



**Universitat**  
de les Illes Balears

## **TRABAJO DE FIN DE MÁSTER**

# **PROSPECCIÓN DEL IMPACTO DE UNA INTERVENCIÓN NUTRICIONAL SELECCIONADA SOBRE LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL. LOS CAROTENOIDES Y SU EFECTO EN OBESIDAD**

**Laura Pons Salom**

**Máster Universitario Nutrigenómica y Nutrición Personalizada**

**Itinerario 2A: Investigación en Nutrigenómica y Nutrición Personalizada**

**Centro de Estudios de Postgrado**

**Año Académico 2019-20**

# **PROSPECCIÓN DEL IMPACTO DE UNA INTERVENCIÓN NUTRICIONAL SELECCIONADA SOBRE LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL. LOS CAROTENOIDES Y SU EFECTO EN OBESIDAD**

**Laura Pons Salom**

**Trabajo de Fin de Máster**

**Centro de Estudios de Postgrado**

**Universidad de las Illes Balears**

**Año Académico 2019-20**

Palabras clave del trabajo: carotenoides, biodisponibilidad, microbiota intestinal, obesidad, tejido adiposo, glucemia.

*Nombre Tutor/Tutora del Trabajo: Joan Ribot Riutort*

*Nombre Tutor/Tutora: María Luisa Bonet Piña*

## **Resumen**

Los carotenoides son fitoquímicos ampliamente distribuidos en alimentos derivados de los vegetales a los cuales se les atribuyen efectos beneficiosos en diversas patologías no transmisibles como la obesidad. Mayoritariamente, se ha asumido que su metabolización y absorción ocurre en el intestino delgado, pero es sabido que una fracción de los carotenoides ingeridos mediante la dieta llega al colon inalterada. En este punto, se sugiere que la microbiota residente en el intestino grueso es capaz de metabolizar estos compuestos, susceptibles de fermentación bacteriana, dando lugar a productos beneficiosos para el organismo hospedador. Asimismo, la composición de la microbiota intestinal podría verse alterada por la presencia de estos carotenoides teniendo una potencial influencia en el metabolismo energético y lipídico. En el presente trabajo se plantea que la relación entre los carotenoides y sus efectos en la obesidad podría estar en parte mediada por las influencias en la composición de la microbiota intestinal y su consecuente repercusión metabólica. Se lleva a cabo una documentación bibliográfica para sustentar los antecedentes comentados y la idea de que los carotenoides, como la fucoxantina, el  $\beta$ -caroteno y otros, pueden ser componentes de elección en intervenciones nutricionales basadas en la modulación de la microbiota intestinal para el control de la obesidad.

## **Abstract**

Carotenoids are widely distributed phytochemicals present in plant-derived foods related with beneficial effects in various non-communicable diseases such as obesity. For the most part, it has been assumed that its metabolization and absorption occurs in the small intestine, but it is known that a fraction of dietary carotenoids is able to reach the colon. At this point, it is suggested that the microbiota resident in the large could metabolize these compounds that are susceptible to bacterial fermentation, giving rise to beneficial products for the organism. At the same time, the composition of the gut microbiota could be altered by the presence of these carotenoids having a potential influence on energy and lipid metabolism. For this reason, it is proposed that the relationship between carotenoids and their effects on obesity could be partly mediated by influences on the composition of the intestinal microbiota and its corresponding metabolic repercussion. Therefore, in this report a bibliographic documentation is carried out to support the aforementioned background and the suitability of carotenoids, such as fucoxanthin,  $\beta$ -carotene and others, as components of choice in nutritional interventions for the modulation of the intestinal microbiota in obesity.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. Introducción .....	6
2. Objetivos .....	10
3. Metodología utilizada.....	11
4. Estado actual de los conocimientos generales.....	13
4.1. Implicación de la microbiota en el desarrollo de la obesidad.....	13
4.2. Relación entre los componentes de la dieta y la microbiota.....	16
4.3. Absorción y biodisponibilidad de los carotenoides .....	17
4.4. Implicación del colon en el metabolismo de los carotenoides.....	18
5. Estudios de la modulación de la microbiota mediante carotenoides en obesidad...	21
5.1. Intervenciones nutricionales con fucoxantina.....	28
5.2. Intervenciones nutricionales con $\beta$ -caroteno .....	32
5.3. Intervenciones con otros carotenoides .....	34
6. Conclusión.....	37
7. Bibliografía.....	39

## 1. Introducción

Los carotenoides son pigmentos isoprenoides sintetizados por organismos fotosintéticos (plantas, bacterias fotosintéticas y algas) y algunos animales, hongos y bacterias no fotosintéticas, los cuales poseen un esqueleto básico formado por cadenas de polieno <sup>1</sup>. Esta estructura, la cual contiene un número variable de dobles enlaces conjugados, confiere a este grupo de compuestos bioactivos la capacidad de absorber luz en el espectro visible dando lugar a su coloración característica, que va desde el color amarillo hasta el rojo <sup>1</sup>. De este modo, son responsables de la coloración de un gran número de frutas y verduras comúnmente presentes en una dieta habitual (zanahorias, tomates, calabazas, pimientos, entre otros) y, adicionalmente, a pesar de que las clorofilas les confieran su color característico, también se encuentran en verduras de hoja verde <sup>1</sup>.

Los carotenoides incorporados mediante la dieta tienen actividades biológicas relacionadas con la salud del huésped, ya sea como moléculas intactas o a partir de modificaciones a raíz de su metabolización <sup>1</sup>. Se les atribuyen a componentes de este grupo de fitoquímicos propiedades relacionadas con un menor riesgo de padecer enfermedades crónicas como degeneración macular asociada a la edad, determinados tipos de cáncer, diabetes tipo 2 y obesidad así como una mejora en las funciones del sistema inmune, entre otras <sup>1</sup>. En todo caso, el efecto más estudiado de los carotenoides en mamíferos es su función como precursores naturales de retinoides vitamina A: retinol, retinaldehído y ácido retinoico. Los principales carotenoides pro-vitamina A son,  $\beta$ -caroteno,  $\alpha$ -caroteno y  $\beta$ -criptoxantina <sup>2</sup>.

Recientemente, a pesar de que las evidencias en humanos sean todavía escasas, existe un conocimiento emergente que relaciona las funciones de los carotenoides y de sus productos derivados con el control de la biología del tejido adiposo, el metabolismo lipídico y la acumulación de grasa corporal <sup>2</sup>. Por tanto, son compuestos que podrían tener potenciales implicaciones en la etiología y el desarrollo de la obesidad y alteraciones metabólicas relacionadas con ella, como la resistencia a la insulina, la diabetes y enfermedades cardiovasculares <sup>2</sup>. Las actividades de antiadiposidad, tanto de carotenoides precursores de vitamina A como no precursores, han sido descritas en estudios de suplementación en líneas celulares y modelos animales <sup>3</sup>. En términos generales, el tejido adiposo es una diana importante en la acción de antiadiposidad de los carotenoides y derivados, que pueden afectar a diversos aspectos clave de la biología del tejido adiposo marrón y el tejido adiposo blanco, incluyendo la proliferación de preadipocitos y la

adipogénesis, el recambio lipídico, las capacidades metabólicas del metabolismo oxidativo y la termogénesis, la función secretora y rutas de estrés oxidativo e inflamatorias<sup>3</sup>. Asimismo, una gran parte del impacto de estos compuestos en la obesidad podría deberse a su influencia sobre la actividad de sensores de estrés y energéticos intracelulares (sirtuina desacetilasa 1 (SIRT1), proteína quinasa activada por AMP (AMPK), proteína quinasa activada por mitógeno p38 (p38 MAPK)), factores de transcripción (receptores de ácido retinoico (RARs), receptores de retinoide X (RXRs), receptores nucleares activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs)) y rutas de señalización que incluyen al factor nuclear K $\beta$  (NF-Kb) y *nuclear factor erythroid 2-related factor 2* (NRF2) en los adipocitos y otros tipos celulares presentes en los depósitos de grasa<sup>3</sup>. Adicionalmente, existe prueba experimental que sugiere que los efectos de los carotenoides y sus compuestos derivados en el tejido adiposo se refuerzan a partir de efectos sistémicos en otros tejidos que influyen el metabolismo lipídico, como son el hígado, el músculo esquelético y determinadas regiones del cerebro<sup>3</sup>.

Asimismo, la microbiota intestinal, y los productos de su fermentación a partir de alimentos prebióticos ingeridos, se han relacionado con la obesidad y alteraciones metabólicas asociadas<sup>4</sup>. Existe una relación entre el ecosistema bacteriano intestinal y la homeostasis del huésped, y, una disrupción en esta relación o disbiosis, como una disminución en la microbiota que se encarga de proteger al epitelio intestinal de posibles daños o un desequilibrio a favor de bacterias patogénicas, puede implicar mayor susceptibilidad a alteraciones metabólicas asociadas a cambios en el ecosistema intestinal<sup>4</sup>. De manera paralela, la microbiota intestinal influencia la actividad biológica de los componentes de la dieta, como en el caso de algunos fitoquímicos, los cuales contienen prebióticos que selectivamente estimulan determinadas agrupaciones bacterianas con potenciales implicaciones en el metabolismo general del hospedador<sup>4</sup>.

A partir del conocimiento que la ingesta de carotenoides tiene impacto en la composición de la microbiota<sup>5</sup>, y, teniendo en consideración que la modulación específica, así como los mecanismos de la microbiota intestinal mediados por los carotenoides de la dieta aún no han sido extensamente estudiados, en el presente trabajo se propone llevar a cabo una documentación teórica sobre el tema, analizando los efectos de la administración de carotenoides sobre cambios en la composición de la microbiota intestinal y su repercusión en componentes de la obesidad y, por tanto, el manejo de esta condición.

Para ello, en el presente trabajo finalmente se analizan artículos originales de investigación en los que se relaciona la modulación de componentes de la obesidad (parámetros de glucemia, porcentajes de adiposidad, etc.) con los cambios la modulación de la microbiota intestinal a partir de la suplementación con carotenoides. Se han seleccionado dos carotenoides en concreto para llevar a cabo la documentación sobre el impacto de los carotenoides sobre la modulación de la microbiota y sus efectos en la obesidad; la fucoxantina, un carotenoide de emergente incorporación en la dieta que se encuentra en algas y microalgas marinas y ha sido recientemente relacionado con efectos beneficiosos en la obesidad, así como en la modulación de la microbiota <sup>6</sup> y, el  $\beta$ -caroteno, el principal carotenoide pro-vitamina A en mamíferos, vitamina asociada extensamente con la regulación del metabolismo lipídico <sup>7</sup>.

La **fucoxantina** es una xantofila que por su estructura posee propiedades antioxidantes, y ha sido recientemente relacionada con propiedades antiobesogénicas asociándose su suplementación a reducciones en la concentración plasmática y hepática de triglicéridos en ratones <sup>6</sup>. Asimismo, la administración de fucoxantina aumentó el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y disminuyó el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL), así como logró inducir la expresión de la proteína de unión al elemento regulador de esterol (SREBP) en hepatocitos y reducir la captación de colesterol en el hígado, regulando negativamente el receptor LDL y el Receptor *Scavenger* clase B miembro 1 (SR-B1) <sup>6</sup>, también en el hígado. Asimismo, la suplementación de este carotenoide también produjo una menor expresión de la ácido graso sintasa (FAS) y una mayor expresión de la proteína desacopladora-1 (UCP-1), en el tejido adiposo blanco <sup>6</sup>. Adicionalmente, recae especial interés sobre la fucoxantina ya que recientemente se la ha implicado en la modulación de la composición de la microbiota y en la modulación de la síntesis de productos de la microbiota (ácidos grasos de cadena corta (AGCC)) <sup>5</sup>, proponiéndose como un carotenoide de elección interesante para el estudio del impacto de la administración de carotenoides en la microbiota y su modulación de componentes de la obesidad.

Por su parte, el  **$\beta$ -caroteno**, es una fuente importante de vitamina A y es considerado también un carotenoide con propiedades antioxidantes ligadas a beneficios para la salud <sup>7</sup>. La vitamina A es un nutriente crucial involucrado en la regulación del metabolismo lipídico, especialmente relevante en el tejido adiposo, ya que controla la diferenciación de los adipocitos, su proliferación y, por tanto, el metabolismo de las reservas grasas <sup>7</sup>.



Además de lo anterior, se ha relacionado al  $\beta$ -caroteno y la vitamina A con efectos beneficiosos en la obesidad por promover la oxidación de ácidos grasos en adipocitos así como en otros tejidos <sup>7</sup>. A pesar de que no existan evidencias directas que relacionen la suplementación de  $\beta$ -caroteno con modificaciones en la microbiota intestinal, debido a su extendida incorporación en la dieta y sus efectos beneficiosos en la salud general, se considera que la inclusión de este carotenoide en la prospección teórica del impacto de su ingesta en la microbiota intestinal asociada a efectos antiobesogénicos puede ser relevante para el desarrollo del estudio.

## 2. Objetivos

El objetivo central del presente Trabajo de Fin de Máster ha sido llevar a cabo una búsqueda bibliográfica que permita establecer las bases teóricas para futuras investigaciones sobre la relación entre la modulación de la composición de la microbiota intestinal a partir de la administración de carotenoides (fucoxantina y  $\beta$ -caroteno) y la obesidad inducida mediante la dieta. De este modo, se ha llevado a cabo la documentación necesaria para sustentar los antecedentes comentados en el apartado anterior, ampliando el conocimiento sobre los efectos de la administración de carotenoides en la composición de la microbiota intestinal y su repercusión en componentes de la obesidad. Mediante la elaboración de los distintos apartados de la memoria se pretende justificar y documentar la idoneidad de los carotenoides como compuestos de elección en la reversión de la obesidad por su potencial implicación en la modulación de la microbiota. Asimismo, la presente documentación bibliográfica podría proponerse como un cuerpo científico idóneo como resumen de los antecedentes necesarios los cuales aportarían plausibilidad contextual a futuras investigaciones en este campo.

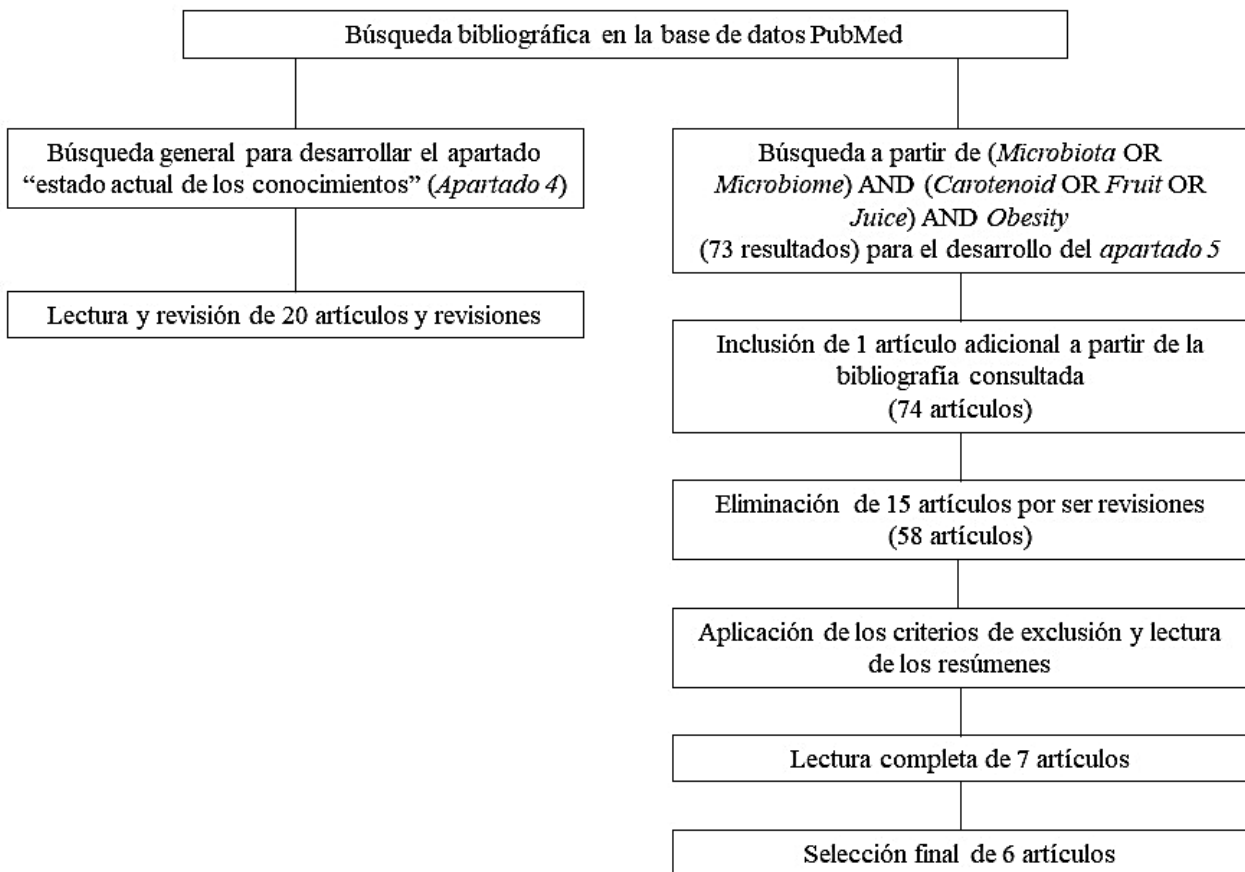
Adicionalmente, habiendo adquirido las habilidades necesarias para la constante actualización en los avances de la Nutrigenómica y la Nutrición Personalizada se pretende demostrar la capacidad de llevar a cabo un trabajo de búsqueda bibliográfica y de síntesis de los resultados de la misma, de manera autónoma, siendo capaz de integrar los conocimientos y desarrollar las ideas obtenidas a partir de las evidencias científicas consultadas en la construcción de una memoria, aplicando el criterio científico aprendido a lo largo del curso.

### 3. Metodología utilizada

El proceso para la selección de los estudios que permitan responder a los objetivos del presente trabajo se ha realizado en dos búsquedas bibliográficas independientes. En primer lugar, se ha llevado a cabo una búsqueda general en la base de datos *PubMed* para ampliar los conocimientos sobre el tema y desarrollar el “estado actual de los conocimientos generales” (*Apartado 4*) procediendo a la revisión de 20 artículos y revisiones seleccionados para la elaboración del apartado. En segundo lugar, se ha llevado a cabo la búsqueda para la selección de los estudios específicos de intervención que constituyen el cuerpo principal del trabajo (*Apartado 5*), realizada en distintas etapas, las cuales se detallan en el gráfico de flujo de la *Figura 1*.

En la primera etapa, se consultó la base de datos *PubMed* utilizando la estructura de búsqueda (*Microbiota OR Microbiome*) AND (*carotenoid OR Fruit OR Juice*) AND *Obesity*, obteniendo 73 resultados. Además, se seleccionó 1 artículo que no había aparecido en la búsqueda realizada, el cual se obtuvo a partir de la bibliografía presente en los artículos consultados. De los 74 artículos seleccionados, antes de proceder a la lectura del resumen (o *abstract*), se eliminaron 15 artículos por no ser estudios de intervención, si no revisiones. Por lo tanto, en total se procedió a la lectura del resumen de 58 artículos originales de investigación, sobre los que se aplicaron los siguientes criterios de exclusión: artículos sin carotenoides como compuestos seleccionados para la intervención, que no estuviesen relacionados con la obesidad, o que no estudiaran los cambios en la microbiota intestinal.

Tras realizar la lectura de los resúmenes y aplicando los criterios de exclusión mencionados, se procedió a la lectura completa de 7 artículos, de los cuales, finalmente 6 fueron seleccionados para el desarrollo del apartado final del trabajo (*Apartado 5*). Eliminando un artículo en el que se administró una fuente de carotenoides mediante un zumo fermentado con microorganismos seleccionados, considerándose como un factor que podría interferir en los resultados y ser un factor de confusión en la presente memoria. Los artículos seleccionados servirán como antecedentes directos principales para la elaboración de conclusiones, encontrándose resumidos en la *Tabla 1* incluida en el correspondiente apartado (*Apartado 5*).



**Figura 1.** Gráfico de flujo de la búsqueda bibliográfica para el desarrollo del trabajo

## **4. Estado actual de los conocimientos generales**

### **4.1. Implicación de la microbiota en el desarrollo de la obesidad**

La microbiota intestinal constituye un ecosistema formado por millones de bacterias que aparece en el momento del parto, se establece en la infancia y prevalece hasta la muerte del individuo <sup>8</sup>. La microbiota intestinal se encuentra mayoritariamente en el colon y tiene un papel importante en numerosas rutas metabólicas basadas en una relación simbiótica entre el hospedador y los microorganismos que habitan en su intestino <sup>8</sup>. El microbioma y su composición pueden afectar el metabolismo de los nutrientes, así como numerosos estudios recientes sugieren que la microbiota intestinal es un factor contribuyente a la progresión de la obesidad y sus comorbilidades <sup>8</sup>. La microbiota influye en el metabolismo del huésped modulando componentes como la inflamación de bajo grado, la integridad del epitelio intestinal y el balance energético, ya que los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) obtenidos a partir de la fermentación bacteriana de polisacáridos no digeribles pueden servir como sustratos energéticos y moduladores de la saciedad <sup>8</sup>. Asimismo, en diversos estudios se ha podido observar que la composición y diversidad de la microbiota intestinal difiere entre sujetos con normopeso y con obesidad <sup>8</sup>.

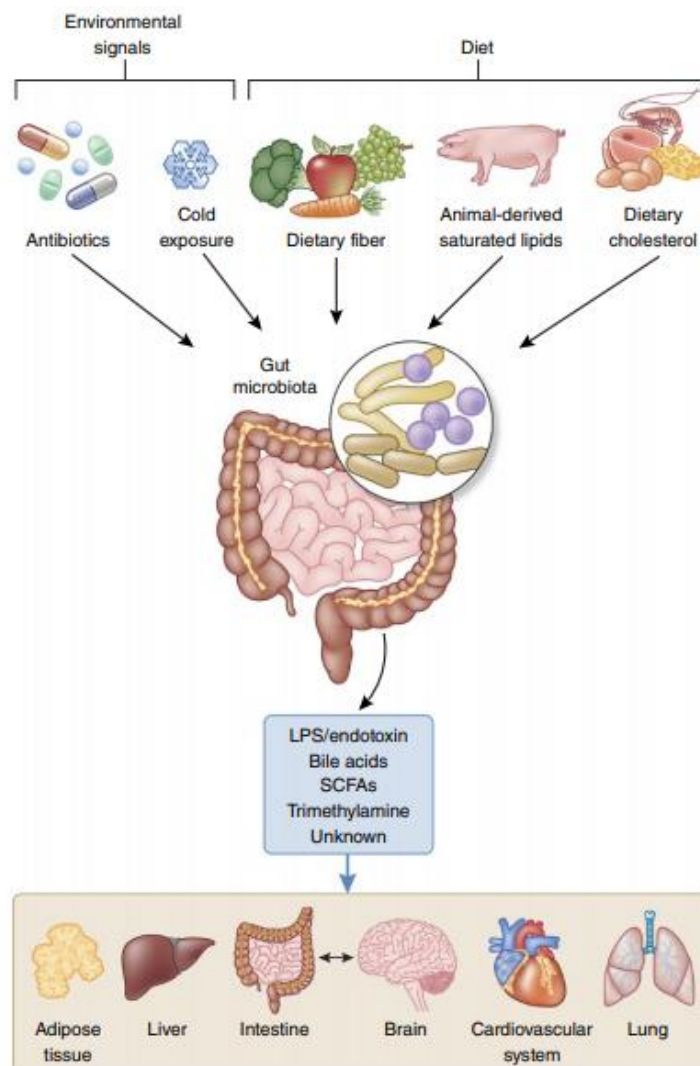
En numerosos estudios se ha podido observar que existe una disminución en la diversidad de microorganismos que constituyen la microbiota de individuos con obesidad <sup>9</sup>. De este modo, la diversidad genética y la riqueza de las bacterias intestinales se correlacionan con un mejor estatus metabólico, con la homeostasis del tejido adiposo, y con el mantenimiento de niveles óptimos de marcadores de inflamación asociados a obesidad <sup>9</sup>. En este sentido, cambios en la composición de la microbiota con una disminución en bacterias probióticas ante un aumento de las patogénicas, juntamente con una menor diversidad bacteriana, podrían contribuir al desarrollo de obesidad <sup>9</sup>. De manera que la microbiota intestinal se considera un factor ambiental en el desarrollo de la obesidad, siendo un ecosistema dinámico que depende del hospedador y a la vez, cambios en su composición pueden modular el metabolismo de este <sup>9</sup>. Numerosos estudios han investigado la relación entre la microbiota intestinal y la obesidad, pudiendo observar que, tanto en animales como humanos obesos, la abundancia del *phylum Firmicutes* es superior mientras que la del *phylum Bacteroidetes* es inferior en comparación con la microbiota de individuos en normopeso <sup>3</sup>. Es conocido que un aumento en esta ratio *Firmicutes/Bacteroidetes* está asociado a un incremento en el almacenamiento de grasa

en el tejido adiposo debido a que las bacterias *Firmicutes* se asocian con una mayor extracción de la energía proporcionada por la dieta <sup>9</sup>.

Los mecanismos que explicarían la relación de la microbiota intestinal con la obesidad parecen ser varios y aún no se comprenden en profundidad. En este sentido, los AGCC producidos por la microbiota intestinal han sido extensamente estudiados como protectores en un contexto de obesidad o síndrome metabólico <sup>10</sup>. Los polisacáridos resistentes a la digestión son metabolizados por la microbiota residente en el ciego y en el colon obteniendo como productos principales AGCC, en particular, acetato, propionato y butirato <sup>10</sup>. El acetato ha mostrado promover la oxidación de grasa, una mejor homeostasis de la glucosa y una reducción en el estatus inflamatorio, asimismo, el propionato también ha sido relacionado con un aumento en la oxidación lipídica en humanos <sup>10</sup>. Asimismo, intervenciones basadas en la administración aguda de butirato han mostrado que este AGCC se relaciona con una reducción en la ingesta y en mejoras en los perfiles de glucosa y lípidos, así como con un aumento en la sensibilidad a la insulina <sup>11</sup>. A pesar del conocimiento de efectos beneficiosos de estos productos de la fermentación microbiana, existen efectos duales en cuanto a su impacto en el estatus metabólico. Se ha observado que la concentración de AGCC en heces es superior en individuos con obesidad en comparación con los controles delgados sabiéndose que pueden afectar positivamente al balance energético, ya que, después de producirse a partir de polisacáridos no digeribles pueden absorberse y ser metabolizados o ser almacenados por el hospedador <sup>10</sup>. Por tanto, a pesar de las evidencias que relacionan a los AGCC con beneficios en el estatus metabólico relacionados con la obesidad, existe controversia en cuanto a la capacidad de influir en el balance energético ejerciendo como fuente energética en humanos.

Otro aspecto a considerar es el papel de una microbiota saludable en el mantenimiento de la integridad funcional y estructural de la mucosa intestinal. Esta mucosa tiene un papel central en la absorción de nutrientes y en el mantenimiento de la función de la barrera intestinal, teniendo un papel protector ante la translocación bacteriana <sup>9</sup>. No obstante, se ha establecido una relación causal entre un aumento en la presencia de bacterias productoras de endotoxinas y el desarrollo de la obesidad, relacionando a este tipo de bacterias con alteraciones en la integridad de la barrera intestinal, permitiendo de este modo la consecuente penetración de endotoxinas y lipopolisacáridos bacterianos (LPS) causantes de una inflamación sistémica estrechamente relacionada con la condición de

obesidad <sup>9</sup>. Asimismo, la microbiota intestinal puede condicionar la producción de toda una serie de señales (enterohormonas) que pueden modular respuestas metabólicas y neurales en diferentes órganos distantes, con consecuencias sobre la obesidad <sup>12</sup>. Según una revisión consultada, los AGCC pueden actuar directamente como moléculas hormonales mediante la señalización a partir del receptor GPR43 asociado a proteínas G, cuya activación suprime la acumulación de grasa estimulada por la insulina e incrementa el gasto energético en el hígado y el músculo <sup>12</sup>. Adicionalmente, los ácidos biliares sintetizados en el hígado a partir de colesterol son modificados por la microbiota intestinal en el intestino delgado distal y en el colon, permitiendo su función como moléculas señalizadoras relevantes al activar receptores nucleares en los enterocitos como el *farnesoid X receptor* (FXR) y receptores acoplados a proteínas G regulando el metabolismo del huésped <sup>12</sup>. De este modo, tal y como se resumen en la *Figura 2*, la microbiota se constituye como un factor intermediario entre componentes de la dieta y metabolitos de señalización que interfieren en distintos órganos y tejidos distantes <sup>12</sup>, pudiendo contribuir al buen funcionamiento corporal y a un correcto estatus metabólico relacionado con la obesidad, o viceversa.



*Figura 2. La microbiota intestinal condiciona la producción de metabolitos de señalización que afectan a distintos órganos y tejidos centrales del huésped*<sup>12</sup>.

#### **4.2. Relación entre los componentes de la dieta y la microbiota**

El microbioma es un ecosistema único para cada individuo, flexible y modulable a través de factores ambientales como enfermedades autoinmunes y crónicas, medicación, antibióticos, el nivel de estrés, juntamente con el tabaquismo y la dieta<sup>13</sup>. Entre ellos, la dieta, se considera un factor clave y determinante en la composición de la microbiota ya que tiene capacidad de modular la abundancia de especies específicas y sus funciones tanto individuales como colectivas<sup>13</sup>. Según muchos estudios, cambios agudos o a largo término en la composición en macronutrientes que constituyen un patrón dietético como la grasa, las proteínas y los carbohidratos, dan lugar a modificaciones significativas en el microbioma<sup>14</sup>. Asimismo, algunos de estos estudios se han centrado en la fermentación de algunos componentes de la dieta llevada a cabo por las bacterias residentes en el intestino y sus posibles implicaciones en el control de la obesidad y otras alteraciones metabólicas<sup>15</sup>.

Más allá de la composición general en macronutrientes, las dietas equilibradas incluyen componentes específicos que poseen efectos beneficiosos para la salud cuando son consumidos con regularidad<sup>4</sup>. Estos componentes dan pie a los llamados nutracéuticos o alimentos funcionales<sup>4</sup>. Su implicación en la mejora de la salud del individuo reside en su composición rica en sustancias bioactivas, entre otros elementos, las cuales constituyen un amplio rango de estructuras químicas y funcionalidades, entre las que se encuentran los fitoquímicos, compuestos vegetales presentes en frutas, verduras, granos y otras plantas incluidas en la alimentación, que a través de su ingesta se relacionan con una reducción en el riesgo de la mayoría de enfermedades crónicas<sup>4,16</sup>. En su paso por el tracto gastrointestinal, estos componentes son susceptibles a la metabolización por parte de la microbiota intestinal, y, simultáneamente, son capaces de modular la microbiota mediante una estimulación selectiva de la proliferación de algunas bacterias presentes en el colon, ejerciendo un efecto prebiótico<sup>17</sup>. En este contexto, las bacterias del intestino tienen capacidad de influir en la actividad biológica de los fitoquímicos y, a su vez, serán moduladas por estos compuestos<sup>17</sup>.



Un grupo de fitoquímicos susceptible a esta interacción con la microbiota residente en el intestino colónico son los **carotenoides**, ya que es sabido que una parte sustancial de los carotenoides que son ingeridos mediante la dieta no son absorbidos en el intestino delgado, si no que llegan al colon <sup>5</sup>. Su presencia en el intestino grueso se relaciona con cambios en la composición de la microbiota y, adicionalmente, también se ha podido observar que la microbiota es capaz de afectar la bioaccesibilidad de los carotenoides, aunque los mecanismos subyacentes actualmente son desconocidos <sup>5</sup>.

### **4.3. Absorción y biodisponibilidad de los carotenoides**

Existe un creciente interés en la incorporación a la dieta de fuentes alimentarias de carotenoides o alimentos ricos en estos pigmentos más allá de sus propiedades colorantes, debido a que este grupo de fitoquímicos se relaciona con diversos efectos beneficiosos relacionados con propiedades anticarcinogénicas, antiobesogénicas, antidiabéticas y neuroprotectoras <sup>18</sup>. Estos efectos se han estudiado fundamentalmente para los carotenoides que se ingieren habitualmente mediante la dieta. De los aproximadamente 700 carotenoides que existen en la naturaleza, únicamente unos 50 se consiguen incorporar en un patrón dietético habitual mediante la ingesta de alimentos como frutas y verduras <sup>3</sup>. El  $\beta$ -caroteno, el  $\alpha$ -caroteno, el licopeno, la zeaxantina y la luteína son los carotenoides más abundantes en la mayoría de alimentos así como en la circulación después de su ingesta, teniendo en cuenta que la mayoría de animales, incluyendo los humanos, no poseemos la capacidad de sintetizar carotenoides <sup>3</sup>. La incorporación dietética de carotenoides es importante por su función biológica como pro-vitamina A, específica de algunos carotenoides como el  $\beta$ -caroteno, el  $\alpha$ -caroteno y algunas xantofilas, los cuales pueden ser convertidos en nuestras células en vitamina A (retinol y otros retinoides relacionados: retinal y ácido retinoico) <sup>3</sup>. La vitamina A y los retinoides asociados son nutrientes esenciales para el correcto funcionamiento de la visión y del control de la expresión génica relativa a numerosos procesos fisiológicos y del desarrollo <sup>3</sup>. Estudios recientes relacionan la vitamina A con el control de la adiposidad corporal y el metabolismo lipídico y energético <sup>3</sup>. En este sentido, el tejido adiposo se considera una diana central en la capacidad de control de estos carotenoides y sus compuestos derivados en la obesidad, los cuales pueden afectar distintas vías del metabolismo lipídico y energético. Los carotenoides y sus compuestos derivados afectan a la proliferación de preadipocitos, la adipogénesis, el recambio hepático, las capacidades metabólicas relacionadas con la termogénesis así como rutas de estrés oxidativo e inflamación, ya que

estos compuestos influyen en la actividad de moléculas intracelulares sensores de energía, factores de transcripción y rutas de señalización en adipocitos y otros tipos celulares relevantes presentes en el tejido adiposo <sup>3</sup>.

Los beneficios de la ingesta de carotenoides se relacionan directamente con la biodisponibilidad de estos compuestos <sup>19</sup>. La biodisponibilidad se define como la fracción de un nutriente que es absorbido a partir de los componentes de la dieta y utilizado para llevar a cabo las funciones corporales pertinentes <sup>19</sup>. De manera posterior a su ingestión en forma de alimentos y al proceso de masticación, los carotenoides se liberan de la matriz alimentaria por componentes de la acción gástrica y los enzimas digestivos. En este punto, considerando que los carotenoides son compuestos apolares que no pueden disolverse en soluciones acuosas, en el estómago son incorporados en micelas mixtas para su transporte hasta el intestino delgado, donde mayoritariamente ocurre el proceso absorbivo de estas moléculas <sup>20</sup>. Algunos tipos de carotenoides pueden sufrir algunas modificaciones antes de su absorción en los enterocitos, es el caso por ejemplo del licopeno, la luteína o la zeaxantina, que pueden experimentar procesos de escisión oxidativa y, adicionalmente, si se encuentran en forma de ésteres, se hidrolizan por acción de las lipasas pancreáticas que se ubican en el lumen del intestino delgado <sup>21</sup>. Posteriormente, una fracción de los carotenoides finalmente son absorbidos mayoritariamente en los enterocitos del duodeno, en su forma no esterificada, mediante difusión pasiva o transporte facilitado a través del receptor *scavenger* clase B miembro 1 (SR-BI) y posiblemente mediante otros transportadores lipídicos como el transportador de membrana CD36 <sup>1</sup>. Asimismo, en estudios basados en determinar la biodisponibilidad de compuestos bioactivos se ha podido observar que una proporción considerable de carotenoides llega al colon ya que únicamente son absorbidos en el intestino delgado en un 5-50%, pudiendo observar que la luteína se absorbe mayoritariamente en el intestino delgado (79%) y que el  $\beta$ -caroteno y el licopeno únicamente se absorben en un 27% y 40%, respectivamente, en este segmento intestinal <sup>22</sup>.

#### **4.4. Implicación del colon en el metabolismo de los carotenoides**

Los carotenoides no absorbidos por los enterocitos acceden al intestino grueso pudiendo pasar así a ser sustratos de la fermentación mediada por la microbiota intestinal, ser absorbidos por los colonocitos o no verse alterados y excretarse mediante las heces <sup>22</sup>. Mediante un sistema *in vitro* de digestión y de fermentación colónica se determinó la proporción de carotenoides que realmente resultan accesibles en un contexto de dieta

mediterránea rica en frutas y verduras variadas. En este estudio, se pudo determinar que diversos carotenoides comúnmente incorporados a la dieta ( $\beta$ -caroteno, licopeno y luteína) fueron absorbidos parcialmente en el intestino delgado (en un 79%, 27% y 40%, respectivamente), demostrando que la digestión y absorción de los carotenoides no se completa en esta parte del intestino, estableciendo que un 10% del  $\beta$ -caroteno ingerido pudo haberse absorbido en el colon <sup>22</sup>. Asimismo, a pesar que actualmente se desconoce el mecanismo mediante el cual los carotenoides se absorben en el intestino grueso, en un estudio basado en analizar la biodisponibilidad del  $\beta$ -caroteno en células epiteliales del colon obtenidas a partir de muestras de heces de humanos los cuales siguieron una suplementación diaria rica en carotenoides se observó que existieron cantidades superiores de  $\beta$ -caroteno en este tipo celular en comparación con las muestras de heces analizadas de los sujetos control, reafirmando los carotenoides pueden ser absorbidos en los colonocitos <sup>19</sup>.

Asimismo, en un estudio de digestión y fermentación colónica *in vitro* se observó que entre un 2-11% de los carotenoides estudiados ( $\beta$ -caroteno y luteína) contenidos en 3 fuentes de vegetales diferentes, fueron fermentados por la microbiota intestinal obtenida a partir de muestras cecales de ratas seleccionadas para el ensayo, lo que se relacionó con un aumento en la producción de AGCC <sup>23</sup>. Estos resultados, permitieron concluir que los carotenoides que no son excretados ni absorbidos en el intestino son susceptibles de ser sustratos de fermentación por la microbiota residente en el colon dando lugar a productos potencialmente beneficiosos para la composición de una microbiota saludable asociada a numerosos efectos positivos para el organismo <sup>23</sup>. En este sentido, se propone que los carotenoides que no son absorbidos a lo largo del tracto digestivo tienen capacidad de llegar al intestino grueso y modificar la composición de la microbiota intestinal.

En todo caso, el mecanismo(s) por el cual la microbiota intestinal puede utilizar los carotenoides sigue sin haberse evidenciado, así como sus efectos sobre la microbiota intestinal, los cuales no han sido estudiados en profundidad <sup>20</sup>. En una intervención realizada en ratas *germ-free*, es decir, sin microorganismos, se observó que, tras su suplementación dietética, los niveles de  $\alpha$ -caroteno y  $\beta$ -caroteno en el hígado fueron mayores en estas ratas en comparación con ratas control con la microbiota intacta <sup>20</sup>. Esto sugiere que la disminución en el tiempo de tránsito intestinal dada por la ausencia de microorganismo y también la ausencia de los productos obtenidos a partir de la fermentación de la microbiota, dan lugar a una mayor concentración de carotenoides

inalterados, y que por tanto la microbiota intestinal interfiere en el metabolismo de los carotenoides y su conversión en derivados de carotenoides <sup>20</sup>.

Adicionalmente, en un estudio en roedores se utilizó como probiótico una cepa mutante de *Escherichia coli* conjuntamente con un plásmido recombinante con genes codificantes para enzimas clave en la ruta biosintética del  $\beta$ -caroteno, tal y como se ha mencionado, un precursor de vitamina A, consiguiendo observar que la administración (por vía oral forzada o gavage) de esta cepa condujo a la producción de  $\beta$ -caroteno en el intestino grueso y, gracias a su absorción intestinal, este producto fue transportado llegando al hígado y al plasma de los ratones <sup>24</sup>. Es por ello que, teniendo en consideración las implicaciones comentadas anteriormente de la vitamina A en el metabolismo del tejido adiposo y energético, estrechamente relacionados con la obesidad, los carotenoides podrían ser interesantes en el manejo de la obesidad por su interacción e influencia sobre la microbiota intestinal.

Finalmente, a partir del análisis de heces en sujetos ingiriendo alimentos ricos en carotenoides, se pudo observar que una pequeña fracción de carotenoides, asociados a residuos alimentarios no digeribles o en forma de micelas, se encuentra inalterada en las muestras de heces <sup>25</sup>. Por tanto, debe tenerse en cuenta que también hay una fracción de estos compuestos que no puede ser absorbida ni fermentada en el colon <sup>25</sup>.

## 5. Estudios de la modulación de la microbiota mediante carotenoides en obesidad

El aumento en la prevalencia de obesidad y sobrepeso en las últimas décadas se ha convertido en una preocupación mundial <sup>8</sup>. Estas condiciones se caracterizan por una acumulación excesiva de grasa desencadenante de una inflamación crónica sistémica de bajo grado, la cual se asocia al desarrollo de otros desórdenes metabólicos como diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular y algunos tipos de cáncer <sup>8</sup>. Asimismo, la dieta es un factor determinante en la progresión de la obesidad y, adicionalmente, se encuentra estrechamente ligada a la composición de la microbiota, ya que esta se modula en buena medida a partir de los componentes de la dieta <sup>8</sup>.

Como se ha mencionado anteriormente, una porción considerable de los carotenoides ingeridos mediante la dieta no son absorbidos en el intestino delgado, llegando de este modo al colon <sup>20</sup>, pudiendo ejercer así un efecto prebiótico, modificando la riqueza de determinados tipos bacterianos y su abundancia, y, por tanto, dando lugar a alteraciones en la composición de la microbiota intestinal colónica que podrían relacionarse con componentes de la obesidad <sup>15</sup>. La microbiota intestinal es un ecosistema cambiante compuesto por una amplia diversidad de grupos bacterianos taxonómicamente clasificados en los rangos *phylum*, clase, orden, familia, género y, especie <sup>26</sup>. Los cambios en la composición de la microbiota pueden involucrar grupos determinados de bacterias a estos distintos niveles taxonómicos <sup>26</sup>.

En el presente apartado se llevará a cabo un análisis de diversos artículos sobre en la modulación de la composición de la microbiota a partir de la administración de distintos carotenoides, principalmente fucoxantina y  $\beta$ -caroteno. Adicionalmente, para la comparación de resultados y la comprensión de los efectos a nivel global, se incluyen artículos centrados en los efectos a este nivel de la administración de licopeno y astaxantina. Los artículos analizados se muestran en forma de resumen en la **Tabla 1** y serán la base para poder relacionar cambios en distintos componentes de la obesidad como la glucemia y/o la composición de las reservas grasas con cambios en bacterias de interés implicadas en la modulación de la obesidad potencialmente afectados por suplementos de carotenoides.

**Tabla 1.** Resumen de las características de las intervenciones nutricionales seleccionadas

Ref.	Modelo Experimental	Alimento/ Carotenoide	Dietas y dosis	Tiempo intervención	Cambios en componentes de la obesidad	Cambios en la composición de la microbiota
<b>FUCOXANTINA</b>						
27	Ratones macho C57BL/6J de 4 semanas (n=32)	Extracto de <b>Fucoxantina</b> (Fx) purificada a partir de <i>Undaria pinnatifida</i> (93 %)	<p>Dieta estándar (NCD) (n=8)</p> <p>Dieta rica en grasa (HFD) (n=8)</p> <p>LFx: HFD + Fx 0.05% (50 mg/100 g dieta) (n=8)</p> <p>HFx: HFD + Fx 0.1% (100 mg/100 g dieta) (n=8)</p>	12 semanas	<p>Resistencia a la ganancia de peso (LFx y HFx)</p> <p>Reducción glucemia en ayuno y niveles de insulina (LFx y HFx)</p> <p>Disminución HOMA-IR 52.43% (HFx)</p> <p>Incremento HDL-c (LFx y HFx)</p> <p>Prevención esteatosis hepática (HFx)</p> <p>Menor hipertrofia de los adipocitos (LFx y HFx)</p> <p>Disminución de inflamación por LPS (HFx)</p> <p>Disminución de la expresión de IL-6 y TNF-<math>\alpha</math> y aumento en IL-10 en el íleo (LFx y HFx)</p>	<p>Restablecimiento de la diversidad en las comunidades bacterianas (LFx y HFx)</p> <p>Aumento de la abundancia de <i>Bacteroidetes</i>, <i>Anaerotruncus</i>, <i>Blautia</i>, <i>Romboutsia</i>, <i>Streptococcus</i>, <i>Enterococcus durans</i>, <i>Lactococcus lactis</i>, <i>L. gasseri</i>, <i>L. equicursoris</i>, <i>L. helveticus</i> y <i>Lactococcus raffinolacti</i> (LFx y HFx), <i>S_27</i>, <i>Clostridiales</i> y <i>Bifidocacteriaceae</i> (HFx)</p> <p>Disminución de la abundancia de <i>Faecalibaculum</i>, <i>Lachnoclostridium</i>, <i>Lachnospiraceae</i> y <i>Erysipelotrichaceae</i> (HFx) y <i>Firmicutes</i> (LFx y HFx)</p> <p>Restablecimiento de los niveles de butirato (HFx)</p>

Ref.	Modelo Experimental	Alimento/ Carotenoide	Dietas y dosis	Tiempo intervención	Cambios en componentes de la obesidad	Cambios en la composición de la microbiota
28	Ratones macho BALB/c de 6 semanas (n=40)	Extracto de Fx purificada a partir de <i>Undaria pinnatifida</i> (95 %)	NCD (n=10) NCDF: NCD + Fx (125 mg/Kg pc) (n=10) HFD (n=10) HFDF: HFD + Fx (125 mg/Kg pc) (n=10)	4 semanas	Menor ganancia de peso (NCDF < HFDF) Aumento en el % de tejido adiposo marrón interescapular (HFDF) Reducción en el % de tejido adiposo blanco epidimal (NCDF)	En ciego: Aumento de la diversidad bacteriana (NCDF y HFDF) En heces: Aumento de la diversidad bacteriana (NCDF)  En ciego: Reducción de la abundancia de <i>Firmicutes</i> (HFDF), <i>Proteobacteria</i> (NCDF), <i>Verrucomicrobia</i> (HFDF y NCDF), <i>Actinobacteria</i> , <i>Derrifebacteres</i> (NCDF), <i>Clostridia</i> (HFDF), <i>Epsilonproteobacteria</i> , <i>Bacili</i> (NCDF), <i>Ruminococcaceae</i> (HFDF), <i>Akkermansia</i> (NCDF)  En ciego: Aumento de la abundancia de <i>Bacteroidetes</i> (NCDF y HFDF), <i>Proteobacteria</i> (NCDF), <i>Actinobacteria</i> , <i>Derrifebacteres</i> (HFDF), <i>Bacteroidia</i> (NCDF y HFDF), <i>Epsilonproteobacteria</i> , <i>Bacili</i> (HFDF), <i>Betaproteobacteria</i> (NCDF y HFDF), <i>S24_7</i> (NCDF y HFDF), <i>Ruminococcaceae</i> (NCDF), <i>Paraprevotellaceae</i> (HFDF), <i>Parabacteriodes</i> , <i>Rikinella</i> , <i>Bilophil</i> , <i>Helicobacter</i> , <i>Mucispirillum</i> y <i>Odoribacter</i> y <i>Akkermansia</i> (HFDF)

Ref.	Modelo Experimental	Alimento/ Carotenoide	Dietas y dosis	Tiempo intervención	Cambios en componentes de la obesidad	Cambios en la composición de la microbiota
						<p>En heces: Aumento de la abundancia de <i>Firmicutes</i> (NCDF y HFDF), <i>Bacteroidia</i> (HFDF), <i>Clostridia</i> (NCDF), <i>Lachnospiraceae</i> (HFDF), <i>Oscillospira</i>, <i>Prevotella</i> (NCDF), <i>Akkermansia</i> (HFDF)</p> <p>En heces: Disminución de la abundancia de <i>Bacteroidetes</i>, <i>Bacteroidia</i>, <i>S24_7</i> y <i>Akkermansia</i> (NCDF)</p>
29	Ratones C57BL/6J de 10 semanas (n= 48)	Extracto de <i>Nitzschia laevis</i> (NLE) rico en <b>Fx</b> >5 mg/g)	<p>NCD (n=12)</p> <p>HFD (n=12)</p> <p>HFD-LE: HFD+NLE 10 mg/kg pc (n=12)</p> <p>HFD-HE: HFD+NLE 50 mg/kg pc (n=12)</p>	8 semanas	<p>Menor ganancia de peso , reducción del diámetro de los adipocitos en el tejido adiposo blanco, reducción de la acumulación grasa hepática (HFD-LE, HFD-HE), prevención en la reducción del número de adipocitos en tejido adiposo marrón (HFD-LE)</p> <p>Mayor expresión génica de UCP1 (HFD-LE, HFD-HE) y PGC1 (HFD-LE)</p>	<p>Aumento en la diversidad y riqueza bacteriana (HFD-LE, HFD-HE)</p> <p>Mantenimiento de la ratio F/B (HFD-LE, HFD-HE)</p> <p>Aumento en la abundancia de <i>Proteobacteria</i>, <i>Epsilonproteobacteria</i>, <i>Helicobacteraceae</i> y <i>Campylibacterales</i> (HFD-LE, HFD-HE) y <i>Chisrtensellaceae</i> (HFD-HE)</p> <p>Recuperación de los niveles de expresión de ocludina y ZO-1 reducidos por HFD (HFD-LE)</p>



Ref.	Modelo Experimental	Alimento/ Carotenoide	Dietas y dosis	Tiempo intervención	Cambios en componentes de la obesidad	Cambios en la composición de la microbiota
<b>β - CAROTENO</b>						
30	Ratones macho C57BL/6J de 5 semanas (n=48)	Liofilizado de Luffa cylindrica (LC) rica en <b>β-caroteno</b>	NCD (n=12) HFD (n=12) NCDL: NCD+liofilizado LC (2g/kg pc) (n=12) HFDL: HFD+liofilizado LC (2g/kg pc) (n=12)	14 semanas	Menor ganancia de peso corporal (NCDL y HFDL)  Aumento de los contenidos de TG en heces (NCDL y HFDL)  Menor glucemia y niveles de insulina en ayunas (NCDL y HFDL)  Disminución en índice HOMA (HFDL)  Niveles inferiores de la expresión de TNF-α y MCP-1 (HFDL)  Reducción en el % de tejido adiposo, en los niveles circulantes de TG, ácidos grasos libres y tamaño de los adipocitos (HFDL)  Disminución en la expresión de transportadores de lípidos y genes lipolíticos (HFDL)	Aumento en la diversidad y riqueza bacteriana (NCDL y HFDL)  Aumento en la abundancia de <i>Proteobacteria</i> (NCDL y HFDL), <i>Desulfovibrio</i> , <i>Ruminiclostridium</i> , <i>Blautia</i> y <i>Lachnospiraceae</i> (HFDL)  Disminución en la abundancia de <i>S24-7</i> (HFDL)  Aumento en la cantidad de producción de AGCC (HFDL)  Recuperación de los daños en el epitelio intestinal (aumento en el espesor de la capa mucosa y mayor expresión de genes relacionados con uniones estrechas (JAM-A y ocludina) (HFDL)

Ref.	Modelo Experimental	Alimento/ Carotenoide	Dietas y dosis	Tiempo intervención	Cambios en componentes de la obesidad	Cambios en la composición de la microbiota
<b>OTROS CAROTENOIDES</b>						
31	Voluntarios humanos con obesidad (IMC 30-35 kg/m <sup>2</sup> ) (n=30)	<b>Lycopeno</b> formulado para aumentar su biodisponibilidad (licopeno GA)	<p>Grupo 1 (GAL-DC): 10 g chocolate negro con 7 mg de licopeno/día (n=6)</p> <p>Grupo 2 (GAL-MSFA): 7 mg de licopeno GA en cápsula con ácidos grasos saturados de cadena media/día (n=6)</p> <p>Grupo 3 (GAL-MSFA): 30 mg de licopeno GA en cápsula con MSFA/día (n=6)</p> <p>Grupo 4 (GAL-PUFA): 30 mg de licopeno GA en cápsula con ácidos grasos poliinsaturados/día (n=6)</p>	4 semanas	<p>Reducción en marcadores de daño oxidativo e inflamación (GAL-MSFA, GAL-PUFA)</p> <p>Disminución de la concentración de LDL-c (GAL-PUFA, GAL-MSFA, GAL-DC) y TG (GAL-MSFA)</p>	<p>Sin cambios en parámetros de abundancia (GAL-DC, GALPUFA, GALMUFA)</p> <p>Aumento de la abundancia de <i>Actinobacteria</i>, <i>Bifidobacterium</i> (GALPUFA GALMSFA), <i>Bacteroidetes</i> (GAL-DC) y <i>Lactobacillus</i> (DC)</p> <p>Disminución de la abundancia de <i>Prevotella</i> (GALPUFA GALMSFA), <i>Firmicutes</i> (GAL-DC)</p>

Ref.	Modelo Experimental	Alimento/ Carotenoide	Dietas y dosis	Tiempo intervención	Cambios en componentes de la obesidad	Cambios en la composición de la microbiota
32	Ratones macho SPF C577BL/J de 4 semanas (n=20)	Liofilizado rico en <b>Astaxantina</b> (Asx) (200 µg/g)	HFD (n=5) HFD+ASX: HFD y astaxantina 0.005% (n=5) HFD+2ASX: HFD y astaxantina 0.01% (n=5) ND (n=5)	8 semanas	Menor ganancia de peso corporal (HFD+2ASX) Menor % de grasa corporal (HFD+ASX y HFD+2ASX) Disminución de los niveles circulantes de TG y colesterol (HFD+2ASX)	Restauración del aumento de la ratio <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> (HFD+ASX y HFD+2ASX) Control en la reducción de <i>Verrucomicrobia</i> y <i>Akkermansia</i> (HFD+ASX y HFD+2ASX)

Fx, fucoxantina; NCD, dieta control; HFD, dieta rica en grasa; pc, peso corporal; TG, triglicéridos; UCP1, *uncoupling protein 1*; PGC1, *peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivador 1-alpha*; ZO-1, *zónula occludens 1*; ratio F/B, ratio *Firmicutes/Bacteroidetes*; TNF-  $\alpha$ , *tumoral necrosis factor- $\alpha$* ; MCP1, *monocyte chemoattractant protein 1*; MSFA, ácidos grasos de cadena media; PUFA, ácidos grasos poliinsaturados, LDL-c, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; Asx, astaxantina.

### 5.1. Intervenciones nutricionales con fucoxantina

La **fucoxantina** es un carotenoide presente en un amplio rango de algas marinas marrones (*Undaria pinnatifida*, *Laminaria japonica*, principalmente) y microalgas (diatomeas) comestibles, en las cuales tiene un papel importante en el proceso de fotosíntesis<sup>33</sup>. Recientemente se le está prestando un creciente interés por sus propiedades biológicas relacionadas con beneficios en alteraciones como la obesidad, la diabetes y la inflamación, así como en otras patologías relacionadas, tanto en humanos como en modelos animales<sup>33</sup>. En este sentido, ha sido un carotenoide incorporado en intervenciones recientes realizadas en ratones a los cuales se les indujo obesidad mediante la administración de una dieta alta en grasa durante un periodo de tiempo determinado, en los que se propone la modulación de la microbiota mediada por la suplementación en este carotenoide como un contribuyente en los efectos protectores de la fucoxantina en la obesidad<sup>27-29</sup>.

En el estudio llevado a cabo por *Sun et al.*<sup>27</sup>, se administró diariamente durante 12 semanas extracto de fucoxantina en dos dosis diferentes (0.05% y 0.1%), junto a una dieta rica en grasa (HFD), a ratones a los que previamente se les había inducido obesidad mediante la dieta (HFD). Entre los grupos de intervención se pudieron observar distintos efectos en diversos componentes de la obesidad como parámetros relacionados con el peso, la resistencia a la insulina, con las reservas de grasa y biomarcadores de inflamación. En concreto, tal y como se resume en la *Tabla 1*, el tratamiento con 0.1% de fucoxantina se asoció con una atenuación en la ganancia de peso inducida por la dieta, con una reducción en las inclusiones de grasa en el hígado, una disminución en la hipertrofia de los adipocitos, un aumento en la concentración de lipoproteínas de alta densidad (HDL), así como en la reducción de la glucemia en ayunas, los niveles de insulina y el índice HOMA, en comparación con el grupo HFD. Del mismo modo, el tratamiento con 0.05% de fucoxantina mostró beneficios en la mayoría de los parámetros mencionados en comparación con el grupo HFD, aunque en menor medida. La obesidad se caracteriza también por una inflamación de bajo grado, en la que se secretan citoquinas proinflamatorias como la interleuquina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )<sup>34</sup>; en ambas intervenciones con fucoxantina, se pudieron observar niveles de expresión inferiores de estas dos citoquinas después del tratamiento, sugiriendo un efecto antiinflamatorio de este compuesto.

En cuanto a la modulación en la composición de la microbiota, en el mismo estudio <sup>27</sup>, se pudo ver un restablecimiento de comunidades bacterianas significativo después de la suplementación con fucoxantina. En primer lugar, el tratamiento con fucoxantina aumentó la diversidad bacteriana que anteriormente había disminuido en presencia de la dieta HFD, sabiendo que la obesidad se caracteriza por una disminución en la diversidad y la riqueza de comunidades y que su restablecimiento podría significar un mejor estatus metabólico, así como una reducción en la inflamación <sup>9</sup>. En segundo lugar, a nivel de *phylum*, la suplementación de ambas dosis de fucoxantina redujo la abundancia de *Firmicutes* y, los ratones sometidos al tratamiento 0.05%, mostraron asimismo una mayor abundancia en *Bacteroidetes*. Una reducción de la ratio *Firmicutes/Bacteroidetes* se ha relacionado en muchos estudios con una disminución en el índice de masa corporal (IMC) <sup>9</sup>.

Para determinar los efectos de la fucoxantina en grupos bacterianos relacionados con la obesidad, los autores analizaron las diferencias entre los grupos taxonómicos a nivel de orden, la familia, al género y la especie. Las familias *Lachnospiraceae* y *Erysipelotrichaceae* se encuentran en mayor abundancia en la microbiota de sujetos obesos y diabéticos, estando directamente relacionados con parámetros del metabolismo glucídico y lipídico <sup>35</sup> y, como se puede ver en la *Tabla 1*, en la intervención con 0.1% de fucoxantina, ambas familias mostraron una disminución de su abundancia después del tratamiento. En el sentido contrario, la familia de *Bacteroidales* S24-7, *Bifidobacteriaceae* y el orden *Clostridiales*, tuvieron una abundancia aumentada después de la intervención con fucoxantina 0.1% en comparación con el grupo HFD, los cuales se consideran probióticos intestinales inversamente correlacionados con la obesidad y la inflamación <sup>36</sup>. Asimismo, la especie *L. gasseri* del género *Lactobacillus*, relacionada con una reducción en el IMC y en el porcentaje de masa grasa en humanos, aumentó su abundancia después de la intervención con fucoxantina <sup>36</sup>. Finalmente, en comparación con el grupo HFD, la intervención con fucoxantina enriqueció la microbiota en el género *Anaerotruncus*, el cual se considera un grupo de bacterias productoras de butirato, tal y como se puede observar en los resultados del estudio, que confirma un aumento en los niveles de butirato después de las intervenciones con fucoxantina. Este AGCC se relaciona con poseer una función central en el metabolismo energético bacteriano y es un regulador de la inflamación en la mucosa intestinal <sup>37</sup>.

Estos resultados muestran que distintos componentes de la obesidad inducidos por el seguimiento de una HFD pueden verse modulados por la administración de extracto de fucoxantina a partir de *Undaria pinnatifida*, prestando especial interés en la modulación de la microbiota hacia un aumento en la abundancia de bacterias probióticas relacionadas con un mejor estatus metabólico. En este sentido, el extracto de fucoxantina disminuyó la abundancia de bacterias relacionadas con la obesidad y, en contraste aumentó las agrupaciones bacterianas beneficiosas. En todo caso, se requieren más estudios para determinar los mecanismos por los que la microbiota influye en componentes de la obesidad, así como para poder establecer recomendaciones en humanos.

En segundo lugar, para la documentación teórica en el estudio prospectivo de la composición de la microbiota en una intervención basada en carotenoides en un contexto de obesidad, se analizan los resultados del estudio de *Guo et al.* <sup>28</sup>. En este estudio se investigó la eficacia de un extracto de *Nitzschia laevis* (NLE) en distintas dosis (10 y 50 mg NLE/kg peso corporal (pc)), una microalga con altos contenidos de fucoxantina (>5 mg/g) <sup>28</sup>, en la prevención de la obesidad en ratones siguiendo una dieta alta en grasa durante 8 semanas y, la consecuente modulación de la microbiota. La intervención con NLE a ambas dosis se relacionó con una menor ganancia de peso, una reducción en el tejido adiposo blanco, un incremento en el número de adipocitos en el tejido adiposo marrón, así como con una reducción en la acumulación de grasa hepática.

En concordancia con el estudio anterior, la intervención con NLE dio lugar a cambios en la composición de la microbiota, pudiendo observar que la riqueza y la diversidad de los grupos bacterianos también aumentó en este estudio, con ambas dosis de NLE, así como, los grupos tratados con NLE mantuvieron la ratio *Firmicutes/Bacteroidetes*, mientras que esta ratio tendió a aumentar en los ratones que siguieron la dieta HFD. Por tanto, en el presente estudio la suplementación con un extracto rico en fucoxantina también se asoció con parámetros relacionados con una microbiota saludable en condiciones de obesidad, en la que predomina la diversidad bacteriana y una ratio de *Firmicutes/Bacteroidetes* reducida <sup>9</sup>. Los grupos en los que se administró la dosis superior de fucoxantina adicionalmente presentaron un aumento de la abundancia de la familia bacteriana *Christensellaceae*, que se ha descrito que es más abundante en sujetos con un peso saludable en comparación con individuos con obesidad (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) <sup>38</sup>. Adicionalmente, los niveles de expresión de biomarcadores relacionados con la integridad de la barrera intestinal que habían disminuido después del periodo de ingesta

de una HFD, fueron restablecidos en el grupo que recibió la dosis superior de NLE. Entre ellos, la ocludina y *zonula occludens-1* (ZO-1) son proteínas de uniones estrechas intestinales con papeles centrales en el mantenimiento de la integridad del epitelio intestinal, proporcionando integridad estructural y una correcta formación de la barrera intestinal<sup>39</sup>. La endotoxemia metabólica causada por la pérdida de la integridad de la barrera intestinal se ha relacionado de manera estrecha con desórdenes metabólicos como la obesidad o la diabetes tipo 2, considerándose un factor contribuyente en la patogénesis de este tipo de alteraciones<sup>39</sup>.

Por tanto, la incorporación de *Nitzschia laevis* en la dieta o una suplementación con NLE tiene potencial en el manejo de la obesidad debido a la prevención de la ganancia de peso observada en ratones inducidos a consumir una HFD, consiguiendo modular distintos componentes de la obesidad como la acumulación de grasa en los adipocitos o la ganancia de peso de manera paralela a la modulación de la microbiota intestinal asociada a aspectos beneficiosos en la obesidad como el mantenimiento de la integridad epitelial intestinal.

Finalmente, Guo *et al.*<sup>29</sup> evaluaron el efecto de la fucoxantina contra la ganancia de peso inducida por la dieta investigando la modulación de la microbiota en las heces fecales y cecales, siendo el ciego el tramo final del intestino delgado y el principio del grueso. Se llevó a cabo una intervención de 4 semanas basada en la administración diaria de extracto de fucoxantina en grupos con una dieta normal y con una dieta alta en grasa. Según los resultados obtenidos, la administración de fucoxantina atenuó la ganancia de peso en ambas dietas, con un efecto mayor en la HFD y, asimismo, los ratones sometidos a una HFD con fucoxantina aumentaron el porcentaje del tejido adiposo marrón.

La composición de la microbiota fecal y cecal se vio diferencialmente afectada por la suplementación de fucoxantina. En el grupo HFD con fucoxantina la ratio *Firmicutes/Bacteroidetes* se redujo notablemente en la microbiota cecal y, en cambio, aumentó en la microbiota analizada a partir de muestras fecales. Parece ser que en este caso, la microbiota cecal experimentó la tendencia seguida en los estudios de Sun *et al.*<sup>27</sup> y Guo *et al.*<sup>28</sup> en cuanto a la abundancia de estos dos *phylum*. Adicionalmente, la abundancia de la familia *Bacteroidales S24-7* aumentó después de la intervención con fucoxantina en comparación con el grupo HFD, en concordancia con Sun *et al.*<sup>27</sup>, en la que la presencia de esta familia, relacionada con beneficios intestinales en un contexto de obesidad e inflamación<sup>36</sup>, también aumentó con la suplementación de fucoxantina. A

nivel de género, *Akkermansia* constituye una agrupación bacteriana en la que la especie *Akkermansia muciniphila* ha sido ampliamente relacionada con beneficios en la obesidad y el estatus metabólico, esta bacteria se encuentra en bajas cantidades en la microbiota intestinal de sujetos obesos y diabéticos, adicionalmente, ha sido implicada en la regulación de la integridad del epitelio intestinal asociándose a un estatus metabólico saludable <sup>39</sup>. En el presente estudio de Guo *et al.* <sup>29</sup>, el género *Akkermansia* fue más abundante después de la intervención con fucoxantina tanto en la microbiota cecal como fecal de los ratones sometidos a una HFD, mientras que la abundancia de este género bacteriano fue menor después de la intervención con fucoxantina en el grupo que recibió una dieta estándar <sup>29</sup>. Por ello, podría sugerirse que la intervención con fucoxantina podría ser interesante en la suplementación de población con obesidad más que en sujetos con normopeso, sin embargo, se necesitan estudios adicionales sobre el tema.

La suplementación de extracto de fucoxantina a partir de *Undaria pinnatifida* durante 4 semanas se mostró efectiva en la mejora de componentes de la obesidad y en la modulación de la composición de la microbiota. No obstante, la modulación del microbioma fue diferente en los segmentos estudiados, fecal y cecal, incluso en algunas ocasiones, los cambios en la microbiota fueron contrarios entre sí entre ambos compartimentos. En este sentido, la microbiota cecal mostró tener una mayor respuesta en relación a bacterias probióticas relacionadas con la obesidad, es por ello, que en estudios prospectivos podría plantearse el análisis de la microbiota cecal ya que en este segmento intestinal podría ocurrir una parte significativa de la fermentación de la fucoxantina <sup>29</sup>.

## **5.2. Intervenciones nutricionales con $\beta$ -caroteno**

En muchos estudios, el  **$\beta$ -caroteno** ha sido relacionado con propiedades antiobesogénicas mayoritariamente atribuidas a sus efectos en el tejido adiposo, los cuales fueron revisados en una publicación reciente, en la que se sostiene que el  $\beta$ -caroteno interviene en la adipogénesis, en las capacidades metabólicas para el almacenamiento energético y en la modulación del estrés oxidativo y vías de inflamación <sup>3</sup>. La relación entre el  $\beta$ -caroteno y la obesidad mediada por la microbiota aún no ha sido estudiada directamente. No obstante, en el trabajo de Zhang *et al.* <sup>30</sup> se estudió la interacción entre los efectos antiobesogénicos y la modulación de la microbiota intestinal a partir de la administración de un extracto de *Luffa Cylindrica* (LC), que es un vegetal ampliamente cultivado en Asia, India, Brasil y USA, rico en polifenoles, carotenoides y clorofilas, del



cual se destaca su alto contenido en  $\beta$ -caroteno, presente en altas concentraciones tanto en la piel como en la pulpa del vegetal <sup>40</sup>. Los ratones incluidos en el estudio recibieron una suplementación de liofilizado de LC en una dieta estándar o alta en grasa durante 14 semanas, pudiendo observar que el grupo que recibió la suplementación en adición a la HFD mostró una menor ganancia de peso en comparación con el grupo HFD. Asimismo, la administración de LC incrementó la concentración de triglicéridos en las heces, disminuyó de manera drástica los niveles en suero de glucosa e insulina en ayunas, así como el índice HOMA, y aumentó la sensibilidad a la insulina en los ratones alimentados con la dieta rica en grasa. Los resultados de la intervención también mostraron que la suplementación de LC se asoció a una disminución en los niveles de expresión de TNF- $\alpha$  y *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP-1) en el tejido adiposo blanco y en el hígado, sugiriendo que la administración de LC es eficiente en la mejora de componentes de la obesidad y resistencia a la insulina así como de la inflamación de bajo grado <sup>30</sup>.

Adicionalmente, la suplementación con LC moduló la composición de la microbiota intestinal mediante la regulación de la disbiosis asociada a la HFD. Según un análisis de las agrupaciones bacterianas la riqueza y la diversidad de la microbiota aumentó en los grupos suplementados, siendo factores que, tal y como se ha comentado anteriormente, se encuentran inversamente relacionados con la obesidad <sup>9</sup>. Asimismo, en cuanto a la composición bacteriana, la suplementación de LC reguló las comunidades bacterianas a distintos niveles. La familia *Lachnospiraceae* fue un grupo bacteriano significativamente aumentado después de la administración de LC, en comparación con el grupo HFD, como se había comentado anteriormente en la intervención llevada a cabo por *Sun et al.* <sup>27</sup>, en la que *Lachnospiraceae* también fue más abundante en el grupo HFD que recibió fucoxantina que en el grupo HFD, siendo una familia de bacterias inversamente relacionada con la obesidad y la diabetes tipo 2 <sup>35</sup>. A nivel de género, las bacterias del género *Blautia* fueron más abundantes después de la suplementación con LC en comparación con la composición de la microbiota del grupo HFD. Se trata de un género bacteriano relacionado con la producción de AGCC y el mantenimiento de la homeostasis metabólica en intervenciones de administración de prebióticos <sup>41</sup>. En concordancia, en el grupo que recibió HFD más LC los niveles de AGCC en el ciego fueron significativamente superiores que en el grupo HFD, especialmente los niveles de butirato, el cual ha sido reportado como la fuente energética de preferencia para los colonocitos ejerciendo una función protectora ante el cáncer colorrectal y la inflamación, asimismo,

el butirato ha sido relacionado con resistencia a la obesidad <sup>10</sup>. Adicionalmente, para evaluar los posibles efectos de la suplementación con LC en la integridad del epitelio intestinal se evaluó la expresión de genes relacionados con el mantenimiento de la barrera intestinal, observando que la suplementación de la verdura consiguió revertir mediante un aumento la expresión de moléculas de adhesión (JAM) y de ocludina, la cual había disminuido después del seguimiento inicial de una dieta rica en grasa. Estas proteínas intervienen en la activación de numerosos procesos implicados en el mantenimiento de la integridad intestinal, que es crítica en la protección ante la endotoxemia metabólica, un contribuyente esta última en la obesidad y la resistencia a la insulina <sup>39</sup>.

En la intervención de Zhang *et al.* <sup>30</sup> se decidió estudiar si los beneficios observados en la administración de LC en relación a la obesidad están relacionados con los cambios en la composición de la microbiota. Para ello, ratones propensos a la obesidad fueron tratados con antibióticos (para obtener ratones estériles microbiológicamente, sin microbiota) y alimentados con dieta rica en grasa (HFD) con o sin LC durante 10 semanas. Los autores constataron que la suplementación con LC no consiguió restablecer la abundancia de *Blautia*, ni de bacterias productoras de AGCC, no alteró la expresión de los genes implicados en el mantenimiento de la integridad epitelial y no causó diferencias en la ganancia de peso, la excreción de lípidos, la resistencia a la insulina y la inflamación de bajo grado con la HFD. En el presente estudio se determina, pues, que los cambios en la microbiota de los ratones fue la responsable de los efectos de LC en la modificación de componentes de la obesidad, siendo de interés la identificación de los compuestos bioactivos específicos implicados en el impacto de LC sobre la obesidad <sup>30</sup>. A pesar de que LC sea un vegetal compuesto por diversos fitoquímicos que probablemente actúan de manera sinérgica en sus efectos beneficiosos, debería tenerse en cuenta su alto contenido en  $\beta$ -caroteno en cuanto a la modulación de la microbiota. Se sugiere la potencial utilización de LC en estrategias dietéticas y recomendaciones nutricionales para modular la microbiota en intervenciones llevadas a cabo en sujetos con obesidad.

### 5.3. Intervenciones con otros carotenoides

El **licopeno** es un carotenoide no pro-vitamina A que se encuentra ampliamente distribuido en frutas y verduras como el tomate y la sandía, que recientemente se ha relacionado con potenciales aplicaciones en la protección frente la obesidad y la diabetes, atribuidas mayoritariamente a sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes y su capacidad de regular rutas de señalización implicadas en el metabolismo energético <sup>42</sup>. A

pesar de ello, los posibles efectos prebióticos ligados a beneficios en la obesidad los cuales puedan modular la composición de la microbiota no se habían estudiado hasta que Wiese *et al.*<sup>31</sup> decidieron llevar a cabo una intervención nutricional a 30 voluntarios con obesidad (IMC 30-35 kg/m<sup>2</sup>) los cuales fueron separados aleatoriamente en 5 grupos y recibieron licopeno en cápsulas expresamente formulado (licopeno GA) para, tal y como explican los autores, aumentar la biodisponibilidad reducida en este grupo de población. Los voluntarios recibieron distintas dosis diarias de licopeno juntamente con fuentes dietéticas grasas incluidas en las cápsulas (ácidos grasos saturados de cadena media (MSFA), ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) y, chocolate negro, el cual contiene un perfil lipídico característico y una alta concentración de flavolones. Después de las 4 semanas de intervención pudieron observar que la suplementación de licopeno se asoció de manera dependiente a la dosis con una reducción de marcadores de daño oxidativo e inflamación (malonaldehído y productos finales de oxidación), asimismo, los grupos que recibieron licopeno también tuvieron concentraciones menores de lipoproteínas LDL y triglicéridos en suero. Adicionalmente, se analizaron las muestras fecales de los participantes y se pudo observar que después de las 4 semanas recibiendo suplementación en licopeno la composición de la microbiota fue diferente después del periodo de intervención. En este sentido, es destacable que el *phylum Bacteroidetes* fue más abundante y *Firmicutes* disminuyó, tal y como se ha descrito en la mayoría de intervenciones anteriores con fucoxantina<sup>27-29</sup>. También cabe destacar que los géneros bacterianos *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* fueron más abundantes en las muestras de heces en relación con el aumento de concentración (o dosis) de licopeno administrado a los voluntarios (7 mg o 30 mg licopeno/día). Estos géneros bacterianos se relacionan inversamente con el IMC, la obesidad y marcadores inflamatorios<sup>36</sup>, en concordancia con el aumento en abundancia de estos grupos taxonómicos en la intervención comentada anteriormente con fucoxantina<sup>27</sup>. Por tanto, la administración continuada de licopeno también da lugar a mejoras en componentes relacionados con la obesidad y proporciona un efecto prebiótico aumentando la abundancia relativa de bacterias conocidas como beneficiosas, o probióticas, inversamente relacionadas con la obesidad.

Finalmente, siendo la **astaxantina** un carotenoide conocido como un importante antioxidante con numerosas actividades biológicas (antitumorales, antiobesogénicas cardioprotectoras e inmunomoduladoras), fue seleccionado para llevar a cabo el estudio de Wang *et al.*<sup>32</sup>, en el que, durante 8 semanas 20 ratones a los que previamente se les

había inducido obesidad mediante la dieta recibieron 200 µg/g de este compuesto liofilizado, en dos dosis distintas que se muestran en la *Tabla 1*. Los autores pudieron observar que los ratones que habían recibido la dosis superior mostraron tener una menor ganancia de peso corporal, un porcentaje de adiposidad inferior, así como una disminución de los niveles circulantes de triglicéridos y colesterol en plasma y en el hígado. En cuanto a los efectos sobre la microbiota intestinal, se decidieron analizar agrupaciones bacterianas involucradas en la regulación del peso corporal pudiendo observar que, la ratio *Firmicutes/Bacteroidetes* aumentó en un contexto de dieta rica en grasa y, la suplementación con astaxantina consiguió detener esta tendencia, y por tanto, revirtió los efectos causados por la dieta favoreciendo la concentración de bacterias beneficiosas en detrimento de las perjudiciales y directamente relacionadas con la obesidad, como ocurrió en las intervenciones comentadas anteriormente <sup>27-29</sup>.

Asimismo, tanto el *phylum Verrucomicrobia*, como el género *Akkermansia*, un género incluido en el grupo taxonómico, que fueron disminuidos en el seguimiento de la HFD del mismo modo que pudieron observar Guo *et al.* <sup>29</sup>, posteriormente a la administración de astaxantina consiguieron mantener sus niveles controlando así la reducción de estas agrupaciones bacterianas. Tal y como se ha mencionado anteriormente, *Akkermansia* constituye un grupo de bacterias directamente relacionado con un fenotipo delgado y se ha asociado a numerosos beneficios en la obesidad y en el estatus metabólico, además, es un género implicado directamente en el mantenimiento de la integridad intestinal <sup>39</sup>.

## 6. Conclusión

Las distintas intervenciones nutricionales revisadas basadas en la observación de los efectos de la administración de carotenoides en la composición de la microbiota y en componentes de la obesidad indican que la modulación de la composición del microbioma puede ser un factor determinante o contribuyente en la reversión de la obesidad, así como sus puntos finales (distribución de reservar grasas, control de la glucemia, expresión de marcadores proinflamatorios, etc) por estos compuestos. Y que, a partir del estudio de la microbiota intestinal, los distintos autores han podido determinar que agrupaciones bacterianas consideradas como beneficiosas y con posible impacto positivo en el metabolismo del huésped, han mostrado un incremento en su abundancia después de la administración de carotenoides bajo condiciones de dieta alta en grasa.

A partir del análisis de las intervenciones llevadas a cabo con distintos tipos de carotenoides (fucoxantina,  $\beta$ -caroteno, y adicionalmente, licopeno y astaxantina) se puede concluir que todos los carotenoides incluidos en la revisión tuvieron efectos sobre la composición de la microbiota así como en los componentes de la obesidad estudiados. Por tanto, el efecto de los carotenoides en la composición de la microbiota asegurando la presencia de agrupaciones bacterianas beneficiosas e inversamente relacionadas con la obesidad puede establecerse independientemente de la naturaleza del carotenoide estudiado ya que, tal y como se ha desarrollado en el apartado, a pesar de la administración diaria de distintos carotenoides en ocasiones la modulación de la microbiota ha seguido una tendencia similar en cuanto a determinadas agrupaciones bacterianas, o al menos, mayoritariamente ha mostrado una modulación a favor de bacterias probióticas y anteriormente reportadas como beneficiosas o inversamente relacionadas con la obesidad.

Es por ello que los carotenoides podrían ser compuestos potencialmente beneficiosos en la obesidad por efectos mediados a partir de la modulación que llevan a cabo sobre la composición de la microbiota intestinal y, por tanto, a partir del análisis de los conocimientos actuales sobre el tema y, mediante la observación de los efectos expuestos de la administración de carotenoides sobre la composición de la microbiota y su repercusión en componentes de la obesidad, la presente memoria se expone como un cuerpo documental útil para futuras investigaciones destinadas a evaluar los efectos de la suplementación con fucoxantina y  $\beta$ -caroteno, así como con otros carotenoides, en un contexto de obesidad inducida mediante la dieta, ampliando el conocimiento sobre el tema y pudiendo dar lugar a una línea de estudio que consiga establecer los mecanismos por

los que los carotenoides modulan la composición de la microbiota intestinal y las repercusiones en puntos finales de obesidad.

## 7. Bibliografía

1. Rodríguez-Concepción M, Avalos J, Bonet ML. *et al.* A global perspective on carotenoids: Metabolism, biotechnology, and benefits for nutrition and health. *Prog Lipid Res* 62–93 (2018).
2. Bonet ML, Canas JA, Ribot J, Palou A. Carotenoids in adipose tissue biology and obesity. *Subcell. Biochem.* **79**, 377–414 (2016).
3. Bonet ML, Ribot J, Galmés S, Serra F, Palou A. Carotenoids and carotenoid conversion products in adipose tissue biology and obesity: Pre-clinical and human studies. *Mol. Cell Biol. Lipids* 1–23 (2020).
4. Carrera-Quintanar L. *et al.* Phytochemicals That Influence Gut Microbiota as Prophyllactics and for the Treatment of Obesity and Inflammatory Diseases. *Mediators Inflamm.* 1–10 (2018).
5. Guo B. *et al.* Gastrointestinal Bioaccessibility and Colonic Fermentation of Fucoxanthin from the Extract of the Microalga *Nitzschia laevis*. *J Agric Food Chem* **68**, 1844–1850 (2019).
6. Gammone M, Orazio ND. Anti-Obesity Activity of the Marine Carotenoid Fucoxanthin. *Mar. Drugs* **13**, 2196–2214 (2015).
7. Coronel J, Pinos I.  $\beta$ -carotene in Obesity Research: Technical Considerations and Current Status of the Field. *Nutrients* **11**, 1–19 (2019).
8. Kim B, Choi HN, Yim JE. Effect of Diet on the Gut Microbiota Associated with Obesity. *J Obes Metab Syndr* **28**, 216–224 (2019).
9. Stephens R, Arhire L, Covasa M. Gut Microbiota: From Microorganisms to Metabolic Organ Influencing Obesity. *Obesity* **26**, 801–809 (2018).
10. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell* **165**, 1332–1345 (2016).
11. Chambers ES, Preston T, Frost G, Morrison DJ. Role of Gut Microbiota-Generated Short-Chain Fatty Acids in Metabolic and Cardiovascular Health. *Current*

- Nutrition Reports* **7**, 198–206 (2018).
12. Schroeder B, Backed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat. Med.* **22**, 1079–1089 (2016).
  13. Kolodziejczyk A, Zheng D, Elinav E. Diet-microbiota interactions and personalized nutrition. *Nat. Rev. Microbiol.* 742–753 (2019).
  14. David LA. *et al.* Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* **505**, 559–563 (2014).
  15. Dahiya D. *et al.* Gut microbiota modulation and its relationship with obesity using prebiotic fibers and probiotics: A review. *Frontiers in Microbiology* **8**, 1–17 (2017).
  16. Hai Liu R. Potential Synergy of Phytochemicals in Cancer Prevention: Mechanism of Action. *J. Nutr.* **134**, 3479–3485 (2004).
  17. Laparra JM, Sanz Y. Interactions of gut microbiota with functional food components and nutraceuticals. *Pharmacological Research* **61**, 219–225 (2010).
  18. Nabi F. *et al.* Health benefits of carotenoids and potential application in poultry industry: A review. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl)*. 1–10 (2020).
  19. Gireesh T, Nair P, Sudhakaran PR. Studies on the bioavailability of the provitamin A carotenoid,  $\beta$ -carotene, using human exfoliated colonic epithelial cells. *Br. J. Nutr.* **92**, 241–245 (2004).
  20. Bohn T. *et al.* Host-related factors explaining interindividual variability of carotenoid bioavailability and tissue concentrations in humans. *Mol. Nutr. Food Res* **61**, 1600685 (2017).
  21. Chitchumroonchokchai C, Failla ML. Hydrolysis of Zeaxanthin Esters by Carboxyl Ester Lipase during Digestion Facilitates Micellarization and Uptake of the Xanthophyll by Caco-2 Human Intestinal Cells. *J. Nutr.* **136**, 588–594 (2006).
  22. Goñi I, Serrano J, Saura-Calitxo F. Bioaccessibility of  $\beta$ -Carotene, Lutein, and Lycopene from Fruits and Vegetables. *J. Agric. Food Chem* **54**, 5382–5387 (2006).
  23. Serrano J, Goñi I, Saura-Calitxo F. Determination of  $\beta$ -Carotene and Lutein Available from Green Leafy Vegetables by an in Vitro Digestion and Colonic



- Fermentation Method. *J. Agric. Food Chem* **53**, 2936–2940 (2005).
24. Wassef L. *et al.*  $\beta$ -Carotene-Producing Bacteria Residing in the Intestine Provide Vitamin A to Mouse Tissues In Vivo. *J. Nutr.* **144**, 608–613 (2014).
  25. Schnäbele K. *et al.* Effects of carrot and tomato juice consumption on faecal markers relevant to colon carcinogenesis in humans. *Br. J. Nutr.* **99**, 606–613 (2020).
  26. Rinninella E. *et al.* What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms* **7**, 1–14 (2019).
  27. Sun W, Hailong Z, Zonglin L, Xun S, Dandan Z, Shuhui W. Modulation of Gut Microbiota by Fucoxanthin During Alleviation of Obesity in High-Fat Diet-Fed Mice. *J. Agric. Food Chem.* **68**, 5118–5128 (2020).
  28. Guo B, Liu B, Wei H, Cheng KW, Chen F. Extract of the Microalga *Nitzschia laevis* Prevents High-Fat-Diet-Induced Obesity in Mice by Modulating the Composition of Gut Microbiota. *Mol. Nutr. Food Res.* **63**, 1–14 (2019).
  29. Guo B, Bo Y, Xiaoyang P, Tianpeng C. Fucoxanthin modulates cecal and fecal microbiota differently based on diet. *Food Funct.* **10**, 5644–5655 (2019).
  30. Lu Zhang, Mengxuan S, Junfu J, Xiosong H. Gut microbiota determines the prevention effects of *Luffa cylindrica* (L.) Roem supplementation against obesity and associated metabolic disorders induced by high-fat diet. *FASEB J.* 10339–10352 (2020).
  31. Wiese M. *et al.* Prebiotic Effect of Lycopene and Dark Chocolate on Gut Microbiome with Systemic Changes in Liver Metabolism, Skeletal Muscles and Skin in Moderately Obese Persons. Clinical Study. *Biomed Res. Int.* 1–15 (2019).
  32. Wang J. *et al.* Xanthophyllomyces dendrorhous-Derived Astaxanthin Regulates Lipid Metabolism and Gut Microbiota in Obese Mice Induced by A High-Fat Diet. *Mar. Drugs* **14**, 1–10 (2019).
  33. Mingjun L, Wenwen L, Ying C. Fucoxanthin: A promising compound for human inflammation-related diseases. *Life Sci.* **255**, (2020).

34. Kang YE. *et al.* The roles of adipokines, proinflammatory cytokines, and adipose tissue macrophages in obesity-associated insulin resistance in modest obesity and early metabolic dysfunction. *PLoS One* **11**, (2016).
35. Lippert K. *et al.* Gut microbiota dysbiosis associated with glucose metabolism disorders and the metabolic syndrome in older adults. *Benef. Microbes* **8**, 545–556 (2017).
36. Delzenne NM, Cani PD. Interaction Between Obesity and the Gut Microbiota: Relevance in Nutrition. *Annu. Rev. Nutr.* **31**, 15–31 (2011).
37. Louis P, Flint H. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol. Lett.* **294**, 1–8 (2009).
38. Castaner O. *et al.* The Gut Microbiome Profile in Obesity: A Systematic Review. *Int. J. Endocrinol.* **2018**, (2018).
39. Chelakkot C, Ghim J, Ryu S. H. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Exp. Mol. Med.* 2018 508 **50**, 1–9 (2018).
40. Kao TH, Huang CW, Chen B. Functional components in *Luffa cylindrica* and their effects on anti-inflammation of macrophage cells. *Food Chem.* **135**, 386–395 (2012).
41. Bai J, Zhu Y, Dong Y. Modulation of gut microbiota and gut-generated metabolites by bitter melon results in improvement in the metabolic status in high fat diet-induced obese rats. *J. Funct. Foods* **41**, 127–134 (2018).
42. Zhu R. *et al.* Lycopene in protection against obesity and diabetes: A mechanistic review. *Pharmacol. Res.* 104966 (2020).