adiposo, tejido adiposo blanco, inflamación.

Abstract: Gut microbiota and modulation of adipose tissue in the pathogenesis of obesity. The investigations carried out during the last century related to the description of the Gut Microbiota (GM) suggest a concrete relationship between its composition and the health of the host. Its deregulation called intestinal dysbiosis has been associated with different types of gastrointestinal, metabolic, oncological and even psychiatric diseases. Numerous reports that have described the condition of dysbiosis in obesity stand out, both in animal and human models of different age groups and regions of the world. In turn, the composition of the microbiome has also been associated with the different comorbidities of obesity, postulating that MI has an influence on adipose tissue (AT) dysfunction, understanding that it corresponds to the main modulator of the pathogenesis of obesity. However, it is not yet possible to establish a plausible mechanistic explanation. Currently, the use of multi-omics technologies, together with the evaluation of physiological variables, could provide us with a better understanding of the question raised. In view of this, this review aims to review the latest advances in understanding the influence of the intestinal microbiota on AT and its contribution to the mechanisms related to the pathogenesis of obesity. Among the main mechanisms identified, the evidence reports physiological links between the composition of GM and the modulation of inflammation, intestinal permeability and adipogenesis. The pathways involved derive from the influence of intestinal dysbiosis on the action of short-chain fatty acids, claudins, macrophages, oligosaccharides, among others. The mechanisms involved, mainly studied in animal models, should be considered for evaluation in future longitudinal and experimental studies in humans in order to obtain a better understanding of the implication of each mechanism in the global pathogenesis of obesity. **Arch Latinoam Nutr 2022; 72(2): 100-108.**

Keywords: gut microbiota., dysbiosis., obesity., adipose tissue., white adipose tissue., inflammation.

Introducción

El tejido adiposo (TA) posee como función principal la regulación del metabolismo energético del ser humano. Su accionar se basa en la gestión de la utilización del triacilglicerol (TAG) por parte de los adipocitos, quienes pueden movilizar o almacenar energía a nivel intracelular dependiendo del

¹Centro de Biología Molecular y Farmacogenética, Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile. ² Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Ciencias, Universidad Mayor, Temuco, Chile.

Autor para la correspondencia: Nicolás Saavedra Cuevas, E-mail: nicolas.saavedra@ufrontera.cl



contexto energético enfrentado. A su vez, el TA tiene la capacidad de secretar diferentes compuestos proteicos y lipídicos, constituyéndose como un elemento endocrino fundamental para regular funciones como ingesta, tono vascular, sensibilidad de la insulina, respuesta inmune, entre otras (1).

Su disfunción y sobreacumulación corresponde a uno de los principales factores implicados en la patogénesis de la obesidad, enfermedad compleja que afecta a una gran parte de la población mundial y que constituye un importante factor de riesgo para otras patologías como cáncer, depresión, diabetes mellitus, dislipidemias e hipertensión arterial (2). Considerando el gasto público en salud que deben costear los gobiernos para su tratamiento y prevención, la obesidad se posiciona como un grave problema sanitario a nivel mundial, sobre todo porque las políticas asociadas para resolver la situación no han tenido los resultados esperados (3).

Frente a este panorama, es necesaria la generación de nuevas estrategias terapéuticas que permitan subsanar esta problemática, donde los avances descritos sobre la modulación de la microbiota intestinal (MI) ofrecen un panorama esperanzador debido a las funciones descritas que impactan a nivel metabólico en el huésped (4). Destaca la señalización de sus metabolitos en los receptores acoplados a proteína G GPR41 y GPR43 presentes en el tejido adiposo (5), así como la influencia sobre las incretinas intestinales que modulan metabolismo energético y la regulación de ingesta a nivel central (6). En esta misma línea, la MI regula la inmunidad innata y adaptativa, e influye en las respuestas locales de mucosa y sistémicas; por tanto, influye en la inflamación crónica asociada a la obesidad y resistencia insulínica (1).

Estos antecedentes posicionan a la MI como un elemento plausible a considerar en la regulación de las disfunciones propias del TA en la patogénesis de la obesidad. A su vez, estudios de trasplantes fecales de ratas y humanos obesos a modelos animales

germ free (GF) delgados, demostraron inducción de obesidad mediada por la MI (7,8). Sin embargo, su papel en la modulación del TA no está descrito con profundidad, sobre todo por los conocimientos relacionados con las nuevas funciones atribuidas al TA. Es por esto, que el presente trabajo tiene como objetivo revisar los últimos avances en la comprensión de la influencia de la microbiota intestinal en el TA y su contribución a los mecanismos relacionados con la patogénesis de la obesidad.

Microbiota intestinal y su relación con la obesidad

La caracterización de la disbiosis intestinal en humanos y modelos animales obesos ha sido descrita con profundidad en los últimos 10 años, evidenciando la relación intrínseca entre la sobreacumulación de tejido adiposo y la composición de MI. La evidencia es categórica al reportar diferencias a nivel de composición y funcionalidad entre los perfiles bacterianos intestinales de mamíferos obesos y su contraparte delgada (9). Por ejemplo, al evaluar la MI de ratas macho Sprague-Dawley (SD) con obesidad inducida por dieta alta en grasas (HFD) basada en leche líquida de 19 días, se reportó aumento de *Lactobacillus* (LAC) y menor proporción de *Bacteroides* (BAC) frente a los controles sanos (10). De forma interesante, niveles de LAC se correlacionaron positivamente con aumento de adiposidad e ingesta energética de los animales, estableciendo que ambos componentes se ven afectados por la sobreingesta energética. En esta misma línea, De la Serre *et al.*, confirmaron alteración informando una disminución de la densidad bacteriana total y proporción relativa de Bacteroidales/Clostridiales en ratas de fenotipo propenso a la obesidad. Curiosamente, estas últimas presentaban un aumento de la activación de *Toll Like Receptor 4* (TLR4) y la disminución de la fosfatasa alcalina intestinal, elementos relacionados con la inflamación del íleon y regulación de lipopolisacáridos (LPS), respectivamente (11). Estudios mencionados utilizaron las técnicas Hibridación por Fluorescencia *in situ* (FISH) y Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR), en esta misma línea, cuando se analizó la MI por medio de pirosecuenciación también se reportó relación, demostrando rol predictor de las unidades taxonómicas operacionales (OTU) de la MI frente a la susceptibilidad de la obesidad por HFD(12). Posteriormente Hamilton *et al.*, proporcionarían información crítica para apoyar causalidad propuesta entre las modificaciones de MI y el inicio de la patología

de la obesidad (13). Específicamente, identificaron a la desregulación de IL-10 y del flujo transcelular a nivel del intestino grueso como posibles eventos tempranos que desencadenarían la obesidad y sus respectivas comorbilidades. En este sentido, la inflamación (14), así como la disfunción de la permeabilidad intestinal (9), han sido propuestos como fenómenos mediados por la MI asociados al inicio de la patogenia de la obesidad en modelos animales. De forma sistémica, también se ha demostrado influencia de las bacterias intestinales a nivel de tejido adiposo (15) así como en el sistema nervioso central (SNC)(16), modulando la composición corporal por medio de la regulación de ingesta y el metabolismo energético (17).

Todas las vías mencionadas establecerían que cada una de las alteraciones se encuentran asociadas o derivan de un microbioma obeso, y que su desregulación crónica sería responsable no solo de la mantención de la condición de obesidad, sino que también de sus complicaciones (18).

Microbiota intestinal, inflamación y obesidad.

El avance en las técnicas de secuenciación de alto rendimiento ha permitido determinar que la MI y sus metabolitos regulan las condiciones inflamatorias del huésped. Diversas investigaciones han asociado la funcionalidad de MI con patologías inflamatorias inmunomediadas del intestino como Colitis Ulcerosa (CU) y Enfermedad de Crohn (EC)(19). Estas asociaciones no se limitarían a tejidos específicos del intestino, sino que también la MI estaría involucrada en procesos inflamatorios sistémicos y afectando a variados tejidos periféricos. Considerando que la obesidad se encuentra descrita como una condición de inflamación crónica caracterizada por una desregulación de los mediadores inflamatorios IL-6, Proteína C Reactiva y TNF- α (20), la relación que pueda establecerse entre MI y estos elementos, no solo ofrece posibilidades de modular la aparición de la obesidad sino que también de sus complicaciones.

Las correlaciones establecidas en diferentes estudios entre la inflamación y los distintos phyla, clases, familias y géneros bacterianos del MI obeso, estaría mediado en gran parte por la desregulación de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), reconocidos por sus acciones antiinflamatorias (21). Por ejemplo, la supresión de la actividad de NF- κ B inducida por LPS a través de GPR109A *in vitro* y *ex vivo*, ha sido atribuida al butirato, uno de los principales AGCC de la

MI y que a la fecha se le reconocen distintas potencialidades terapéuticas (22). A su vez, la activación del receptor GPR43 por acetato modula la activación del inflammasoma NLRP3(23), estableciendo así, que los niveles del acetato, butirato y propionato no solo corresponden a marcadores de la composición de MI, sino que también como elementos reguladores de funciones tan importantes en el organismo como la inflamación. En esta línea se ha descrito además, que los AGCC inducen la liberación de prostaglandina E2 y la expresión de IL-10, inhibiendo respuesta inflamatoria en monocitos humanos, contribuyendo así a la regulación de la respuesta inmune (24). A su vez, se le han atribuido potencialidades al nivel de modular la actividad de las HDAC (25), influyendo en la acetilación de las histonas, y con ello en la regulación génica de la respuesta inflamatoria. En este sentido, la evidencia sugeriría un papel importante por parte de los AGCC derivados de MI, los cuales al estar desregulados contribuirían a la respuesta inflamatoria crónica asociada a un mayor riesgo de desarrollar obesidad y sus respectivas comorbilidades.

Respecto a la modulación de la inflamación a nivel del TA, Virtue *et al.*, demostraron una asociación entre la concentración de metabolitos bacterianos derivados del triptófano intestinal y la expresión de miR-181, el cual promovía inflamación del TA blanco y consecutivamente obesidad (26). Por otro lado, se ha reportado señalización de los AGCC en los receptores GPR43 expresados por células inmunes, entre ellas, los macrófagos. La relación con el TA estaría otorgada por el reclutamiento de macrófagos de la circulación sanguínea y que son afectados justamente por los AGCC y la MI. Estudios han definido que precisamente estos macrófagos pueden captar LPS a través de sus receptores de membrana TLR4, promoviendo la conversión de fenotipo M2 a M1 y con ello, la consiguiente secreción de IL-1 β y TNF- α , ambas citoquinas proinflamatorias (27). A su vez, una disminución de los receptores TLR4 disminuye la inflamación al promover el fenotipo M2 en los macrófagos (28). Estos datos sugieren que los macrófagos serían

los responsables de impulsar la inflamación crónica de bajo grado en el TA, precisamente por promover un aumento sostenido de las citoquinas proinflamatorias, y una disminución de moléculas antiinflamatorias. Considerando todo lo anterior, la disbiosis intestinal podría estar implicada no solo en el suceso que desencadena la inflamación del TA, sino que también en la mantención del ambiente proinflamatorio a nivel adiposo y sobre todo sistémico, evitando los procesos antiinflamatorios que puedan mitigar su accionar.

Microbiota intestinal, permeabilidad intestinal y obesidad.

“Todas las enfermedades comienzan en el intestino” declaraba Hipócrates hace más de dos mil años atrás haciendo alusión a la teoría de los humores postulada en la Antigua Grecia. Actualmente esta premisa cobra relevancia debido a los avances en Genómica, Proteómica y Transcriptómica intestinal, estableciendo que la alteración de la función de barrera de las mucosas de este órgano, confieren un contexto que favorece el tráfico de antígenos y con ello una respuesta inmunológica en los tejidos del huésped. La traslocación mencionada ha sido asociada a diferentes enfermedades gastrointestinales, además de posicionar a la composición de MI como elemento de modulación de la permeabilidad intestinal, ya que es importante para mantener la barrera epitelial por la producción de mucina (células caliciformes) y de péptidos antimicrobianos (células de Paneth). En esta línea, diversos trabajos han establecido una estrecha relación entre los factores ambientales y modificaciones cualicuantitativas de la composición de MI, concentración de AGCC y la condición anteriormente mencionada (29). Ciertos aditivos alimentarios, ingesta de productos ultra procesados y un ambiente proinflamatorio a nivel intestinal han sido definidos como conductores hacia un intestino permeable. Esta condición permite la traslocación bacteriana y la susceptibilidad del accionar de patobiontes invasivos a nivel sistémico (30, 31). La relación del presente

fenómeno con la obesidad fue descrita de forma concreta por el trabajo de Massier *et al.*, quienes detectaron a nivel de TA (omental, mesentérico y subcutáneo) la presencia de ADN bacteriano (32). Curiosamente, y a partir de un estricto control experimental y bioinformático, también reportaron bacterias vivas transmitidas por el TA, las cuales inducían infiltración de células inmunes e inflamación. Estos hallazgos proponen una relación directa entre la traslocación bacteriana y el desencadenamiento de la respuesta inflamatoria subclínica a nivel de TA, y que se encuentra alineado a otros trabajos en donde se analizó la presencia bacteriana a nivel vascular estromal del TA, así como de TA completo (33,34). Si bien, se podría hipotetizar un mecanismo unidireccional en donde la disbiosis intestinal induce permeabilidad intestinal y con ello traslocación bacteriana que permite la infiltración bacteriana a nivel de TA, induciendo respuesta inflamatoria y el desencadenamiento de la patogénesis de la obesidad, no se podría aseverar si esto no se encuentra mediado previamente o de forma paralela por la acción de los AGCC u otros metabolitos bacterianos. Posiblemente, ambos mecanismos en el MI obeso se ven inducidos, siendo viable la retroalimentación positiva entre ambas vías mientras la disbiosis intestinal no sea atenuada, sobre todo por el rol definido para la endotoxemia intestinal característica en población obesa y que justamente promueve inflamación crónica de bajo grado e inducción de un aumento de la permeabilidad intestinal (35, 36). De forma interesante, esta propuesta mecanicista estaría apoyada por estudios experimentales en donde la administración de fórmulas probióticas fermentadas promueven una mejora de la composición de MI, promoviendo efectos anti adipogénicos y anti obesogénicos mediados en parte por la mejora de la traslocación bacteriana, junto con una mitigación de la endotoxemia metabólica a través de la disminución de LPS (37,38). Estos reportes establecerían que una de las principales alternativas para el tratamiento de la obesidad mediada por MI, se debería enfocar en la mitigación de la permeabilidad intestinal. A la fecha existen variados biomarcadores que podrían ser analizados en futuros estudios, destacando la funcionalidad de *zonula ocludens*, *zonula adherens*, *claudina 1* y la resistencia transepitelial normalizada. A su vez, mediciones deberían ser ajustadas a la confirmación de la disminución de LPS para corroborar la atenuación de la endotoxemia intestinal.

Microbiota intestinal, tejido adiposo y obesidad.

El TA está considerado como un órgano bastante dinámico que es clasificado en función de su composición celular y localización. Su expansión, remodelación y disfuncionalidad a nivel masivo promueve la obesidad, así como las comorbilidades asociadas a esta (39). Respecto a la relación que presenta con la MI, Suarez-Zambrano *et al.*, informaron que las bacterias intestinales poseen la capacidad de modular la adipogénesis a nivel de tejido adiposo blanco (WAT) (40). Sus experimentos confirmaron que el agotamiento de MI a partir de dos métodos diferentes, promovían el pardeamiento del TA a nivel inguinal subcutáneo y visceral perigonadal, vía infiltración de eosinófilos y por acción de macrófagos M2. En esta misma línea, y exponiendo a modelos animales a diferentes temperaturas, se reportó que el agotamiento de MI afectaba la termogénesis del tejido adiposo pardo (BAT), mecanismo crítico de este tejido para aumentar el gasto energético del organismo, y que justamente le confiere propiedades protectoras para el fenotipo obeso génico. Curiosamente, la alteración sería atenuada por butirato, estableciendo así un papel modulador de MI en las funciones críticas del TA (41). Si bien, ambos estudios establecen un precedente importante, lo realizado en modelo murino debe ser tomado con cautela por las diferencias de expansión y localización anatómica del TA respecto al ser humano. En cuanto al tejido adiposo visceral (VMF) y el vínculo con la MI, un estudio en la cohorte Twins UK, logró determinar la asociación de 7 géneros bacterianos con el contenido de VMF (42), siendo el género *Blautia*, el más destacado por ser identificado como componente hereditario. Posteriormente, el mismo grupo de trabajo demostró que la cuantificación de OTU's, posee una asociación directa con VMF, incluso con mejor predicción que la ingesta nutrientes vinculados previamente a VMF. Estos datos posicionan la modulación de MI como un factor relevante para evaluar intervenciones centradas en VMF. En esta línea, Pallister *et al.*, reportaron que metabolitos hipurato, alfa-hidroxiisovalerato, bilirrubina y butirilcarnitina, poseen asociación con la composición de VMF en más de 2218 gemelos monocigotos discordantes (43). A su vez, describieron que la especie *Eubacterium dolichum* se asocia con VMF e hipurato, siendo este último, interesante de indagar ya que correlaciona con la neuroglobina, molécula vinculada a la regulación de la homeostasis energética en adipocitos.

Respecto a WAT, se han publicado interesantes

estrategias para su modulación a partir de MI. Entre ellas, el ayuno intermitente cada dos días en modelo animal resultó ser beneficioso para el pardeamiento de WAT inguinal, induciendo mejoras metabólicas así como el aumento del gasto energético a partir de oxidación de lípidos, con solo 15 ciclos de ayuno (44). El pardeamiento logrado fue desarrollado de forma independiente de la activación de BAT, a partir de Acetato y Lactato mediado por MI. Tal como lo confirmo Jockens *et al.*, describiendo el rol que cumplen los AGCC en la lipólisis intracelular en adipocito hMADS (45). Por otro lado, la regulación de WAT y su influencia en la resistencia a la insulina mediada por MI, podría estar explicada por el efecto de los metabolitos derivados del triptófano en la expresión de miR-181 en WAT (26). Este último, se encuentra sobre expresado en ratones y humanos obesos, además de ser un marcador de la progresión de la dieta que induce obesidad, e incluso del desarrollo de la resistencia a la insulina, constituyéndose como un marcador terapéutico potencial para la modulación de WAT mediado por MI. Otros marcadores genéticos expresados en el pardeamiento se relacionaron con la composición de MI en 34 sujetos con obesidad mórbida. Se encontró que *Firmicutes* se asoció positivamente con UCP, PRDM16 y DIO2 en TA subcutáneo (46). Un análisis de regresión multivariado confirma esta asociación, estableciendo que *Firmicutes* contribuye a la varianza de los ARNm de los marcadores de pardeamiento mencionados, independiente de la edad, IMC y Hemoglobina glicosilada. La acción del phyla mencionado según los autores estaría vinculada a los niveles de acetato circulante generados por MI. A nivel metabólico, cambios en la proporción de *Firmicutes*, alteran los sustratos utilizados como fuente energética por la MI, modificando la producción de AGCC y con ello, su función en la regulación de la homeostasis energética (46).

Perspectivas futuras

De forma considerable, y al contrario de la mayoría de las patologías asociadas a MI, ya se encuentran esclarecidas variadas

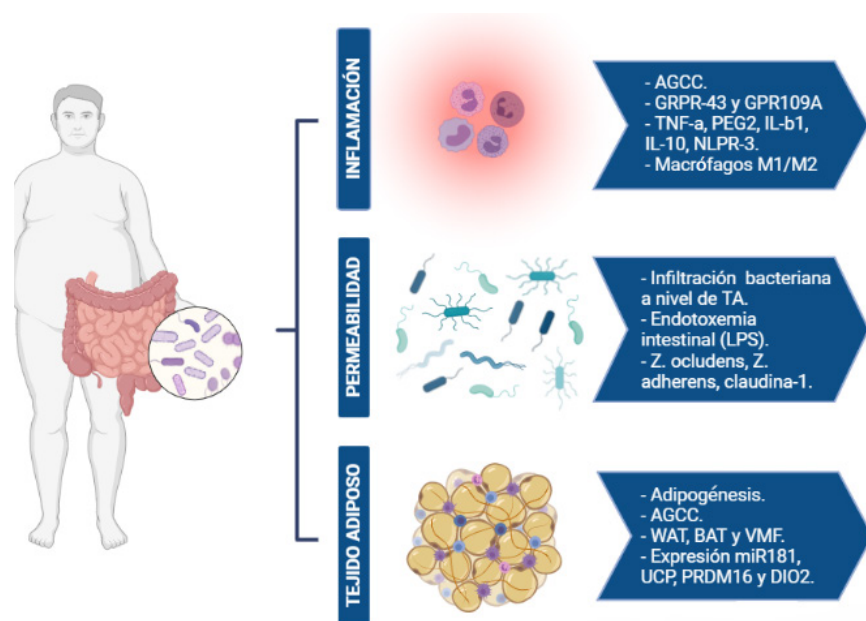


Figura 1: Mecanismos relacionados entre la modulación de la microbiota intestinal en la patogénesis de la obesidad

vías fisiológicas que pueden explicar la relevancia de la disbiosis intestinal como factor etiológico en la patogenia de la obesidad (Figura 1) (18, 47). Sin embargo, la mayoría de los estudios que sustentan esta propuesta se concentran en modelos animales, no permitiendo extrapolar todas las particularidades de estas investigaciones a humanos, al menos en lo referente a TA, debido a su distribución heterogénea y diferente a la de roedores (48). Otro aspecto para considerar corresponde a las variables ambientales que efectivamente pueden ser controladas en condiciones de laboratorio e investigación con modelos animales, factor que sería crítico en los estudios de composición y evolución de la MI humana (49). En esta línea, son numerosos los estudios poblacionales de comunidades homogéneas específicas que reportan intravariabilidad en sus resultados (50, 51). Si bien, esto puede deberse a la falta de estandarización de los sujetos reclutados en los estudios, el componente dietario se posiciona como protagonista para explicar las divergencias reportadas. En este sentido, es necesario y urgente la generación de encuestas dietarias específicas y estandarizadas que puedan

homologar a los voluntarios que participan de estudios transversales, longitudinales y experimentales que realicen la medición de MI.

Respecto al imaginario que propone un microbioma obeso, y considerando la naturaleza diversa de la MI, es fundamental que los trabajos descriptivos que tengan como objetivo la caracterización de MI en población obesa sean antecedidos por investigaciones que informen la composición de referencia de la población local. Ello permitirá establecer efectivamente cuales son las modificaciones específicas del perfil microbiano en su población obesa, entendiendo que no se pueden extrapolar resultados de poblaciones extranjeras. A partir de esto, se podría identificar los phyla, clases, familias, géneros y especies bacterianas que desencadenan, por ejemplo, los mecanismos mencionados en la presente revisión. Es importante mencionar que, entendiendo los factores territoriales y sociodemográficos que influyen en la composición de MI, esta labor podría incluso exigir esfuerzo por definir la MI de referencia y obesa por zonas geográficas de cada país.

Obteniendo tal información, y aspirando a la medicina personalizada a través de la modulación de MI, deberían surgir estudios traslacionales que puedan medir la efectividad y eficiencia de todas estrategias

terapéuticas que existen actualmente. Será necesario definir cuales poseen una mayor incidencia en la restauración del estado normal de la MI, y con esto apuntar a una mejora de las funciones fisiológicas que modula a nivel de TA de forma global, así como de los subtipos específicos. En esta línea, será primordial definir los enterotipos nacionales que componen la MI de la población, entendiendo que no todos responderán de la misma manera a los tratamientos ni su TA adiposo se modulará de la misma manera.

Si bien, existen países y conglomerados de grupos científicos que ya se encuentran en esta etapa, aun se limita a un grupo específico de naciones del mundo. De mantenerse esta situación desfavorable para países de medianos y bajos ingresos, probablemente nunca se puedan aspirar a la medicina personalizada orientada al tratamiento de la obesidad mediante la modulación de MI a nivel global.

Conclusiones

Los avances relacionados con la secuenciación de nueva generación, así como la disminución de los costos asociados, han permitido establecer un nexo concreto entre la composición de la MI y la patogénesis de la obesidad. Los mecanismos implicados, principalmente estudiados en modelos animales, deberían ser considerados para su evaluación en próximos estudios longitudinales y experimentales en humanos con el fin de obtener una mayor comprensión sobre la implicancia de cada mecanismo en la patogenia global de la obesidad (Figura 2).

Proyectamos que no existe una vía exclusiva

inductora de obesidad mediada por MI, sino más bien, un conjunto de mecanismos promovidos por la disbiosis intestinal de sujetos obesos y que confieren las alteraciones a nivel de inflamación, permeabilidad intestinal y expansión del tejido adiposo. No descartamos que algunos mecanismos pudiesen estar más asociados a la mantención de la obesidad, que al desencadenamiento de esta. Dicha idea presenta menores complicaciones metodológicas para ser estudiada, y podría otorgar una alternativa plausible para el tratamiento de los más de 650 millones de obesos en el mundo. Finalmente, es importante mencionar que diversos estudios experimentales y algunos en humanos, sugieren el rol de los probióticos y prebióticos en la regulación de la adipogénesis, inflamación sistémica, e inducción de obesidad, sin embargo, la evidencia clínica es limitada como para informar efectos terapéuticos concretos.

Agradecimientos

Se agradece a la Beca de Doctorado Nacional 21191919 de la Agencia de Investigación y Desarrollo (ANID) del Ministerio de Ciencia, Tecnología, Conocimiento e Innovación del Gobierno de Chile, a la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad Mayor y la Vicerrectoría de Investigación y Postgrado de la Universidad de La Frontera.

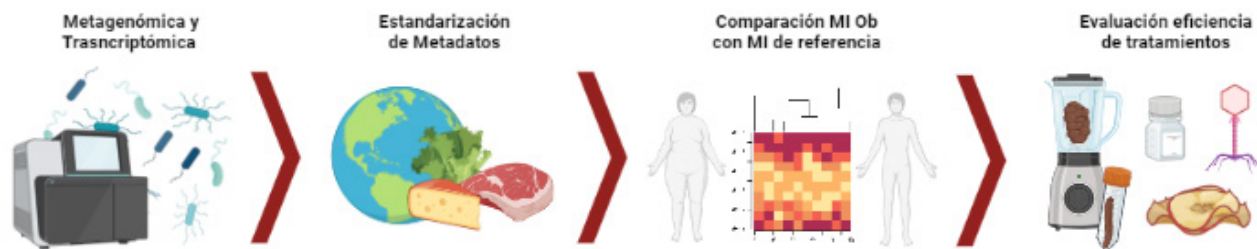


Figura 2: Modulación de MI como tratamiento para la obesidad

Conflictos de interés

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés en la temática expuesta en el manuscrito.

Referencias

1. Birsoy K, Festuccia WT, Laplante M. A comparative perspective on lipid storage in animals. *J Cell Sci* [Internet]. 2013;126(7):1541–1552. Available from: <http://jcs.biologists.org/cgi/doi/10.1242/jcs.104992>
2. You T, Nicklas BJ. Chronic Inflammation: Role of Adipose Tissue and Modulation by Weight Loss. 2006;(336):29–37.
3. Hurt RT, Kulisek C, Buchanan LA, McClave SA. The Obesity Epidemic: Challenges, Health Initiatives, and Implications for Gastroenterologists. 2010;6(12):780–792.
4. Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol* [Internet]. 2015;31(1):69–75. Available from: <http://journals.lww.com/00001574-201501000-00012>
5. Kim MH, Kang SG, Park JH, Yanagisawa M, Kim CH. Short-chain fatty acids activate GPR41 and GPR43 on intestinal epithelial cells to promote inflammatory responses in mice. *Gastroenterology* [Internet]. 2013;145(2):396–406.e10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.04.056>
6. Gérard C, Vidal H. Impact of gut microbiota on host glyceic control. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:1–13.
7. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. 2006;444:1027–1031.
8. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut Microbiota from Twins Discordant for Obesity Modulate Metabolism in Mice. *Science* 6;341(6150):1241214. Available from: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.1241214>
9. Nagpal R, Newman TM, Wang S, Jain S, Lovato JF, Yadav H. Obesity-Linked Gut Microbiome Dysbiosis Associated with Derangements in Gut Permeability and Intestinal Cellular Homeostasis Independent of Diet. *J Diabetes Res*. 2018;3462092. <https://doi.org/10.1155/2018/3462092>
10. Šefčíková Z, Kmet V, Bujňáková D, Raček L, Mozeš Š. Development of gut microflora in obese and lean rats. *Folia Microbiol (Praha)*. 2010;55(4):373–375.
11. 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(2):G 440–488.
12. Zhang X, Zhao Y, Zhang M, Pang X, Xu J, Kang C, et al. Structural changes of gut microbiota during berberine-mediated prevention of obesity and insulin resistance in high-fat diet-fed rats. *PLoS One*. 2012;7(8): e42529. doi: 10.1371/journal.pone.0042529.
13. Hamilton MK, Boudry G, Lemay DG, Raybould HE. Changes in intestinal barrier function and gut microbiota in high-fat diet-fed rats are dynamic and region dependent. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 2015;308(10):G840–851.
14. Saad MJA, Santos A, Prada PO. Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance. *Physiology*. 2016;31(4):283–293.
15. Lundgren P, Thaiss CA. The microbiome-adipose tissue axis in systemic metabolism. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 2020;318(4):G717–24.
16. Cryan JF, O’riordan KJ, Cowan CSM, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev*. 2019;99(4):1877–2013.
17. Heiss CN, Olofsson LE. Gut Microbiota-Dependent Modulation of Energy Metabolism. *J Innate Immun*. 2018;10(3):163–71.
18. Cunningham AL, Stephens JW, Harris DA. A review on gut microbiota: a central factor in the pathophysiology of obesity. *Lipids Health Disease*. 2021;20(1):1–13.
19. Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020;145(1):16–27. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.11.003>
20. Ellulu MS, Patimah I, Khaza’ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity & inflammation: The linking mechanism & the complications. *Arch Med Sci*. 2017;13(4):851–63.
21. Vinolo MAR, Rodrigues HG, Nachbar RT, Curi R. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients*. 2011;3(10):858–876.
22. Thangaraju M, Cresci GA, Liu K, et al. GPR109A Is a G-protein-Coupled Receptor for the Bacterial Fermentation Product Butyrate and Functions as a Tumor Suppressor in Colon. *Cancer Res* [Internet]. 2009;69(7):2826–2832. Available from: <http://cancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/0008-5472.CAN-08-4466>
23. Macia L, Tan J, Vieira AT, et al. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nat Commun*. 2015;6(6734).
24. Cox MA, Jackson J, Stanton M, et al. Short-chain fatty acids act as anti-inflammatory mediators by regulating prostaglandin E2 and cytokines. *World J Gastroenterol*. 2009;15(44):5549–5557.
25. Chang P V., Hao L, Offermanns S, Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(6):2247–2252.
26. Virtue AT, McCright SJ, Wright JM, et al. The gut microbiota regulates white adipose tissue inflammation

- and obesity via a family of microRNAs. *Sci Transl Med*. 2019;11(496):1-14.
27. Harford KA, Reynolds CM, McGillicuddy FC, Roche HM. Fats, inflammation and insulin resistance: Insights to the role of macrophage and T-cell accumulation in adipose tissue. *Proc Nutr Soc*. 2011;70(4):408-417.
28. Orr JS, Puglisi MJ, Ellacott KLJ, Lumeng CN, Wasserman DH, Hasty AH. Toll-like receptor 4 deficiency promotes the alternative activation of adipose tissue macrophages. *Diabetes*. 2012;61(11):2718-27.
29. Teixeira TFS, Souza NCS, Chiarello PG, et al. Intestinal permeability parameters in obese patients are correlated with metabolic syndrome risk factors. *Clin Nutr*. 2012;31(5):735-740.
30. Fava F, Danese S. Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: Friend of foe? *World J Gastroenterol*. 2011;17(5):557-566.
31. Jobin K, Stumpf NE, Schwab S, et al. A high-salt diet compromises antibacterial neutrophil responses through hormonal perturbation. *Sci Transl Med*. 2020;12(536):1-14.
32. Massier L, Chakaroun R, Tabei S, et al. Adipose tissue derived bacteria are associated with inflammation in obesity and type 2 diabetes. *Gut*. 2020;69(10):1796-1806.
33. Burcelin R, Serino M, Chabo C, Garidou L, Pomié C, Courtney M, et al. Metagenome and metabolism: The tissue microbiota hypothesis. *Diabetes, Obes Metab*. 2013;15(S3):61-70.
34. Anhe FF, Jensen BAH, Varin T V, et al. Type 2 diabetes influences bacterial tissue compartmentalisation in human obesity. *Nat Metab*. 2020;2(3):233-242.
35. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. 2007;56:1761-1772.
36. De Punder K, Pruijboom L. Stress induces endotoxemia and low-grade inflammation by increasing barrier permeability. *Front Immunol*. 2015;6(223):1-12.
37. Wang JH, Bose S, Kim GC, et al. Flos Lonicera ameliorates obesity and associated endotoxemia in rats through modulation of gut permeability and intestinal microbiota. *PLoS One*. 2014;9(1).
38. Wang JH, Bose S, Kim HG, Han KS, Kim H. Fermented *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae* alleviates high fat diet-induced obesity in association with regulation of intestinal permeability and microbiota in rats. *Sci Rep*. 2015;5:1-10.
39. Vishvanath L, Gupta RK. Contribution of adipogenesis to healthy adipose tissue expansion in obesity. 2019;129(10).
40. Suárez-zamorano N, Fabbiano S, Chevalier C, et al. Europe PMC Funders Group Microbiota depletion promotes browning of white adipose tissue and reduces obesity. 2016;21(12):1497-1501.
41. Jian H, Yimin J, Shifng P, et al. Butyrate alleviates high fat diet-induced obesity through activation of adiponectin-mediated pathway and stimulation of mitochondrial function in the skeletal muscle of mice. *Oncotarget*. 2016;7(35):56071-56082.
42. Goodrich JK, Davenport ER, Beaumont M, et al. Genetic Determinants of the Gut Microbiome in UK Twins. *Cell Host Microbe*. 2016;19(5):731-743.
43. Pallister T, Jackson MA, Martin TC, et al. Untangling the relationship between diet and visceral fat mass through blood metabolomics and gut microbiome profiling. 2017;41(7):1106-13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2017.70>
44. Li G, Xie C, Lu S, et al. Intermittent Fasting Promotes White Adipose Browning and Decreases Obesity by Shaping the Gut Microbiota. *Cell Metab* [Internet]. 2017;26(4):672-685.e4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550413117305041>
45. Jocken JWE, Hernández MAG, Hoebbers NTH, Morris M. Short-Chain Fatty Acids Differentially Affect Intracellular Lipolysis in a Human White Adipocyte Model. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;8: 372. doi: 10.3389/fendo.2017.00372
46. Serino M, Blasco-baque V, Azalbert V, et al. Gut Microbiota Interacts with Markers of Adipose Tissue Browning, Insulin Action and Plasma Acetate in Morbid Obesity. *Mol Nutr Food Res*. 2018;62(3). doi: 10.1002/mnfr.201700721.2017;1700721
47. Xiao H, Kang S. The Role of the Gut Microbiome in Energy Balance With a Focus on the Gut-Adipose Tissue Axis. *Front. Genet*. 2020; 11:297. doi: 10.3389/fgene.2020.00297
48. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:22. doi.org/10.3389/fcvm.2020.00022
49. Schmidt TSB, Raes J, Bork P. The Human Gut Microbiome: From Association to Modulation. *Cell* [Internet]. 2018;172(6):1198-1215. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.02.044>
50. Rebolledo C, Cuevas A, Zambrano T, et al. Bacterial Community Profile of the Gut Microbiota Differs between Hypercholesterolemic Subjects and Controls. *Biomed Res Int*. 2017: <https://doi.org/10.1155/2017/8127814>
51. Obregon-Tito AJ, Tito RY, Metcalf J, et al. Subsistence strategies in traditional societies distinguish gut microbiomes. *Nat Commun* [Internet]. 2015;6:605. doi:10.1038/ncomms7505.

Recibido: 26/02/2022
Aceptado: 26/04/2022