PUBLICACIONES DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO

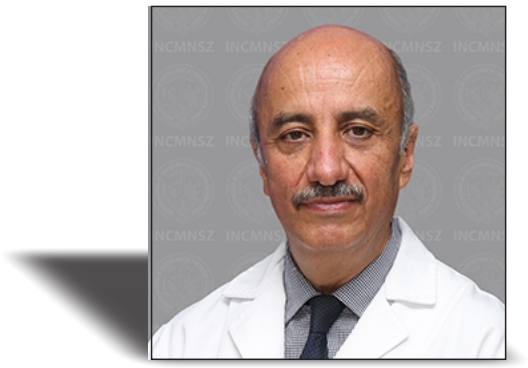
MICROBIOTA, NUTRICIÓN Y SUS CONSECUENCIAS EN LA SALUD.

Dr. Armando T. Tovar Palacio

20 de agosto, 2025

Prólogo

Dr. Armando R Tovar Palacio.
Depto. Fisiología de la Nutrición, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



La microbiota intestinal se ha consolidado como un actor clave en la regulación del metabolismo y en la prevención de enfermedades relacionadas con la alimentación. Diversas intervenciones dietéticas, como la restricción calórica, el ayuno intermitente y la dieta cetogénica, han demostrado no solo favorecer la pérdida de peso, sino también mejorar la composición microbiana intestinal, reducir la inflamación sistémica y restaurar funciones celulares esenciales, como la actividad mitocondrial en células inmunológicas.

Por otro lado, ciertos compuestos de uso común en la dieta, como los edulcorantes artificiales, pueden alterar negativamente la diversidad bacteriana, favorecer el crecimiento de microorganismos proinflamatorios y desencadenar disfunciones metabólicas, como la resistencia a la insulina, a través de mecanismos mediados por la microbiota.

La calidad y cantidad de proteína consumida también influyen directamente sobre el ecosistema intestinal, modulando la producción de metabolitos clave como los ácidos biliares secundarios y afectando la regulación hormonal y hepática, lo que confirma el papel central de la microbiota en la respuesta metabólica a distintos nutrientes.

Asimismo, desequilibrios inducidos por dietas ricas en grasas y azúcares pueden favorecer el desarrollo de enfermedades como la esteatosis hepática, al promover una microbiota inflamatoria y la producción de metabolitos que estimulan la acumulación de lípidos en el hígado. Sin embargo, la inclusión de alimentos funcionales ricos en compuestos bioactivos permite revertir estas alteraciones, restaurando una microbiota saludable y mejorando los parámetros metabólicos.

Estos hallazgos que se muestran en los trabajos presentados en la sesión “Nutrición, microbiota y sus consecuencias en la salud” reafirman la estrecha interrelación entre dieta, microbiota intestinal y metabolismo, y abren nuevas perspectivas para el diseño de estrategias nutricionales personalizadas orientadas a la prevención y tratamiento de enfermedades metabólicas mediante la modulación del ecosistema intestinal.

Ayuno intermitente, restricción calórica o dieta cetogénica y su efecto en la microbiota

Dra. Laura Alejandra Velázquez Villegas

La microbiota intestinal es uno de los principales contribuyentes a los efectos mediados por la alimentación y las intervenciones dietéticas ya que es proveedor esencial de metabolitos que actúan en el huésped de manera local o sistémica y regulan la homeostasis metabólica. Los individuos que viven con obesidad tienen cambios en la composición de la microbiota intestinal que se asocian con el desarrollo de trastornos metabólicos, varios de ellos asociados a un aumento del estado inflamatorio. Esto ha derivado en la búsqueda de estrategias nutricionales que favorezcan la pérdida de peso y la mejora en el estado metabólico. La restricción calórica (RC), el ayuno intermitente (AI), y el uso de dietas muy bajas en hidratos de carbono o dietas cetogénicas (DC), han logrado importante popularidad por favorecer la pérdida de peso y grasa corporal y mejorar el estado metabólico de pacientes con obesidad. Estas intervenciones han sido ampliamente estudiadas en modelos preclínicos y además de conferir beneficios metabólicos generan cambios en la microbiota intestinal y la composición de metabolitos microbianos. Estudios en humanos también han demostrado que las intervenciones dietéticas pueden modificar potencialmente la composición de la microbiota intestinal en un corto periodo de tiempo . Sin embargo, a pesar de estos hallazgos, son pocos los estudios que evaluan los efectos de estas intervenciones dietéticas en la composición de la microbiota intestinal y como se relacionan esos cambios con efectos metabólicos inmediatos en estudios clínicos de intervención. Un parámetro de interés para evaluar el estado metabólico e inflamatorio es la determinación de la función mitocondrial. La disfunción mitocondrial está implicada en la patogenia de una gran variedad de enfermedades crónicas y se asocia con una vida útil más corta por lo que mantener a las mitocondrias en buen estado es un aspecto clave para mantener una buena salud. La disfunción mitocondrial en células inmunológicas como los monocitos aumenta la inflamación contribuyendo a alteraciones en diversos tejidos metabólicos. Mientras que un aumento de la oxidación de los ácidos grasos en la mitocondria de estad células promueve actividades antiinflamatorias . Por lo tanto, nuestro objetivo fue evaluar los efectos de las intervenciones dietéticas de restricción calórica, ayuno intermitente y dieta cetogénica sobre la composición de la microbiota intestinal y su impacto en la función mitocondrial en monocitos.

El estudio consistió en un ensayo clínico controlado, aleatorizado en donde se incluyó a mujeres y hombres adultos con obesidad (índice de masa corporal (IMC) mayor de 30kg/m2), sin diagnóstico de otra enfermedad y sin farmacoterapia. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a una de tres intervenciones dietéticas: Dieta cetogénica, con una restricción en el aporte de hidratos de carbono de 5-10%; restricción calórica, donde se disminuyeron 500 kcal a su gasto energético total; y ayuno intermitente, en donde se siguió el mismo patrón dietético de la restricción calórica, pero con una ventana de tiempo en donde los participantes consumían sus alimentos en un periodo de 8 horas seguido en un periodo de ayuno de 16 horas. También se incluyó un cuarto grupo, sin intervención, en donde se les pidió a los participantes que continuaran con el consumo de su dieta habitual a libre demanda. Estas intervenciones se dieron durante un mes y posteriormente se administró el antibiótico rifaximina durante 7 días a todos los participantes para evaluar el efecto agudo en a composición de la microbiota intestinal, y se continuó con la intervención dietética asignada durante un mes más. El estudio constó de 4 visitas de seguimiento en donde se evaluó la composición de la microbiota intestinal a partir de muestras de heces y su impacto en la función mitocondrial de los monocitos mediante una muestra de sangre periférica. De los 58 participantes asignados 44 completaron las cuatro visitas del estudio, quedando un total de 11

sujetos por grupo los cuales tuvieron una adherencia al tratamiento superior al 80%.

Dentro de las variables utilizadas para analizar la microbiota intestinal, se calculó el índice de Shannon para cuantificar la riqueza considerando el número de especie presentes conocido como alfa diversidad. Se observó que los participantes con las intervenciones dietéticas tuvieron un aumento significativo al mes de realizar la intervención y principalmente al final del estudio, efecto que no se presentó en los participantes que continuaron con su dieta habitual. También destacamos que la administración de antibiótico disminuyó significativa y transitoriamente este parámetro. Por su parte, el análisis de beta diversidad no reveló diferencias significativas entre grupos en la visita inicial del estudio y después del tratamiento agudo con antibiótico. Sin embargo, en la visita final, el tratamiento con las intervenciones dietéticas posterior al uso de la rifaximina permitió observar que la comunidad microbiana de estos participantes era diferente en comparación con el grupo no tratado. El análisis taxonómico a nivel de especie en la visita final del estudio con ajuste para las variables de sexo, edad e IMC reveló el enriquecimiento de especies bacterianas benéficas después de las intervenciones dietéticas, como P*hascolarctobacterium faecium, Ruminococcus bromii, Akkermansia muciniphila*, y *Faecalibacterium prausnitzii.* Por su parte, los participantes del grupo sin intervención tuvieron enriquecimiento de especies Gram negativas como *Bacteroides caccae,* y *Bacteroides eggerthii.* Estos resultados se relacionaron con las concentraciones séricas de lipopolisacárido (LPS), una endotoxina producida por especies Gram negativas, en donde se observó una disminución significativa en los grupos con intervención dietética restrictiva y no así en el grupo que continuó con el consumo de su dieta habitual.

La relevancia de haber encontrado un efecto en las concentraciones de LPS en nuestro estudio radica en que la señalización intracelular de esta molécula induce procesos inflamatorios sistémicos y se sabe que en algunos tipos celulares genera fragmentación y disfunción mitocondrial. Para poder evaluar el efecto del LPS en un marcador de función mitocondrial en nuestro estudio, se aislaron monocitos de los participantes y se sometieron a ensayos de respirometría. Observamos que la administración de LPS disminuyó diversos parámetros que evalúan la función mitocondrial, determinada por la tasa de consumo de oxígeno (OCR); y aumentó significativamente la vía de glucólisis anaerobia evaluada a través de la tasa de acidificación extracelular (ECAR). En monocitos, estos cambios metabólicos en la utilización de sustratos se asocian con diferencias en el fenotipo en donde un aumento en la glucólisis y disminución de la oxidación de sustratos en la mitocondria conduce a un fenotipo proinflamatorio y viceversa. El efecto de las intervenciones dietéticas en la función mitocondrial se calculó utilizando el índice de Salud Bioenergética o BHI calculado a partir de los ensayos de respirometría. Un aumento en este parámetro nos indica una mejora en la función mitocondrial y una mayor capacidad para la generación de ATP . Los participantes con las intervenciones dietéticas tuvieron un incremento significativo en el BHI al final del estudio, lo que nos indica una mejoría en función mitocondrial en monocitos y este efecto no se observó en los participantes del grupo de dieta habitual.

Como conclusión, este trabajo demostró que las intervenciones dietéticas de restricción calórica, ayuno intermitente y dieta cetogénica en individuos con obesidad modulan benéficamente la composición de la microbiota intestinal y este efecto se ve reflejado en una disminución de los niveles séricos de LPS y su señalización intracelular para corregir la disfunción mitocondrial en monocitos ocasionada por la obesidad (Ver Figura 1).

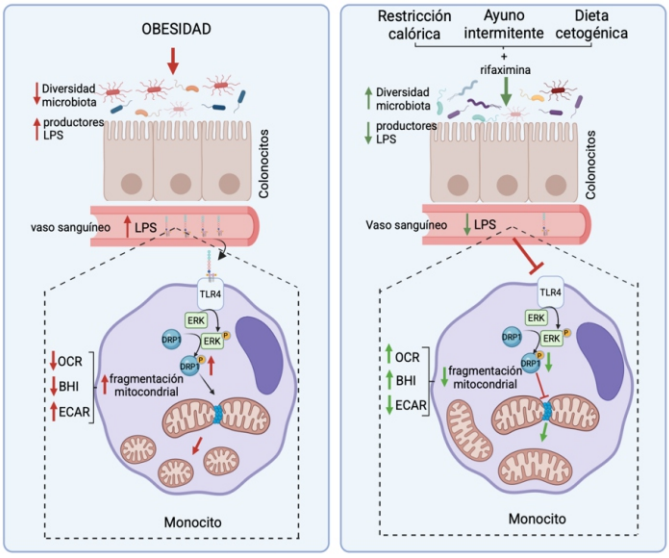


Figura 1. Efecto de las intervenciones dietéticas de restricción calórica, ayuno intermitente y dieta cetogénica en la microbiota intestinal y la función mitocondrial en monocitos de pacientes que viven con obesidad. Tomado y adaptado de: Guevara-Cruz M, et. al. Clin Nutr. 2024 Aug;43(8):1914-1928. PMID: 39003957.

Referencias:

1. Fabbiano S, Suárez-Zamorano N, Chevalier C, Lazarević V, Kieser S, Rigo D, et al. Functional Gut Microbiota Remodeling Contributes to the Caloric Restriction-Induced Metabolic Improvements. Cell Metab. 2018;28(6):907-21.e7.

2. Liu Z, Dai X, Zhang H, Shi R, Hui Y, Jin X, et al. Gut microbiota mediates intermittent-fasting alleviation of diabetes-induced cognitive impairment. Nat Commun. 2020;11(1):855.

3. Paoli A, Mancin L, Bianco A, Thomas E, Mota JF, Piccini F. Ketogenic Diet and Microbiota: Friends or Enemies? Genes (Basel). 2019;10(7).

4. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. Nature. 2013;500(7464):585-8.

5. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. Nature. 2014;505(7484):559-63.

6. Muftuoglu M, Mori MP, de Souza-Pinto NC. Formation and repair of oxidative damage in the mitochondrial DNA. Mitochondrion. 2014;17:164-81.

7. Barja G, Herrero A. Oxidative damage to mitochondrial DNA is inversely related to maximum life span in the heart and brain of mammals. FASEB J. 2000;14(2):312-8.

8. Raulien N, Friedrich K, Strobel S, Rubner S, Baumann S, von Bergen M, et al. Fatty Acid Oxidation Compensates for Lipopolysaccharide-Induced Warburg Effect in Glucose-Deprived Monocytes. Front Immunol. 2017;8:609.

9. Chacko BK, Kramer PA, Ravi S, Benavides GA, Mitchell T, Dranka BP, et al. The Bioenergetic Health Index: a new concept in mitochondrial translational research. Clin Sci (Lond). 2014;127(6):367-73.

Cambios en la sensibilidad a la insulina y microbiota intestinal provocados por el consumo de la sucralosa

Dra. Paloma Almeda Valdés

Introducción

La sucralosa es un edulcorante no nutritivo (ENN) que en estudios previos ha demostrado disminuir la sensibilidad a la insulina a través de mecanismos diversos como: 1) cambios en la composición de la microbiota intestinal, 2) interacción con receptores intestinales del sabor dulce, 3) liberación de incretinas, entre otros. El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de la ingesta de sucralosa en individuos sanos en: 1) sensibilidad a la insulina, 2) microbiota intestinal y 3) marcadores de inflamación: lipopolisacárido (LPS), interleucina-6 (IL-6), proteína C reactiva (PCR) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α).

Métodos

Ensayo clínico aleatorizado triple ciego (NCT04182464) en el cual se incluyeron individuos entre 20 y 45 años, aparentemente sanos, con índice de masa corporal (IMC) entre 18.5 y 24.9 kg/m2, no consumidores habituales de ENN, sin diabetes, prediabetes o resistencia a la insulina. La intervención consistió en el consumo de 3 cápsulas por día cada una con 90 mg de sucralosa pura (270 mg/d), equivalentes a 30% de la ingesta diaria admisible (IDA) de sucralosa o consumo de cápsulas con placebo (almidón de maíz) durante 30 días. Los hábitos dietéticos y de actividad física no fueron modificados. Se calculó un tamaño de muestra de 24 participantes que fueron aleatorizados a cada uno de los grupos. El proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité de Investigación y Comité de Ética en Investigación del

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (REF. 2635). Se obtuvo consentimiento informado de todos los participantes antes de la realización de cualquier procedimiento del estudio. Se realizó una pinza (clamp) euglucémica hiperinsulinémica con dosis alta de insulina (50 mU/m2 de superficie corporal/min) antes y después de la intervención para evaluar la sensibilidad a la insulina. Se calculó el valor M ajustado por la concentración promedio de insulina durante el estado estable del procedimiento, ajustándolo posteriormente por el peso corporal total (PCT) y por la masa libre de grasa (MLG) de cada individuo. Se recolectaron muestras de heces al inicio y en la última visita y se realizó extracción de ADN y secuenciación del ARN ribosomal del gen 16S.

Resultados

Se evaluaron a 44 sujetos de los cuales 20 se excluyeron por diversas causas. Se incluyeron a 24 sujetos, de acuerdo con el tamaño de muestra calculado, que fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos del estudio: 12 en el grupo de intervención (sucralosa) y 12 en el grupo control (placebo). Se tuvo una pérdida de seguimiento en el grupo de intervención relacionada con el confinamiento por la pandemia del COVID-19.

Se reclutaron a 6 mujeres y 6 hombres en cada uno de los grupos, con una mediana de edad de 24 años en ambos grupos y un IMC de 22.5 ± 1.7 kg/m2 en el grupo asignado a placebo y de 21.4 ± 1.8 kg/m2 en el grupo asignado a sucralosa. Las variables antropométricas, bioquímicas y clínicas de la población se encontraron en rangos normales, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables ($p \geq 0.05$) entre ambos grupos.

El apego al consumo de las cápsulas fue alto en ambos grupos, con un promedio del 95.4% en el grupo placebo y del 93.3% en el grupo sucralosa, sin mostrar diferencia entre ambos grupos ($p=0.21$). El consumo en promedio de sucralosa fue de 245.7 ± 16.0 mg/día, lo que corresponde al 27.9 ± 3.2% de la IDA de los participantes en

este grupo acorde al Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA). El periodo de intervención tuvo una duración en ambos grupos de 29.7 días en promedio.

No se detectaron diferencias entre los valores basales del índice M/I durante el clamp euglucémico hiperinsulinémico con dosis alta (sensibilidad a la insulina en músculo esquelético) ajustado por PCT y ajustado por MLG entre los grupos. No hubo cambio significativo entre los valores basales y finales en el grupo placebo en este parámetro, sin embargo, en el grupo sucralosa se observó una reducción significativa ($p<0.01$) en los índices M/I ajustado por PCT y por MLG para la evaluación de la sensibilidad a la insulina. Al calcular los porcentajes de cambio, la sensibilidad a la insulina en ajustada por PCT se redujo -8.3% [-28.4 a 30.9] en el grupo placebo y -41.3% [-50.9 a -29.1] en el grupo sucralosa ($p<0.01$), reportándose una diferencia mayor al ajustar el valor M/I por la MLG (-3.0% [-26.7 a 25.6] en el grupo placebo y -46.5% [-67.4 a -31.4] en el grupo sucralosa; $p<0.01$).

Se analizó la biodiversidad bacteriana (heterogeneidad de una comunidad en base al número de especies presentes y su abundancia relativa) con el índice se Shannon, observándose una reducción significativa después del consumo de la sucralosa ($p<0.0002$) sin detectarse cambios en el grupo placebo ($p=0.2369$).

Al comparar la composición de la microbiota intestinal en el estado basal entre los grupos, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas ($p\geq0.05$). Sin embargo, posterior al periodo de intervención, en el grupo sucralosa se observó un aumento significativo en la abundancia relativa de los géneros Anaerostipes ($p=0.03$), Bacteroides ($p=0.03$) y Odoribacter ($p=0.04$); al igual que una reducción significativa de los géneros Prevotella ($p<0.01$), Desulfovibrio ($p<0.01$) y Lachnospira ($p=0.01$). Respecto a la abundancia relativa por especies de bacterias, en el grupo sucralosa se detectó un aumento estadísticamente significativo de Bacteroides fragilis ($p<0.01$), Bacteroides plebeius ($p=0.02$), Bacteroides uniformis ($p=0.02$), Prevotella stercorea ($p=0.01$); así como una disminución significativa de Ruminococcus bromii ($p<0,01$), Ruminococcus gnavus ($p<0.01$), Ruminococcus flavefaciens ($p=0.02$), Coprococcus eutactus ($p=0.01$), Butyricicoccus pullicaecorum ($p=0.02$), Faecalibacterium prausnitzii ($p=0.02$) y Defluviitalea saccharophila

($p=0.04$). En el grupo placebo no se detectaron cambios estadísticamente significativos al finalizar la intervención en la abundancia relativa de ningún género o especie de bacterias en comparación con el estado basal ($p\geq0.05$).

Aunado a esto, al realizar el análisis discriminante lineal para hacer una predicción de la probabilidad de ver este efecto de acuerdo con la asignación de ambas intervenciones, no se encontraron efectos significativos asociados al grupo placebo y, en el grupo de sucralosa, se observó un incremento significativo ($p<0.05$) de Bacteroides fragilis, al igual que una disminución ($p<0.05$) de Ruminococcus bromii y Faecalibacterium prausnitzii.

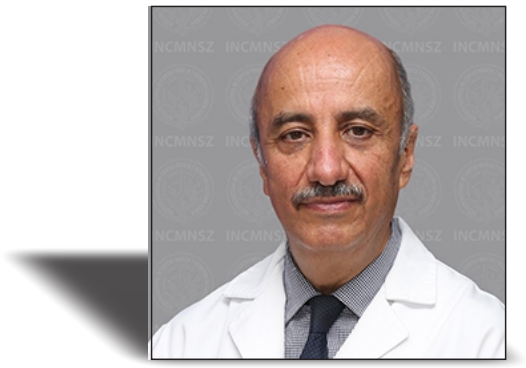
La PCR mostró un aumento significativo ($p=0.03$) en el grupo de sucralosa, incrementándose de 0.066 mg/dL [0.029-0.077] a 0.075 mg/dL [0.037-0.101], sin embargo, el porcentaje de cambio entre grupos para esta variable no fue estadísticamente significativo ($p=0.11$). Se observó un incremento estadísticamente significativo en las concentraciones de LPS en el grupo asignado a sucralosa al finalizar la intervención.

Conclusiones

El consumo de sucralosa genera una disminución significativa de la sensibilidad a la insulina que está asociada a los cambios en la composición de la microbiota intestinal y la endotoxemia metabólica en individuos sanos.

La proteína dietaria y la microbiota intestinal

Dr. Armando R Tovar Palacio.
Depto. Fisiología de la Nutrición, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



A través de la dieta se obtienen los diferentes nutrimentos para el organismo, siendo uno de ellos las proteínas. Estas son degradadas en el tracto intestinal, y los aminoácidos que las forman son absorbidos en el intestino, siendo el primer destino metabólico el hígado, y de ahí se distribuyen a todos los tejidos. Estos aminoácidos son utilizados preferencialmente para la síntesis de todas las proteínas que forman a un organismo. Adicionalmente, algunos de los aminoácidos son utilizados para la biosíntesis de diversos compuestos nitrogenados, como por ejemplo neurotransmisores, bases nitrogenadas y aminoácidos indispensables, entre otros. Cuando se consume un exceso de proteína, los aminoácidos son oxidados principalmente en el hígado, proceso que requiere vías catabólicas específicas para cada uno de ellos, en las cuales participan las denominadas enzimas degradadoras de aminoácidos. Actualmente, se sabe que la expresión de los genes de estas enzimas es regulada por factores de transcripción, como CREBP y HNF4/ALFA. La expresión de estas enzimas degradadoras se estimula por medio de hormonas, particularmente por el glucagón.

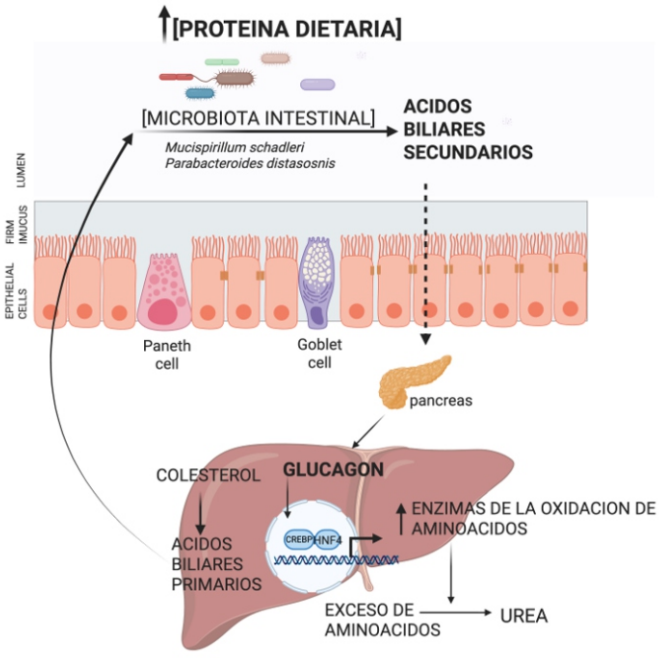
Se ha reportado, en modelos de animales de experimentación, que cuando estos consumen una dieta por encima de su requerimiento, tanto la expresión del ARNm como la abundancia de las enzimas degradadoras de aminoácidos se incrementa significativamente. Interesantemente, también se ha demostrado que cuando se consume una dieta alta en proteína, tanto en modelos animales como en humanos, se genera un aumento proporcional en los niveles circulantes de glucagón, lo cual permite inducir la expresión de los genes de las enzimas degradadoras de aminoácidos.

En años recientes, se ha estudiado si existe algún otro mecanismo que pudiera estar involucrado en el metabolismo y utilización de los aminoácidos por el organismo. Uno de los factores que ha sido estudiado es la microbiota intestinal. Estudios iniciales han demostrado que el consumo de dos tipos de proteína —una de origen animal como la caseína y otra de origen vegetal como la soya— genera cambios en el metabolismo. Estudios en ratas alimentadas con dietas altas en grasa, en donde se les proporcionó como fuente de proteína caseína o soya, observaron que en las primeras semanas de tratamiento los animales ganaron peso de manera semejante, indicando que ambas proteínas proporcionan los suficientes aminoácidos indispensables para su crecimiento. Sin embargo, después de 6 meses de tratamiento con estas dietas, los animales que consumían dieta alta en grasa con caseína ganaron significativamente más peso que aquellos que consumieron una dieta alta en grasa pero con proteína de soya. Posteriormente, se demostró que esta ganancia en peso se debía a que, con la dieta alta en grasa y caseína, se presentaba una mayor acumulación de grasa corporal que en aquellos con proteína de soya. Histológicamente, se observaba que el tamaño de los adipocitos de los animales alimentados con caseína y dieta alta en grasa era mucho mayor que en los alimentados con dieta alta en grasa y proteína de soya. Adicionalmente, se observó que el consumo de dieta alta en grasa con caseína inducía selectivamente la expresión de algunos genes, lo cual no ocurría con la dieta alta en grasa y proteína de soya. Estas alteraciones generaron una mayor resistencia a la insulina cuando se consumía la dieta alta en grasa con caseína por varios meses. Interesantemente, cuando se evaluó la microbiota intestinal en estos modelos preclínicos experimentales, se observó que el consumo de la dieta alta en grasa con caseína mostraba una disminución en la alfa diversidad de la microbiota intestinal, comparado con aquellos que consumían la dieta alta en grasa con proteína de soya. Además, se mostró, por el análisis de beta diversidad, que las microbiotas entre los dos grupos presentaban una alta disimilitud. El análisis taxonómico mostró cambios significativos entre ambos

grupos, tanto a nivel de phylum, géneros y especies, evidenciando que el tipo de proteína por sí solo era capaz de modular la microbiota intestinal. Para conocer si la modulación de la microbiota intestinal por el tipo de proteína dietaria tiene un impacto metabólico, se estudió si la utilización de antibióticos que disminuyeran la abundancia de la microbiota intestinal generaba un comportamiento diferente en la modulación observada entre la caseína y la soya. Los resultados mostraron que, cuando se trataron a los animales con antibióticos, los efectos benéficos de la proteína de soya se perdieron. Estos animales ganaron más peso, acumularon más grasa, disminuyeron su gasto energético, desarrollaron intolerancia a la glucosa y redujeron su capacidad termogénica, indicando claramente que la modulación de la microbiota intestinal por el tipo de proteína consumida juega un papel importante en el metabolismo del huésped.

Una siguiente pregunta que se ha planteado fue la de conocer si la cantidad de proteína en la dieta genera un cambio en la microbiota intestinal y cuáles podrían ser sus posibles repercusiones. Los resultados han demostrado que el consumo de una dieta alta en proteína modifica la microbiota intestinal, disminuyendo su alfa diversidad y alterando significativamente la beta diversidad, en comparación con animales alimentados con dietas adecuadas o bajas en proteína. El análisis taxonómico ha mostrado que el consumo de una dieta alta en proteína modifica la composición microbiana a nivel de phylum, género y especies. En particular, se ha observado un incremento de Parabacteroides distasonis con el consumo de una dieta alta en proteína. El análisis de PICRUSt, el cual predice las vías metabólicas potencialmente modificadas en la microbiota intestinal, sugirió que una de las vías reguladas al alza es la de la biosíntesis de ácidos biliares secundarios. Estudios posteriores revelaron que el consumo de una dieta alta en proteína generó un incremento significativo en las concentraciones de estos ácidos biliares tanto en heces como en suero. Se ha demostrado que una inyección de ácidos biliares secundarios en animales de experimentación genera un incremento en la secreción de glucagón por el páncreas. Para estudiar el mecanismo por el cual estos ácidos biliares secundarios pueden inducir este aumento de glucagón, se estudió en islotes pancreáticos aislados el efecto de dichos ácidos. Se demostró que los ácidos biliares secundarios se unen al receptor TGR5 en las células alfa del páncreas, lo que genera una inducción de la expresión de la enzima proconvertasa 2, la cual se encarga de romper el proglucagón en glucagón.

Cuando se administraron antibioticos con el fin de modificar la microbiota, se observo que a pesar de consumir una dieta alta en proteína no se presentaba un cambio en la alfa diversidad con respecto a los animales alimentados con dietas con un contenido adecuado o bajo en proteína, ni tampoco en la beta diversidad. No se incremento la síntesis de ácidos biliares secundarios, y el aumento de los niveles circulantes de glucagon con la dieta alta en proteína fueron significativamente menores en presencia de los antibioticos. En consecuencia se presento una menor inducción en la expresión de las enzimas degradadoras de aminoácidos y como consecuencia una menor elevación en los niveles de urea, indicando que la microbiota intestinal es un factor de gran impacto en el catabolismo de aminoácidos.

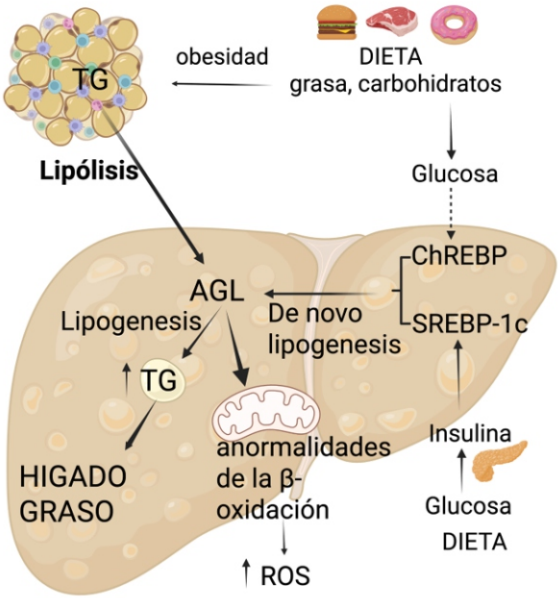


En humanos alimentados con una dieta alta en protéina, se observaron cambios similares a los observados en el modelo preclinico, en donde la microbiota intestinal, en particular Bacteroides distasonis juega un papel importante en el catabolismo de aminoácidos.

La esteatosis hepática puede ser generada en parte por el eje intestino Microbiota-hígado a través de 2-Oleoil Glicerol y revertida por una combinación de alimentos funcionales.

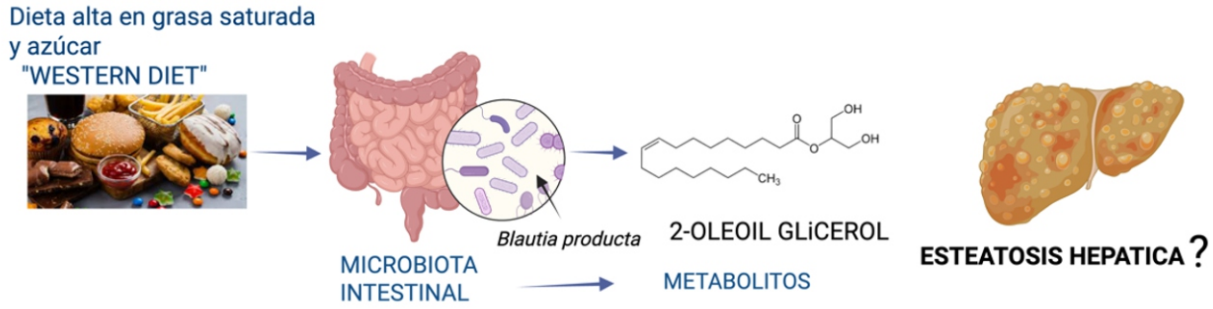
Dra Nimbe Torres y Torres
Depto. de Fisiología de la Nutrición, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD, por sus siglas en inglés) se refiere a la enfermedad del hígado graso relacionada con la desregulación metabólica sistémica y con alteraciones adversas en el metabolismo de la glucosa, los ácidos grasos y las lipoproteínas, con o sin inflamación. En MASLD, los triglicéridos (TG) se acumulan en el hígado debido a un desequilibrio entre el almacenamiento de lípidos y la oxidación de lípidos. La MASLD se debe a: (a) la captación hepática de ácidos grasos derivados de ácidos grasos libres (FFA) en plasma liberados por la hidrólisis de TG en el tejido adiposo [2], (b) la síntesis **de novo** de ácidos grasos hepáticos regulada independientemente por la insulina y la glucosa a través de la activación de SREBP-1c y ChREBP, respectivamente, y (c) el transporte de ácidos grasos a las mitocondrias para su oxidación, regulado por la carnitina palmitoil transferasa (CPT1), la translocasa de carnitina y la CPT2.



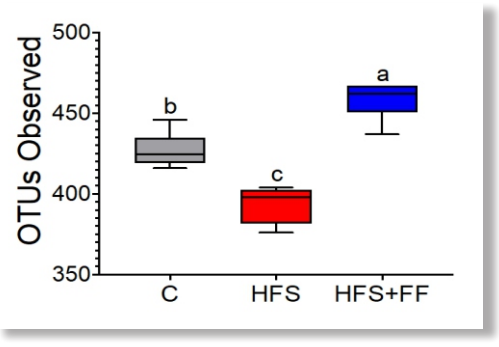
La pérdida de la función mitocondrial está implicada en enfermedades metabólicas como la diabetes y la obesidad, y el desarrollo de nuevas terapias dirigidas a mejorar la función mitocondrial se ha convertido en un objetivo prioritario. Otro factor importante a considerar es el papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la esteatosis hepática. El hígado representa el primer punto de contacto para las bacterias y los componentes microbianos a través de la bilis y la circulación enterohepática. Existe evidencia de que la microbiota intestinal participa en la regulación del metabolismo lipídico, incluyendo el colesterol y los triglicéridos. Se ha sugerido que la microbiota intestinal puede regular el metabolismo lipídico hepático mediante la generación de metabolitos, incluidos los ácidos grasos de cadena corta o los ácidos biliares. Sin embargo, la evidencia de que un metabolito específico regule la lipogénesis hepática o la oxidación de ácidos grasos, generando cambios en la acumulación de lípidos hepáticos como se observa en MASLD, sigue siendo limitada. Dado que la MASLD se ha convertido en una enfermedad importante en la sociedad occidental, es relevante determinar cómo el eje microbiota intestinal–hígado puede desencadenar la acumulación de lípidos en el hígado. Así, metabolitos potenciales implicados en la esteatosis hepática podrían ser modificados mediante el consumo de alimentos funcionales ricos en compuestos bioactivos como proteína de soya, aceite de chía, curcumina y nopal, que se sabe que modifican la taxonomía de la microbiota intestinal y con ello podrían reducir la acumulación de lípidos hepáticos. Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo fue estudiar el efecto del consumo de una dieta alta en grasa–sacarosa (HFS) sobre la taxonomía de la microbiota intestinal, en particular buscando especies que pudieran asociarse con la presencia de esteatosis hepática, y determinar si la producción de un metabolito específico podría ser un vínculo entre la microbiota intestinal y el hígado graso mediante la modificación en

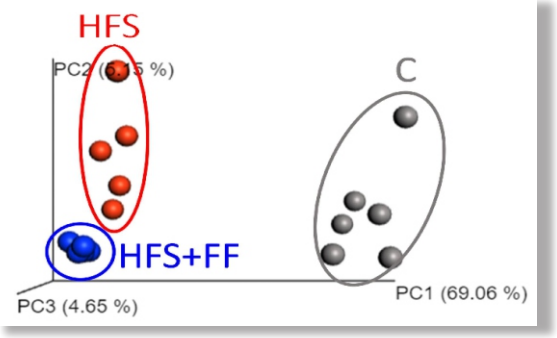
la abundancia de enzimas involucradas en la lipogénesis y la oxidación de ácidos grasos, así como en la función mitocondrial. Además, establecer si el consumo de una combinación de alimentos funcionales ricos en compuestos bioactivos podría revertir los cambios en la microbiota intestinal, lo que podría prevenir el mecanismo de activación que conduce al desarrollo de la esteatosis hepática.

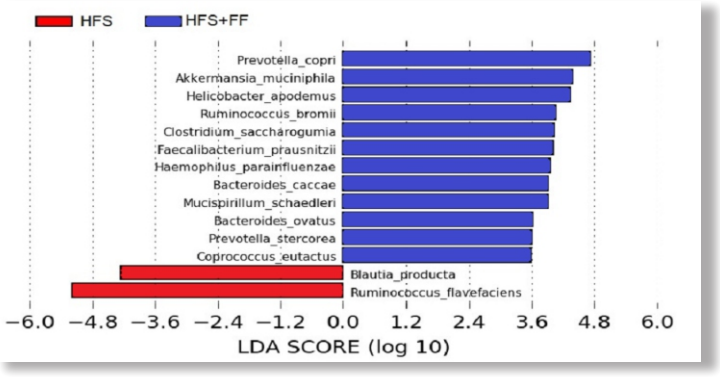


Para lo cual se llevaron a cabo estudios en animales para conocer si la dieta alta en grasa y azúcar es responsable de esteatosis hepática, hepatocitos para conocer si el 2-oleoil glicerol es el responsable de aumentar la lipogenesis en el hígado y en humanos para conocer si metabolitos producidos por la microbiota intestinal como el 2-oleoil glicerol puede ser utilizado como un biomarcador para la detección de esteatosis hepática y si en parte es el responsable de la formación de esteatosis hepática.

Interesantemente encontramos que el consumo de una dieta alta en grasa saturada y azúcar es capaz de disminuir la alpha diversidad y que la adición de alimentos funcionales aumenta significativamente la diversidad bacteriana y que la microbiota intestinal del grupo control es muy diferente del grupo alimentado con grasa y azúcar o del grupo alimentado con alimentos funcionales. El análisis descriminativo lineal indicó que las bacterias que mas aumentan después del consumo de una dieta alta en grasa y azúcar fueron Blautia producta y Ruminicoccus flavefaciens, bacterias involucradas en la inflamación hepática, mientras que la microbiota del grupo que consumió la dieta alta en grasa saturada con la combinación de alimentos funcionales modifico significativamente la microbiota intestinal aumentando bacterias benéficas para la salud como Akkermansia muciniphila, Ruminicoccus bromii, Faecalibacterium prausnitzii y Muscispirillum schaedleri.

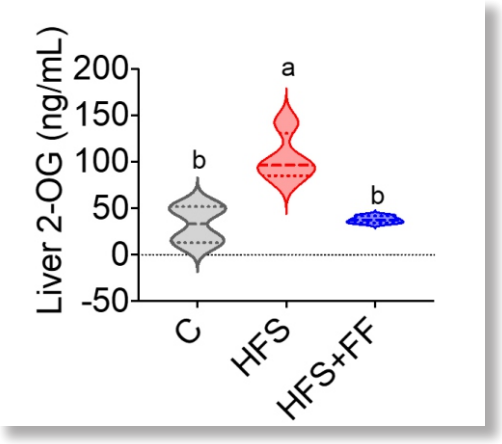


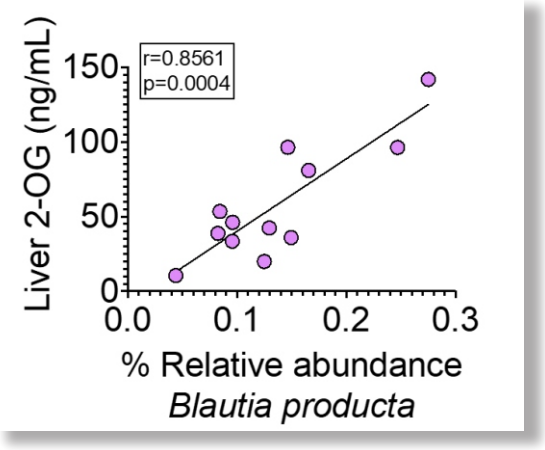




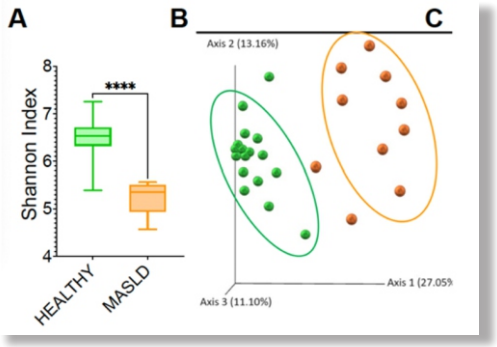
Uno de los hallazgos interesantes fue que *Blautia producta* produce un metabolito llamado 2-oleolil glicerol (2-OG) que puede ser el responsable de aumentar la lipogenesis en el hígado para lo cual se incubaron hepatocitos con 2-OG y se encontró que el 2-OG significativamente aumenta la lipogenesis y disminuye la oxidación de ácidos grasos

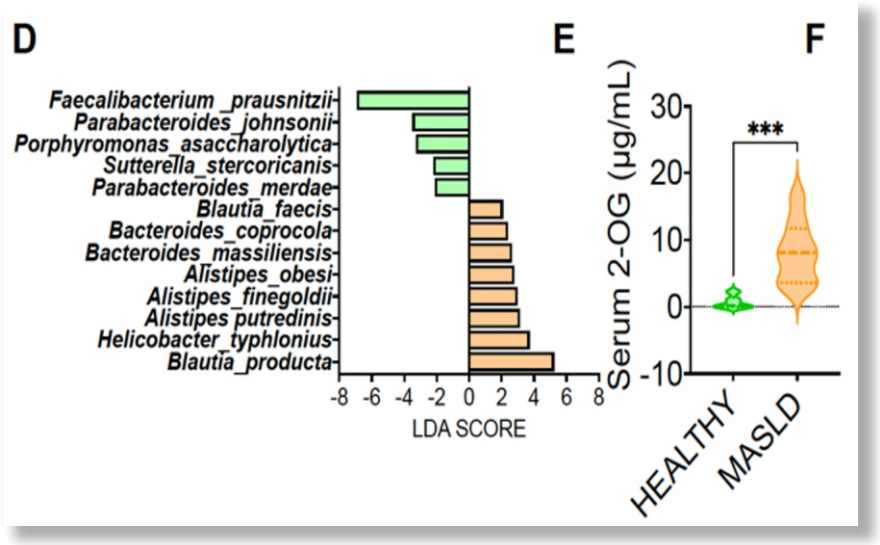
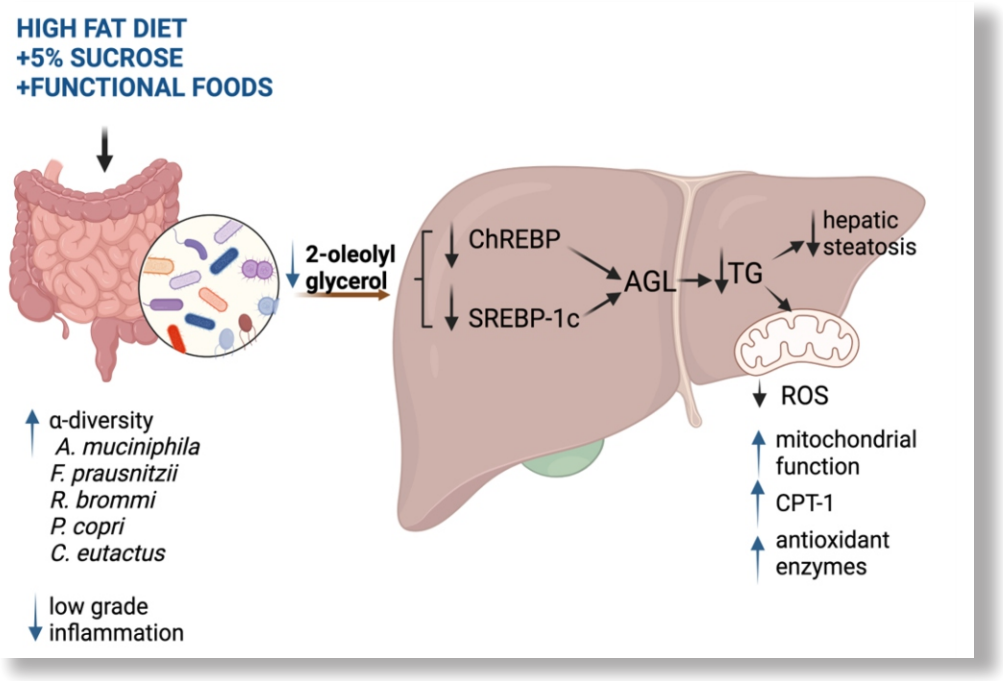
Una de las preguntas a responder era como se encontraba el 2-OG en el hígado. Como se puede ver en la siguiente figura, el 2-OG esta significativamente mas alto en el grupo alimentado con la grasa saturada y azúcar y disminuye significativamente en el grupo que consumió los alimentos funcionales. Además, hubo una relación significativa entre el 2-OG en el hígado y la abundancia de *Blautia producta.*





La siguiente pregunta fue como se encuentra la microbiota intestinal en los sujetos con esteatosis hepática y si el 2-OG puede servir como un biomarcador de la presencia de esteatosis hepática. Como se puede observar en la siguiente figura, la microbiota intestinal de los sujetos con esteatosis hepática tiene menor diversidad bacteriana y la microbiota es significativamente diferente que la de los individuos sanos. Cuando se midió el 2-OG en suero, se pudo observar que los sujetos con esteatosis hepática tienen significativamente mas altas las concentraciones de 2-OG que los sujetos normales y también la bacteria predominante fue *Blautia producta.*





En conclusión, el consumo de una dieta alta en grasa y azúcar ocasiona esteatosis hepática, disminución de la alfa diversidad bacteriana, aumento de *Blautia producta* y de la formación de 2OG que puede servir como un biomarcador de esteatosis hepática y una dieta con alimentos funcionales con proteína de origen vegetal, ácido linolenico, antioxidantes y fibra puede disminuir la esteatosis hepática y aumentar la abundancia de bacterias benéficas y desaparecer *Blautia producta* y 2-OG.