
Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

La microbiota intestinal como órgano metabólico y sus interacciones con la dieta

Egilea / Autor:

Martín Balerdi Trébol

Zuzendariak / Directores:

Elena Eraso Barrio y Guillermo Quindós Andrés

© 2019, Martín Balerdi Trébol

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 DEFINICIÓN.....	1
1.2 METAGENÓMICA Y ESTUDIO DE LA MICROBIOTA	2
1.3 FUNCIONES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL	3
1.4 MODELO ECOLÓGICO DE LA SIMBIOSIS MICROBIOTA-HUÉSPED....	5
1.5 LA DIETA COMO MODULADORA DE LA MICROBIOTA	7
1.6 DISBIOSIS Y ENFERMEDADES METABÓLICAS	10
2. OBJETIVOS.....	13
3. MATERIAL Y MÉTODOS	14
4. RESULTADOS	15
5. DISCUSIÓN.....	16
5.1 ESTUDIOS DE LAS INTERACCIONES ENTRE DIETA Y MICROBIOTA EN MODELOS DE RATONES HUMANIZADOS.....	16
5.2 ESPECIES DE LA MICROBIOTA AFECTADAS POR LA DIETA.....	20
6. CONCLUSIONES.....	33
7. BIBLIOGRAFÍA.....	35

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Disbiosis: desequilibrio en la composición bacteriana de un nicho ecológico en comparación con el patrón considerado normal.

Metagenoma: genoma colectivo del conjunto de microorganismos que constituyen una comunidad ecológica.

Metagenómica: rama de la ciencia que estudia el material genético de las muestras recuperadas directamente de un determinado entorno biológico para conocer su composición microbiana, evitando la necesidad del aislamiento y cultivo individual de sus componentes.

Microbioma: genoma colectivo del conjunto de microorganismos que colonizan un nicho ecológico.

Microbiota: conjunto de comunidades microbianas que coloniza un determinado nicho ecológico.

Filotipo: grupo microbiológico definido por el grado de similitud entre secuencias de ADN que codifica para el ARN ribosómico 16S.

Probióticos: microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud.

ABREVIATURAS

AM: dieta estándar americana.

ARNr: ARN ribosómico.

CR: nutrición optimizada y restringida de calorías.

DM2: diabetes mellitus tipo 2.

ECV: enfermedad cardiovascular.

EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

FMT: trasplante fecal de microbiota.

GF: gangrena de Fournier.

HS: hidradenitis supurativa.

ITU: infección del tracto urinario.

LDL: lipoproteína de baja densidad.

LPS: lipopolisacárido.

MALT: tejido linfoide asociado a mucosas.

NF- κ B: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas.

SCFA: ácidos grasos de cadena corta.

TMAO: N-óxido de trimetilamina.

TNF- α : factor de necrosis tumoral α .

1. INTRODUCCIÓN

1.1 DEFINICIÓN

La microbiota intestinal humana es el conjunto de microorganismos que habitan en el tracto gastrointestinal humano, principalmente en el colon. En esta localización hay más de 100 billones de microorganismos la mayoría de los cuales pertenecen al Dominio Bacteria, aunque también se pueden encontrar representantes de los Dominios Archaea y Eukarya e incluso virus (Robles-Alonso y Guarner 2013). Esta microbiota ha ido evolucionando al igual que sus huéspedes y contiene 500 veces más genes que nuestro propio genoma (Sonnenburg y Bäckhed 2016). La microbiota intestinal humana afecta significativamente a nuestra fisiología y fisiopatología (Polanco 2015).

Mediante el estudio de heces humanas se conoce que solo se encuentran en nuestro tracto gastrointestinal representantes de entre 7 y 9 de los 55 filos que componen el Dominio Bacteria. El 90% de los microorganismos del Dominio Bacteria de la microbiota intestinal pertenecen a las Divisiones Bacteroidetes y Firmicutes. Otras Divisiones que tienen una proporción abundante son Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria y Verrucobacteria. Los géneros más representativos de la División Firmicutes son *Faecalibacterium*, *Roseburia* y *Clostridium* y de la División Bacteroidetes son *Bacteroides* y *Prevotella*, hay una alta variabilidad interindividual.

La microbiota intestinal humana se puede clasificar en diferentes enterotipos, en cada uno predomina un género bacteriano: enterotipo 1, predomina *Bacteroides*; enterotipo 2, predomina *Prevotella*; y enterotipo 3, predomina *Ruminococcus*. Estos enterotipos podrían deberse a patrones dietéticos de larga evolución, el enterotipo 1 estaría asociado a una dieta rica en grasas y proteínas, mientras que el enterotipo 2 estaría asociado a una dieta rica en hidratos de carbono (Robles-Alonso y Guarner 2013).

El intestino humano es un hábitat en el que se encuentran numerosos microorganismos, sobre todo bacterias, que se han adaptado a vivir en la mucosa o en la luz intestinal. En el ecosistema microbiano intestinal hay especies que

colonizan permanentemente el tracto gastrointestinal y otras que lo hacen temporalmente (Polanco 2015).

En cada una de las etapas de la vida del ser humano encontramos una microbiota intestinal diferente en cuanto a diversidad, composición y funciones, adaptándose a nuestras necesidades fisiológicas y particularmente a los cambios de la dieta. Las relaciones sociales y el entorno influyen en la transmisión de microbiota entre generaciones ya que una de las maneras de transmisión de la microbiota es el contacto estrecho interpersonal.

1.2 METAGENÓMICA Y ESTUDIO DE LA MICROBIOTA

Para poder estudiar la microbiota la técnica ideal es la biopsia intestinal de diferentes lugares del tracto gastrointestinal, pero este es un método muy invasivo y complejo de realizar a una población relevante. En su lugar se analizan muestras de heces ya que la mitad de la masa fecal está compuesta por bacterias (Icaza-Chávez 2013). Los estudios clásicos de la microbiota se realizaban con cultivos bacterianos. Al utilizar medios de cultivo habituales no se podían aislar aquellas bacterias que no eran capaces de crecer en esos sustratos nutritivos aportando una visión sesgada de la composición bacteriana de la microbiota fecal. El desarrollo de las técnicas de secuenciación de alto rendimiento ha supuesto un gran avance en este campo ya que permiten analizar el material genético presente en la muestra clínica y analizar la composición de la comunidad bacteriana y su abundancia relativa (Robles-Alonso y Guarner 2013). Para complementar estos estudios, se puede utilizar una muestra obtenida por aspiración de la zona de contacto entre la microbiota de la luz intestinal y la que se encuentra en la mucosa. De esta forma se valoraría tanto la microbiota que se elimina por las heces como la que permanece en la mucosa intestinal (Mottawea et al., 2019).

El análisis de la composición microbiana de una comunidad se inicia con la extracción del ADN de una muestra biológica y se realiza una amplificación y una secuenciación de los genes que codifican para la subunidad 16S del ARN ribosómico (ARNr). Se utiliza el gen 16S ya que está presente universalmente en todas las bacterias y tiene unas regiones constantes y otras variables. De esta manera comparando las similitudes y diferencias en su secuencia de nucleótidos se puede

hacer una caracterización taxonómica de las bacterias que componen una comunidad. Otro abordaje consiste en secuenciar todo el ADN presente en la muestra y con esta información se puede inferir propiedades funcionales y metabólicas de la comunidad bacteriana (Robles-Alonso y Guarner 2013).

1.3 FUNCIONES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

Se puede considerar que la microbiota intestinal se comporta como un órgano metabólico debido a las diversas funciones que realiza a su huésped cuando se establece una simbiosis entre ambos. Un ejemplo es la necesidad de que ciertas bacterias estén presentes en la microbiota intestinal para una correcta nutrición y desarrollo corporal y un adecuado mantenimiento del sistema inmunitario. La homeostasis intestinal entre el huésped y su microbiota es clave para poder utilizar la energía de los alimentos de manera eficiente y protegerse de los microorganismos patógenos (Polanco 2015). Además, la colonización bacteriana participa en la maduración del sistema inmune y endocrino (Icaza-Chávez 2013).

Entre las funciones de la microbiota intestinal destacan las siguientes:

- Función metabólica: mediante el procesado de productos de la dieta no digeribles (fibra) y del moco intestinal.
- Función defensiva: actúa como una barrera contra microorganismos patógenos.
- Función trófica: regula la proliferación y diferenciación de las células epiteliales.
- Función inmunológica: participa en el desarrollo y homeostasis del sistema inmunitario.

Es determinante conocer la microbiota intestinal, así como sus funciones, para descubrir qué relación tienen sus alteraciones con la aparición de enfermedades tanto digestivas como extradigestivas.

Uno de los procesos que modula la microbiota bacteriana es la permeabilidad y la función de barrera de la mucosa intestinal que constituye un mecanismo defensivo importante contra la colonización y la translocación microbiana entre el intestino y el torrente sanguíneo. La competición por los nutrientes también es un mecanismo que

permite a la microbiota comensal excluir a microorganismos potencialmente patógenos (Serra 2016).

La microbiota intestinal se encarga de convertir la fibra de la dieta en carbohidratos simples y ácidos grasos de cadena corta (SCFA), como los ácidos propiónico, acético y butírico (**Figura 1**). Los dos primeros se absorben en la circulación portal y el butirato sirve de sustrato energético para los colonocitos. Los ácidos grasos de cadena corta representan el 5-10% de los requerimientos energéticos diarios del ser humano. Además, cumplen dos funciones: proporcionar calorías y actuar como moléculas reguladoras (Icaza-Chávez 2013).

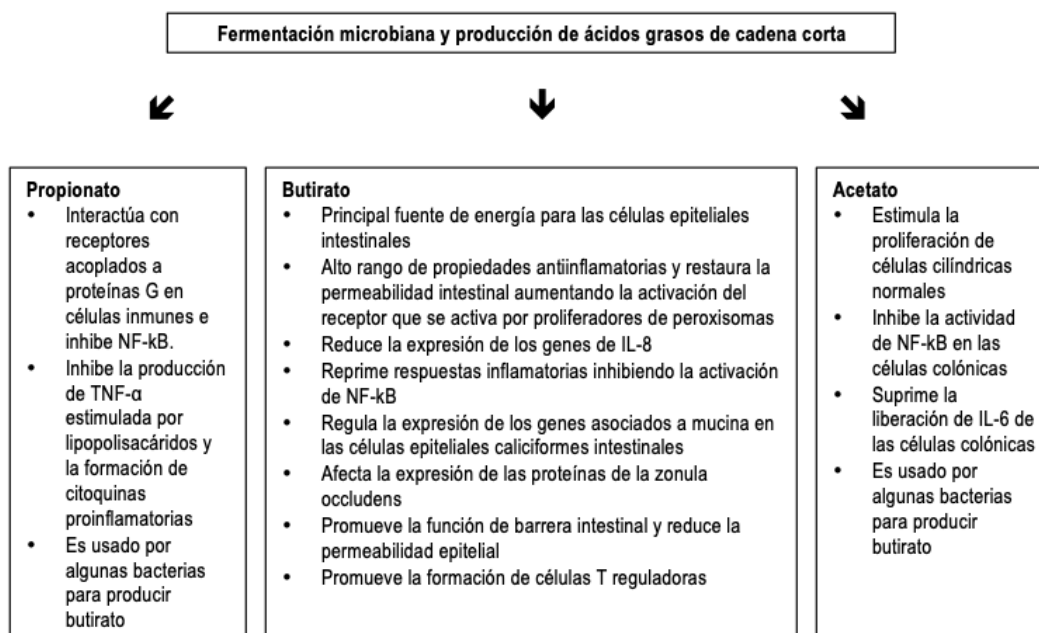


Figura 1. Ácidos grasos de cadena corta (SCFA) producidos por la fermentación de la microbiota intestinal y sus funciones promotoras de la salud en el epitelio intestinal (Adaptado de Hiippala et al., 2018). NF-κB: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas; TNF-α: factor de necrosis tumoral α.

1.4 MODELO ECOLÓGICO DE LA SIMBIOSIS MICROBIOTA-HUÉSPED

Los conceptos de conflicto y cooperación son comunes en biología. En el cuerpo humano, el conflicto y la cooperación entre células con material genético distinto pueden afectar profundamente a la salud. Algunos ejemplos de estas interacciones son las neoplasias y la preeclampsia. En las neoplasias, las mutaciones en el material genético celular generan poblaciones celulares distintas a las basales que se aprovechan del huésped. En la preeclampsia, existe un conflicto en la relación maternofetal. Ambas enfermedades tienen en común el hecho de que coexisten células con diferente genoma e intereses distintos que provocan un conflicto (Wasielowski et al., 2016).

Las interacciones entre la microbiota y el huésped comprenden desde el mutualismo (beneficio mutuo) hasta el parasitismo (el parásito causa un perjuicio al huésped). Los microbios benefician al huésped con la producción de energía y vitaminas e impidiendo la invasión por microorganismos patógenos. El huésped beneficia a los microbios proporcionándoles sustratos nutritivos y un hábitat acogedor. Sin embargo, la microbiota intestinal también puede contribuir a la malnutrición del huésped y al desarrollo de enfermedades infecciosas, inflamatorias crónicas, metabólicas y cardiovasculares. En ecología, un principio fundamental es que el acceso a los recursos nutritivos y a un hábitat determina las interacciones entre los organismos; si hay pocos recursos habrá una competición que actúa como presión selectiva. En el ecosistema del cuerpo humano, las poblaciones microbianas compiten entre ellas de manera indirecta, interfiriendo mediante la utilización de recursos limitados, o de manera directa, causando un daño al competidor para tener acceso a los mejores nutrientes y al hábitat menos árido. También pueden compartir recursos, como cuando unas especies microbianas utilizan los productos finales del metabolismo de otras (Wasielowski et al., 2016).

La colonización microbiana del intestino del ser humano se inicia con el nacimiento. En los partos vaginales se produce una transmisión vertical al ingerir el neonato los microorganismos maternos cuando pasa por el canal vaginal. La lactancia materna también contribuye a este proceso ya que la leche materna contiene oligosacáridos que sirven de alimento a la microbiota mutualista del lactante. Los niños que reciben

lactancia materna tienen una microbiota en la que predominan las bifidobacterias. Esta microbiota induce una respuesta inmune de tolerancia (tolerógena o tolerogénica), reduce el riesgo de colonización por microorganismos patógenos, y el riesgo de infección e inflamación intestinal. Cuando se acaba la lactancia materna, los microbios se alimentan de los glicanos producidos por las células epiteliales intestinales que son estructuralmente similares a los oligosacáridos de la leche materna. El epitelio intestinal está cubierto por una capa de moco que está formada por un núcleo proteico cubierto por cadenas de carbohidratos O-glicosilados (glicosaminoglicanos o mucopolisacáridos). Las mucinas O-glicosiladas sirven de nutrientes para las bifidobacterias que a cambio producen SCFA y de esta manera el huésped recupera parte de la energía empleada en producir las mucinas. Además, las bacterias comensales se unen a ligandos de glicanos en el moco impidiendo que las bacterias patógenas atraviesen esta capa protectora (Wasielewski et al., 2016).

Una forma de relación mutualista entre el huésped y su microbiota sería la digestión de los polisacáridos de la dieta (fibra) ya que la energía que contienen no es accesible para el huésped si no son fermentados previamente por la microbiota (**Figura 2**). Las bacterias degradadoras de fibra han permitido que los seres humanos tengamos una dieta más amplia, sin la necesidad de desarrollar cambios genéticos para poder digerir la fibra vegetal. Además, estos microorganismos ocupan nichos ecológicos que impiden que las bacterias patógenas se adhieran, con lo que ahorran gran cantidad de energía al huésped, ya que no tiene que activar una respuesta inmunitaria contra estos. En la evolución de los mamíferos se cree que los microbios degradadores de fibra fueron un prerequisite para que pudieran convertirse en herbívoros. Estos microbios se convirtieron en simbioses, se adaptaron a vivir en el entorno intestinal y se volvieron dependientes de la transmisión vertical por parte de los huéspedes (Wasielewski et al., 2016).

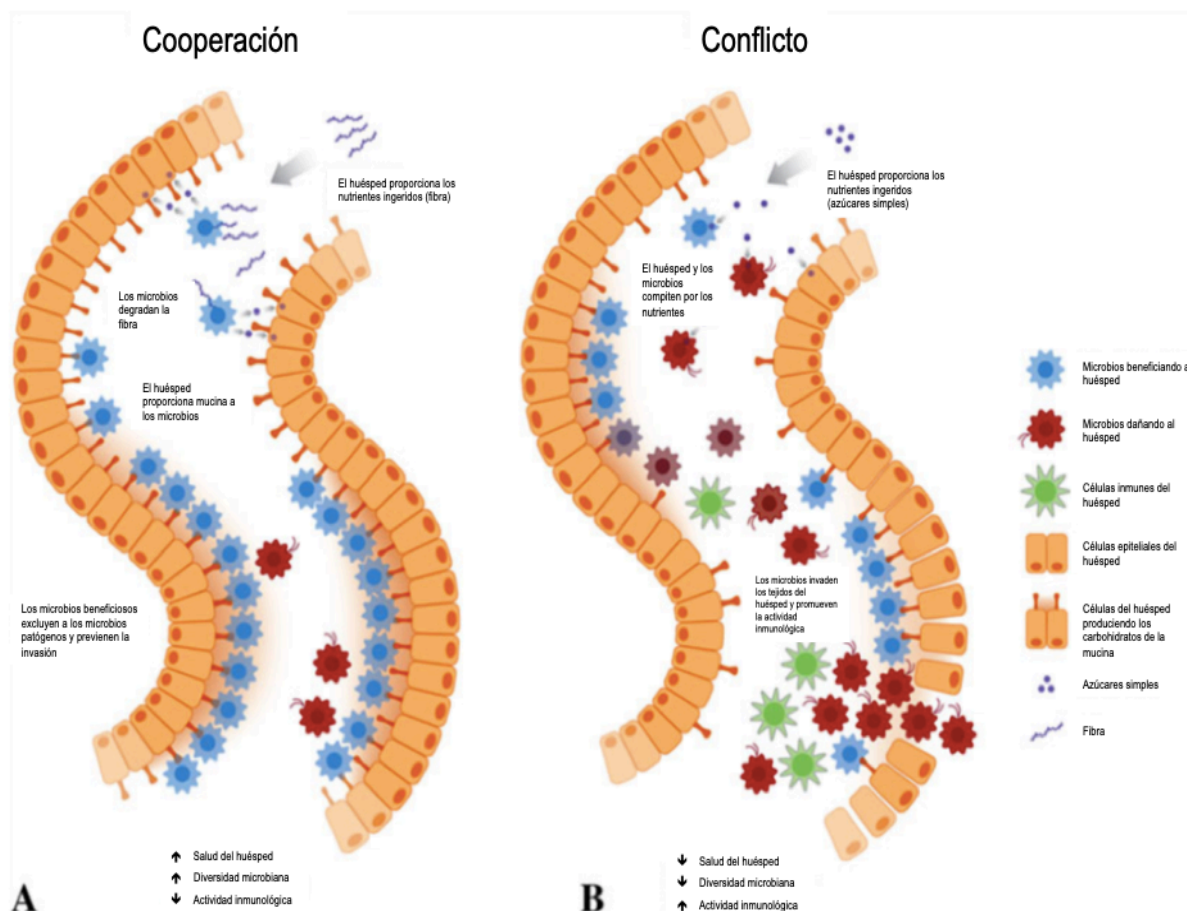


Figura 2. Conflicto y cooperación en el intestino (Adaptado de Wasielewski et al., 2016).

A: La cooperación entre el huésped y la microbiota se produce al ingerir fibra en la dieta o cuando las células intestinales producen moco que ayuda al crecimiento de los microorganismos que habitan en él.

B: El conflicto ocurre cuando la microbiota y el huésped compiten por los mismos recursos, como al ingerir dietas altas en azúcares simples, grasas y emulsificantes presentes en la comida procesada.

1.5 LA DIETA COMO MODULADORA DE LA MICROBIOTA

Hay varios factores que influyen en la composición de la microbiota intestinal. Los factores genéticos son intrínsecos y no se pueden controlar, en cambio, los factores externos son modificables. Entre los factores externos destaca la dieta, que modula la composición y función de la microbiota intestinal en humanos (Sonnenburg y Bäckhed 2016).

Los cambios en la dieta influyen en la microbiota intestinal de diferentes modos. Los cambios importantes en la dieta provocan rápidas respuestas en la microbiota. En

estudios realizados en personas a los que se sometió a diversos cambios en la dieta, se observó en todos los casos como la función y composición de la microbiota intestinal cambiaba en 1-2 días por esta intervención dietética. Estos resultados son congruentes con la capacidad de las poblaciones microbianas de duplicar su población en pocas horas y con la eliminación de ellas que realiza el intestino en la comunidad cada 1-2 días.

El factor principal que determina la composición de la microbiota intestinal de un individuo son los hábitos dietéticos a largo plazo, a pesar de que puedan ocurrir cambios rápidos y transitorios. Un determinado cambio en la dieta puede tener efectos muy variables en los diferentes individuos dado que cada uno tiene una microbiota intestinal particular. Si se realiza una modificación en la dieta, incrementando el consumo de fibra y disminuyendo el de energía, se puede aumentar la diversidad microbiana pero solo en aquellas personas que de base tengan poca diversidad microbiana y, por tanto, margen para aumentarla (Sonnenburg y Bäckhed 2016).

Un aporte metabólico específico puede alterar la composición de la microbiota con el tiempo, mediante la selección de las vías metabólicas y los microorganismos que las desarrollan. Para que se produzca esta alteración es necesario que haya un reservorio de microorganismos con funciones seleccionables, bien que estén presentes en la comunidad de la microbiota intestinal o sean capaces de invadir desde una fuente ambiental. No hay que pasar por alto que otros mecanismos no relacionados con la dieta, como las infecciones por bacteriófagos, pueden ser la base de los cambios en la comunidad microbiana e interactuar o actuar a la vez que los efectos mediados por la dieta (Sonnenburg y Bäckhed 2016).

A la hora de realizar estudios de cambios de dieta en humanos se presentan varios problemas, como son la pobre adherencia a regímenes dietéticos por parte de los participantes en el estudio, limitaciones presupuestarias que hacen elegir entre estudios controlados con cohortes pequeñas o estudios con cohortes mayores pero con el control en manos de los participantes, o la difícil identificación de qué cambio en la dieta ha sido responsable de la modificación de la microbiota, teniendo en cuenta que muchos cambios dietéticos son capaces de influir directamente en el

metabolismo del huésped sin depender de su microbiota. Debido a todos estos problemas resulta más sencillo llevar a cabo estudios en modelos animales, en concreto en animales libres de microorganismos o animales axénicos. Los estudios más frecuentes, usan ratones obtenidos por cesárea en condiciones asépticas como huésped y se les trasplanta la microbiota objeto de estudio. Los modelos animales permiten un control mucho más estricto de la dieta de los participantes en el estudio y tener múltiples réplicas biológicas de la respuesta de una sola microbiota (Sonnenburg y Bäckhed 2016).

La transferencia de microbiota desde ratones alimentados con una dieta occidental de países industrializados a ratones libres de gérmenes les transfiere a estos últimos el fenotipo de obeso. En cambio, los ratones libres de gérmenes están protegidos de la obesidad causada por la dieta cuando son alimentados con altas concentraciones de sacarosa y grasa, ya que alteran la composición de la microbiota y estos ratones carecen de ella. El origen de la grasa presente en la dieta también es importante, las grasas insaturadas alteran la microbiota de forma positiva protegiendo del aumento de peso inducido por la grasa. La comida procesada contiene grandes cantidades de carbohidratos simples y grasas que pueden ejercer un efecto inesperado en el metabolismo del huésped mediado por la microbiota. Los emulsificantes y edulcorantes artificiales también presentes en la comida procesada, están implicados en el desarrollo del síndrome metabólico a través de la modulación de la microbiota en ratones. Las dietas occidentales de los países industrializados se caracterizan por la escasez de fibra de origen vegetal que es un sustrato importante para la microbiota y que, sumado a la abundancia de nutrientes en la comida procesada que perjudican a la microbiota, podría ser esencial para entender las enfermedades metabólicas (**Figura 3**) (Sonnenburg y Bäckhed 2016).

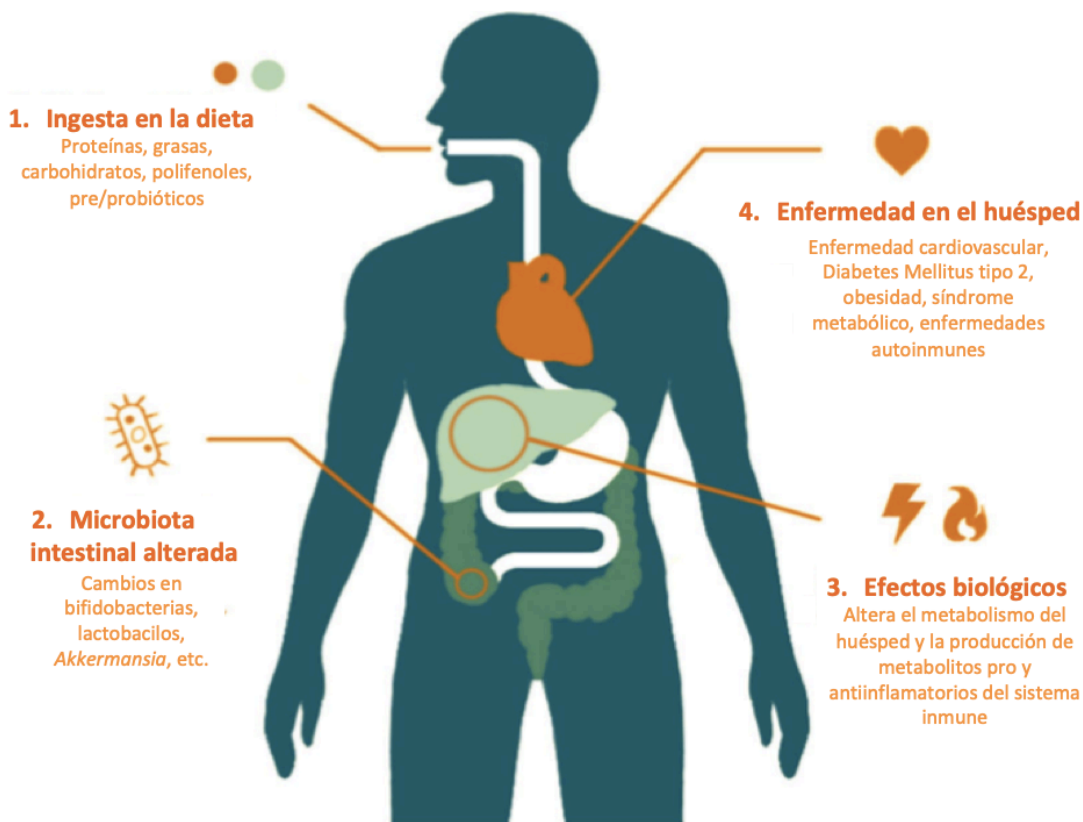


Figura 3. Impacto de la dieta en la microbiota intestinal y salud humana (Adaptado de Singh et al., 2017).

1.6 DISBIOSIS Y ENFERMEDADES METABÓLICAS

Entre las funciones de la microbiota se encuentra el mantenimiento de la barrera intestinal, que es esencial para que haya un estado de homeostasis intestinal que permita la correcta funcionalidad del intestino. Si la función de barrera está alterada pueden producirse enfermedades intestinales y sistémicas. Cuando la microbiota y su huésped están en equilibrio, la microbiota se encarga de mantener alerta el sistema inmunitario del huésped y, a su vez, envía señales reguladoras que inducen tolerancia a la misma (Hiippala et al., 2018).

La composición microbiana se ve afectada por factores endógenos, como la fisiología e inmunidad del huésped, y exógenos, como la dieta y la medicación. En la sociedad actual los mayores moduladores de la microbiota son una exposición deficitaria a los microbios medioambientales debida a los avances sanitarios y a las medidas higiénicas, el consumo de alimentos procesados y pobres en fibra y el uso

frecuente de antibióticos. Estos moduladores pueden llevar a la microbiota a un estado de disbiosis asociado con diversas enfermedades, aunque todavía no se conocen los mecanismos por los que se producen (Hiippala et al., 2018).

La hipótesis de la higiene consiste en una exposición reducida en la infancia a los agentes externos e infecciosos en las sociedades desarrolladas que podría influir en que no se produzca una correcta colonización inicial del intestino por microbiota comensal. La microbiota comensal es la que debe educar al sistema inmune para evitar una hiperreactividad frente a estos agentes externos. Los agentes externos e infecciosos son consecuencia de los avances sanitarios y las medidas higiénicas de potabilización del agua y procesado alimentario. La prevalencia de enfermedades autoinmunes como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ha aumentado muy rápidamente en los países occidentales en comparación con sociedades menos desarrolladas (Kaplan y Brancale 2017).

La disbiosis microbiana se caracteriza por la alteración de la composición y la reducción de la diversidad y estabilidad de la microbiota. En estados de disbiosis se producen frecuentes diarreas que llevan a una mayor pérdida de microbiota, alteración de la permeabilidad del epitelio, invasión de la barrera mucosa y, consecuentemente, respuestas proinflamatorias. Si hay disbiosis microbiana puede haber desórdenes inmunológicos, metabólicos o neuronales e, inversamente, este tipo de desórdenes suelen aparecer asociados a disbiosis. Aún no se sabe cuál es la causa y cuál el efecto. En estos estados de desequilibrio se ha observado que aumenta la proporción de las bacterias anaerobias facultativas, en cambio, disminuye la proporción de bacterias anaerobias estrictas. Estas últimas tienen una función protectora mediante la síntesis de SCFA (Hiippala et al., 2018).

En la disbiosis, la microbiota pierde la capacidad de promover la homeostasis intestinal y exacerba la inflamación intestinal. En diversas enfermedades (EII, cáncer colorrectal, síndrome metabólico, diabetes o atopia) se ha observado que el estado de disbiosis lleva a una alteración de la función de barrera de las células epiteliales y se pone en contacto el contenido intestinal con otros tejidos, provocando una respuesta inflamatoria. En las enfermedades con reacción inflamatoria se utilizan fármacos antiinflamatorios pero no se trata la disbiosis intestinal ni se restaura la integridad del

epitelio que es lo que mantiene la homeostasis intestinal. Hasta ahora se han utilizado lactobacilos y bifidobacterias como probióticos, pero hay otras especies comensales que podrían emplearse como probióticos de última generación. Estas especies podrían promover la salud fortaleciendo la barrera epitelial del intestino y reduciendo la inflamación aunque todavía no han sido probadas (Hiippala et al., 2018).

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de esta revisión es resaltar la importancia de la microbiota intestinal en la salud humana. Se están realizando numerosos estudios de investigación sobre este tema, pero fuera del ámbito de la investigación en la práctica clínica los profesionales de la salud no le otorgan demasiada relevancia.

Las bacterias que habitan en el intestino humano pueden servir como posibles dianas terapéuticas o como potenciales nuevos medicamentos. Para poder utilizarlas como diana terapéutica es necesario conocer los mecanismos que asocian la disbiosis con determinadas enfermedades. Se ha observado que determinadas especies comensales contribuyen a la resolución de la disbiosis y se podrían aislar y emplear como probióticos dirigidos contra enfermedades específicas en enfermos concretos (terapia individualizada).

En esta revisión también tienen un papel destacado las interacciones de la dieta con la microbiota intestinal, ya que la dieta es el modulador exógeno más importante de la microbiota intestinal. De cara al tratamiento de una enfermedad no se puede cambiar la carga genética de la persona que la padece y que le ha predisposto a sufrirla, pero cambiar la dieta es una intervención muy sencilla y que podría eliminar el ambiente proinflamatorio que favorece que se desarrollen algunas enfermedades autoinmunes o inflamatorias.

La suma de una dieta rica en fibra, que promueva el crecimiento de la microbiota comensal y que favorezca la homeostasis intestinal y un estado antiinflamatorio, y probióticos de última generación, que se adecuen a las necesidades de cada individuo y de cada enfermo, supone un nuevo abordaje de muchas enfermedades que podría cambiar el futuro de la Medicina.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Antes de comenzar esta revisión se hizo una lectura del libro *La microbiota intestinal* de Carmen Peláez y Teresa Requena, investigadoras del CSIC (Peláez y Requena 2017). Esta lectura aportó una visión global del conocimiento científico que se tenía hasta ese momento de este tema en particular. Además, las autoras del libro sugirieron varios artículos que podrían ser de interés para este trabajo después de ser contactadas por correo (Deehan et al., 2017; Flint et al., 2017; Harrison y Taren 2018; Lyu y Hsu 2018; Makki et al., 2018; Requena et al., 2018; Rowland et al., 2018; Shorrt et al., 2018; Spanogiannopoulos et al., 2016; Turrone et al., 2018; Zengler y Zaramela 2018).

Después se realizó una búsqueda de artículos que relacionaran los conceptos de microbiota intestinal, microbioma gastrointestinal, dieta, metabolismo humano, probióticos, salud, comportamiento alimentario y ratones en la plataforma PubMed. Se utilizaron los siguientes términos MeSH: “diet” AND “intestinal microbiota” OR “gastrointestinal microbiome”, “diet” AND “intestinal microbiota” OR “gastrointestinal microbiome” AND “human metabolism”, “diet” AND “gastrointestinal microbiome” OR “intestinal microbiota” AND “health”, “probiotics” AND “intestinal microbiota” OR “gastrointestinal microbiome” AND “metabolism”, “intestinal microbiota” OR “gastrointestinal microbiome” AND “diet” AND “feeding behaviour” AND “mice”. Esta búsqueda se inició el 1 de septiembre de 2018 y se restringió a los artículos publicados en los últimos 10 años. Por un lado, se buscaron estudios en ratones relacionados con la dieta y el comportamiento alimentario y, por otro, estudios y revisiones en humanos relacionados con la dieta, el metabolismo humano, la salud y los probióticos. Por último, se incluyeron algunos artículos de las listas de referencias de los artículos mencionados anteriormente.

4. RESULTADOS

En la búsqueda bibliográfica se identificaron 169 artículos, de los cuales se seleccionaron 103 después de leer los resúmenes. Al analizar de forma más detallada los artículos seleccionados se incluyeron 71 en las referencias después de excluir aquellas publicaciones no relacionadas con el objetivo de la presente revisión.

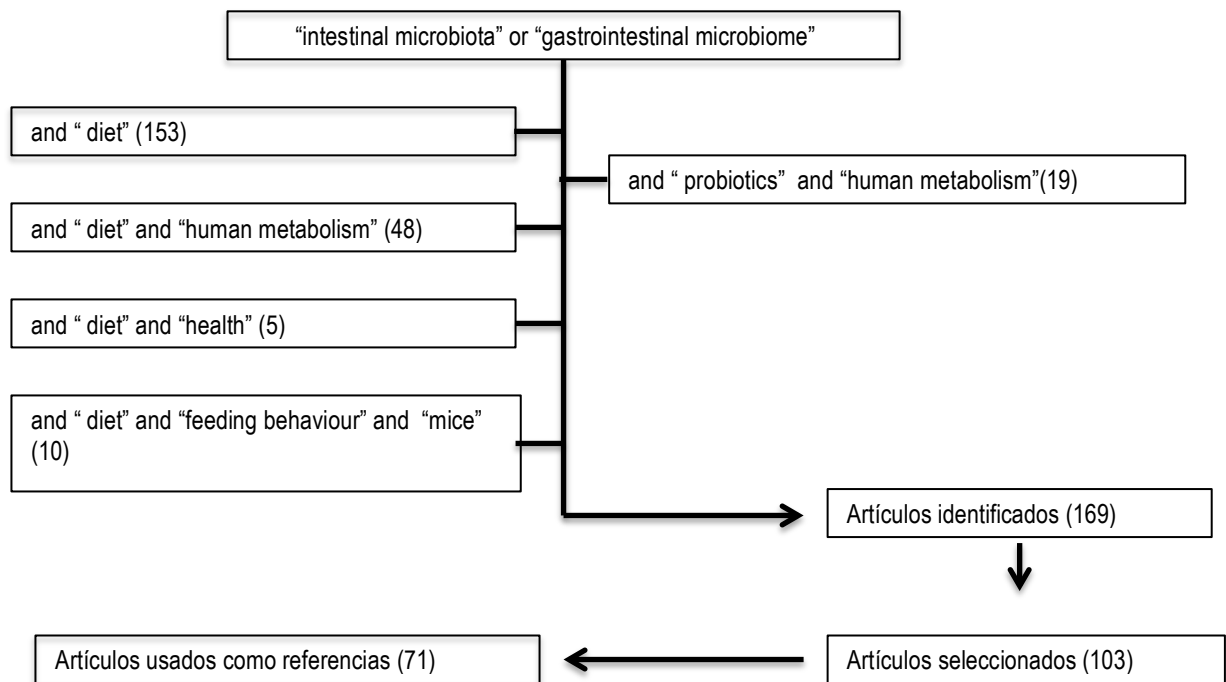


Figura 4. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica realizada en PubMed.

5. DISCUSIÓN

5.1 ESTUDIOS DE LAS INTERACCIONES ENTRE DIETA Y MICROBIOTA EN MODELOS DE RATONES HUMANIZADOS

En la **Tabla 1** se comparan los modelos empleados para el estudio de las interacciones entre la dieta y la microbiota en ratones libres de gérmenes (Carmody et al., 2015; Griffin et al., 2017; Sonnenburg et al., 2016).

Tabla 1. Comparación de los modelos empleados para el estudio de las interacciones entre la dieta y la microbiota en ratones libres de gérmenes a los que se les realiza trasplante de microbiota fecal.

	Carmody et al., 2015	Sonnenburg et al., 2016	Griffin et al., 2017
N	73	10 (4 generaciones)	30 (agrupados en tríos)
Especie de ratón	129S1/SvlmJ, A/J, C57BL6/J, NOD/LtJ, NZO/HILtJ	Swiss Webster	C57BL6/J
Técnica trasplante fecal	-	Sonda oral	Sonda oral
Dieta	Dieta baja en grasas y rica en polisacáridos de origen vegetal o dieta rica en grasas y carbohidratos	Rica en carbohidratos accesibles a la microbiota o baja en carbohidratos accesibles a la microbiota	1/3 AM, 1/3 CR, 1/3 dieta original del donante
Duración	>15 semanas	17 semanas	13 semanas
Muestras	Fecales	Fecales	Fecales
Técnica identificación microbiota	Secuenciación del ARNr 16S	Secuenciación del ARNr 16S	Secuenciación del ARNr 16S

AM: dieta estándar americana; ARNr: ARN ribosómico; CR: nutrición optimizada y restringida de calorías.

En el estudio realizado por Carmody et al. (2015) se utilizaron cinco especies distintas de ratones para determinar si era más importante la genética del huésped o los factores extrínsecos, como la dieta, en las variaciones interindividuales de la microbiota intestinal. Al alimentar a los ratones con una dieta rica en grasas y carbohidratos, se observó como la dieta altera la microbiota intestinal con independencia del genotipo del huésped. Estos resultados resaltan el importante

papel de la dieta en la conformación de la comunidad microbiana intestinal (Carmody et al., 2015).

En el estudio realizado por Sonnenburg et al. (2016) se muestran los cambios en la microbiota de ratones humanizados dependiendo de la dieta. Cuando se les administró una dieta que contenía una baja cantidad de carbohidratos accesibles para la microbiota, los cambios fueron reversibles de una generación de ratones a la siguiente; en cambio, la utilización de esta dieta a lo largo de varias generaciones generó una pérdida de diversidad microbiana que no fue recuperable con el aumento posterior de la cantidad de carbohidratos accesibles para la microbiota. Para poder restablecer la composición original de esa microbiota fue necesario administrar los taxones de microorganismos ausentes en combinación con los carbohidratos accesibles para la microbiota (Sonnenburg et al., 2016).

En el estudio realizado por Griffin et al. (2017), se concluyó que la microbiota intestinal se adapta a la dieta. Una dieta americana típica provoca una limitación de la diversidad microbiana y una pérdida duradera de taxones que solo se puede reponer mediante la modificación de la dieta junto con la exposición a una microbiota más saludable. En este estudio se comparó la microbiota de dos grupos de personas, las de un grupo eran delgadas y habían seguido una dieta baja en calorías durante años (CR, *calorie-restricted, optimized nutrition*), mientras que las personas del otro grupo tomaban una dieta americana estándar (AM). Se inoculó la microbiota de cada uno de los grupos en ratones y se analizó la respuesta al inducir cambios en la dieta.

Las dietas AM y CR tienen distintas proporciones de grasas, carbohidratos y proteínas. La mayor diferencia es que la dieta AM tiene un 40% más de proteínas de origen animal, lo que está relacionado con cambios en la composición de la microbiota. Los individuos del grupo CR no comían alimentos procesados ni refinados y su ingesta de calorías era un 50% menor respecto al otro grupo. Las dos cohortes fueron previamente evaluadas y se consideraron válidas para poder estudiar interacciones entre microbiota, dieta y metabolismo. El grupo CR tenía una mayor diversidad microbiana y cada grupo tenía especies bacterianas específicas de la dieta habitual consumida. Después, se hicieron trasplantes fecales de la microbiota de los

dos grupos de personas en ratones libres de gérmenes y se les alimentó con la dieta del grupo opuesto al trasplante recibido.

Los ratones que habían recibido un trasplante del grupo AM mostraron menos efecto a la exposición a una dieta CR. En cambio, al juntarlos con ratones con donante de microbiota CR sí que respondieron a la dieta CR asemejándose su microbiota, ya que los ratones son coprófagos y por lo tanto pueden transmitir su microbiota a los ratones con los que conviven. La pérdida de diversidad microbiana de las personas que consumían dieta AM impedía que los ratones que recibieron la microbiota AM respondieran a los cambios beneficiosos en su dieta (**Figura 5**).

Se pudo observar también un cambio metabólico producido por la microbiota: los ratones que habían recibido la microbiota CR tenían concentraciones hepáticas de leucina y lactato mayores que los controles AM pero al juntar a los dos grupos de ratones los AM alcanzan la misma concentración de metabolitos que los CR. La restricción crónica de calorías tiene un gran impacto en la fisiología del huésped, especialmente en su efecto de aumento de la longevidad.

Thaiss et al. (2016) observaron que la historia dietética es importante ya que ratones que previamente habían tomado una dieta alta en grasa al volver a darles la misma dieta tenían una respuesta aumentada, ganando peso más rápido y en mayor cantidad, lo que se conoce como efecto amplificado o *booster*.

Los estudios de Thaiss et al. (2016) y Griffin et al. (2017) sugieren que la cantidad de calorías de la dieta puede influir en la estructura de la comunidad microbiana pero el factor más determinante es la composición de la dieta. Sin embargo, las diferencias en la composición de la microbiota entre personas con dieta CR y AM también pueden ser debidas a otros factores, ya que las personas que siguen una dieta CR lo hacen con intención de mejorar su salud y es probable que tomen otras medidas que podrían contribuir, como el realizar ejercicio físico de forma regular, controlar el estrés o la calidad del sueño.

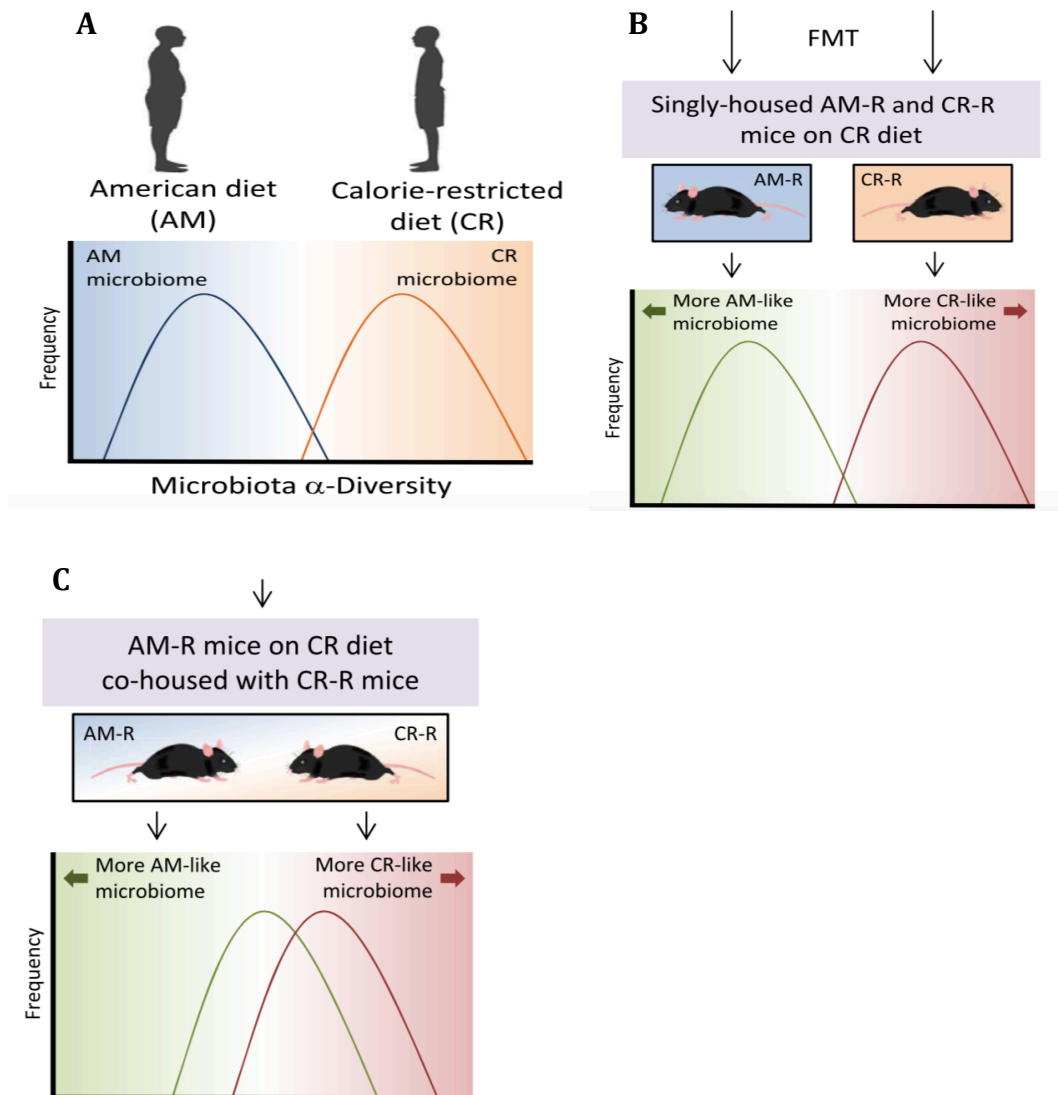


Figura 5. La exposición a una microbiota con mayor diversidad determina la respuesta a la intervención dietética en ratones que han recibido un trasplante de microbiota AM (Kaplan y Brancale 2017). AM: dieta estándar americana; CR: nutrición optimizada y restringida de calorías. FMT: trasplante fecal de microbiota.

Griffin et al. (2017) observaron que una larga exposición a la dieta AM restringe la diversidad microbiana de los ratones de forma permanente e irrecuperable a no ser que estos ratones convivan con otros animales con mayor diversidad microbiana. Este estudio propone otro mecanismo relacionado con la hipótesis de la higiene. Los humanos no son coprófagos como los ratones, pero el intercambio de bacterias puede depender de la cultura. La transmisión interpersonal de bacterias podría proporcionar

protección a la microbiota frente a los efectos negativos de un entorno excesivamente aséptico. Además del contacto limitado con animales, la tierra y las aguas no filtradas en las sociedades avanzadas, hay una disminución del contacto físico interpersonal. La pérdida de la exposición a otras microbiotas podría limitar la preservación de la diversidad microbiana ante los cambios del entorno.

5.2 ESPECIES DE LA MICROBIOTA AFECTADAS POR LA DIETA

En la **Tabla 2** se muestran algunas de las bacterias que pueden estar presentes en la microbiota intestinal humana y que se han asociado tentativamente con determinadas enfermedades, ya sea por su abundancia o por su ausencia. Además, se detallan los mecanismos fisiológicos que contribuyen o protegen de estas enfermedades.

Tabla 2. Especies presentes en la microbiota intestinal humana, sus mecanismos fisiológicos y su relación con los estados patológicos.

Bacterias	Cambios fisiológicos asociados	Estados patológicos asociados	Referencias
<i>Bifidobacterium</i> spp.	Producción de SCFA; mejora de barrera intestinal mucosa; concentraciones intestinales más bajas de LPS	Abundancia reducida en obesidad	63; 78
<i>Lactobacillus</i> spp.	Producción de SCFA; actividad antiinflamatoria y anticancerosa	Atenúa EII	9; 92
<i>Bacteroides</i> spp.	Activación de células T CD4+	Abundancia incrementada en EII	54; 64; 66; 97
<i>Alistipes</i> spp.	-	Presente en tejido de apendicitis aguda y abscesos rectales y cerebrales	68
<i>Bilophila</i> spp.	Promueve la inmunidad proinflamatoria Th1	<i>B. wadsworthia</i> observada en colitis, apendicitis perforada y gangrenosa, abscesos de hígado, colecistitis, GF, empiema, osteomielitis y HS	2; 39
<i>Clostridium</i> spp.	Promueve generación de células Th17	Muchas especies son patógenas causando tétanos, botulismo, gangrena gaseosa, colitis pseudomembranosa	2; 31
<i>Roseburia</i> spp.	Producción de SCFA	Abundancia reducida en EII	24
<i>Eubacterium</i> spp.	Producción de SCFA; formación de ácidos fenólicos beneficiosos	Abundancia reducida en EII	1; 77
<i>Enterococcus</i> spp.	-	Muchas especies son patógenas causando ITU, endocarditis, bacteriemia	26
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	Producción de SCFA; efectos antiinflamatorios	Abundancia reducida en EII y obesidad	59; 95
<i>Akkermansia muciniphila</i>	Efectos antiinflamatorios	Abundancia reducida en EII, obesidad y artritis psoriásica	4; 76; 91
<i>Escherichia coli</i>	Activación de receptores tipo toll	Abundancia incrementada en EII, gastroenteritis, ITU y meningitis	14; 67; 88
<i>Helicobacter pylori</i>	-	Gastritis, úlceras, cáncer tipo MALT	8; 48
<i>Streptococcus</i> spp.	-	Algunas especies son patógenas causando meningitis, neumonía y endocarditis	44

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; GF: gangrena de Fournier; HS: hidradenitis supurativa; ITU: infección del tracto urinario. LPS: lipopolisacáridos; MALT: tejido linfoide asociado a mucosas; SCFA: ácidos grasos de cadena corta.

Hay algunas asociaciones entre bacterias y enfermedades que están muy estudiadas y aceptadas, como puede ser la asociación etiológica de *Helicobacter pylori* con la gastritis, en la que se trata a los pacientes con una triple antibioterapia para evitar su progresión a una lesión tumoral. Están mejor caracterizadas las asociaciones negativas que las positivas. En consecuencia, especies como *Faecalibacterium prausnitzii* cuya abundancia está reducida en la EII y la obesidad, no se restablecen en la práctica clínica mediante la administración de probióticos ya que no se tienen en cuenta. Esta especie tiene efectos antiinflamatorios y podría servir para mejorar la sintomatología de estos pacientes.

Cada vez se conoce mejor el papel de cada especie de la microbiota intestinal humana y cómo aumenta o disminuye su abundancia en los estados patológicos, por lo que una terapia probiótica dirigida a restablecer las especies beneficiosas ausentes podría ser beneficioso en esas enfermedades. En la práctica clínica se tiende a administrar probióticos, como bifidobacterias, que son beneficiosos para proteger la microbiota intestinal humana durante los tratamientos antibióticos, pero puede que no sean tan efectivos en otras enfermedades como puede ser la EII. Habría que concretar cuáles son las especies beneficiosas cuya abundancia se ha reducido en esta enfermedad e intentar reponerlas. En el caso de la EII podrían ser *Roseburia* spp., *Eubacterium* spp., *F. prausnitzii* y *Akkermansia muciniphila*. De esta manera, sabiendo qué especies están aumentadas y cuales reducidas, se podría intentar reponer la homeostasis intestinal.

Por otro lado, entra en juego la dieta, ya que a través de esta se potencia el crecimiento de unas especies microbianas u otras en el tracto gastrointestinal. Se ha estudiado el efecto de cada componente de la dieta (proteínas, grasas, carbohidratos digeribles y no digeribles) y también se han estudiado dietas en su conjunto tomando como referente negativo la dieta de los países occidentales industrializados y como positivo la dieta mediterránea.

Se ha estudiado el efecto del consumo de proteínas en la microbiota intestinal humana (**Tabla 3**). Las proteínas analizadas en los estudios eran de tres orígenes distintos: de origen animal (carne, huevos y queso), de origen vegetal (guisante) y

del suero de la leche. En general, el consumo de proteínas se ha visto relacionado con un aumento de la diversidad microbiana con independencia de su origen (Cotillard et al., 2013; David et al., 2014). Aun así, no todas las proteínas elevan la proporción de las mismas especies de la microbiota. El consumo de proteínas de origen vegetal eleva la proporción de bifidobacterias y lactobacilos en la microbiota y, además, incrementa las concentraciones de SCFA con efecto antiinflamatorio y que ayudan a mantener la barrera de la mucosa intestinal. El consumo de proteínas del suero de la leche también aumenta la proporción de las bacterias comensales (bifidobacterias y lactobacilos) y además disminuye la carga de bacterias patógenas, como *Bacteroides fragilis* y *Clostridium perfringens* (Meddah et al., 2001; Romond et al., 1998; Świątecka et al., 2011). En cambio, los anaerobios tolerantes a la bilis, como *Bacteroides*, *Alistipes* y *Bilophila*, aumentan con el consumo de proteínas de origen animal. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en un estudio independiente que comparó la microbiota de niños italianos, mayores consumidores de carne, con la de niños africanos de áreas rurales (De Filippo et al., 2010). Las dietas con un alto contenido de proteínas y bajo de carbohidratos se correlacionan con una rápida pérdida de peso y, a menudo, son utilizadas por deportistas para aumentar su masa muscular y definición, pero pueden ser perjudiciales para la salud.

Tabla 3. Efecto del consumo de proteínas en la microbiota intestinal humana.

	Proteína animal	Proteína del suero de la leche	Proteína vegetal
Referencias	13; 15; 17; 22; 30; 45; 56; 58; 73; 86	58; 73	86
Diversidad microbiana	↑	↑	↑
Bifidobacterias	↓	↑	↑
Lactobacilos		↑	↑
<i>Bacteroides</i>	↑	↓	
<i>Alistipes</i>	↑		
<i>Bilophila</i>	↑		
Clostridios	↑	↓	
<i>Roseburia</i>	↓		
<i>Eubacterium rectale</i>	↓		

En la **Figura 6** se puede observar como una dieta con alto contenido de proteínas animales disminuye la proporción de bacterias comensales y aumenta la de patógenas. Este cambio en la microbiota a su vez disminuye las concentraciones de SCFA y aumenta las de N-óxido de trimetilamina, que es un compuesto proaterogénico. Al disminuir las concentraciones de SCFA aumenta el riesgo de EII y al aumentar las de N-óxido de trimetilamina aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular. Por lo tanto, el consumo de una dieta con alto contenido de proteínas animales supondría un riesgo incrementado de EII y de enfermedad cardiovascular (DeFilippis et al., 2016; Jantchou et al., 2010).

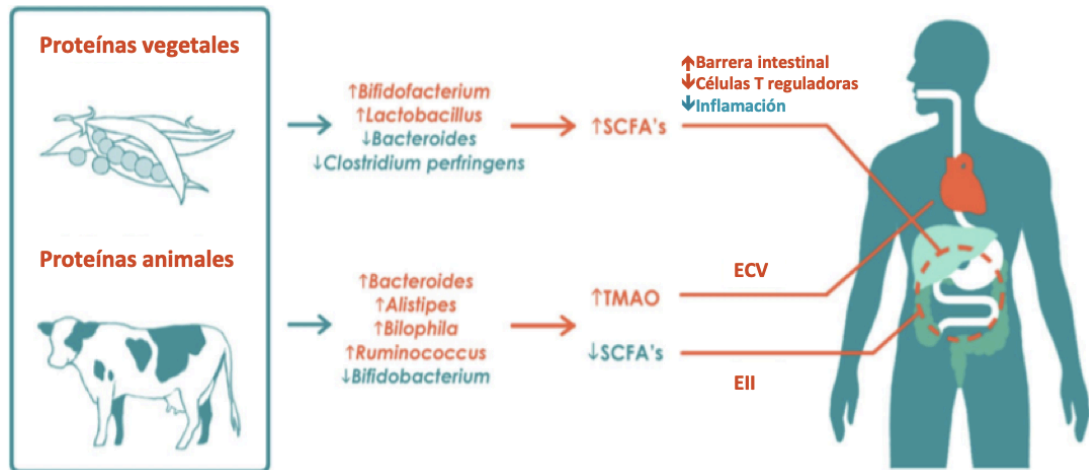


Figura 6. El impacto de las proteínas de la dieta en la microbiota intestinal humana y sus consecuencias en la salud (Adaptado de Singh et al., 2017). ECV: enfermedad cardiovascular; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; SCFA: ácidos grasos de cadena corta; TMAO: N-óxido de trimetilamina.

Se han estudiado los efectos de la grasa de la dieta en la microbiota intestinal dependiendo de si hay un alto o bajo consumo de grasas y de si las grasas que se consumen son grasas saturadas o insaturadas (**Tabla 4**). El consumo de una dieta baja en grasas provocaba, en las personas participantes en el estudio de Fava et al. (2013), un aumento de las concentraciones de bifidobacterias en heces que a su vez se correlacionaba con una disminución de las concentraciones de glucosa en ayuno y de colesterol total. En las personas que consumieron una dieta rica en grasas saturadas se produjo un aumento de *F. prausnitzii* y en las personas con una dieta rica en grasas monoinsaturadas no se observaron cambios de abundancia de ninguna especie, pero se redujeron la cantidad total de bacterias y los niveles totales de colesterol y de LDL colesterol (lipoproteína de baja densidad). Por lo tanto, un bajo consumo de grasas, y que esas grasas sean insaturadas, se correlaciona con un aumento de las especies comensales beneficiosas, como lactobacilos, bifidobacterias y *A. muciniphila* (Fava et al., 2013).

Tabla 4. Efecto del consumo de grasas en la microbiota intestinal humana.

	Alto contenido de grasa	Bajo contenido de grasa	Alto contenido de grasas saturadas	Alto contenido de grasas insaturadas
Referencias	5; 13; 25; 49	25	25; 98	25; 46; 90
<i>Lactobacillus</i>	↓			↑
<i>Streptococcus</i>	↓			↑
Bifidobacterias		↑		↑
Clostridiales	↑			
<i>Bacteroides</i>	↑		↑	
<i>Bilophila</i>			↑	
<i>F. prausnitzii</i>			↑	
<i>A. muciniphila</i>				↑

En la **Figura 7** se muestra el efecto de una dieta rica en grasas insaturadas o saturadas. Si se consume una dieta con alto contenido de grasas insaturadas se potenciará el crecimiento de especies comensales que provocan una disminución del colesterol total y del colesterol LDL, disminución de la inflamación del tejido adiposo blanco y activación del sistema inmunitario mediado por receptores tipo Toll. Las grasas insaturadas están presentes los alimentos que se muestran en la **Figura 7** (aceite de oliva, aguacate y salmón). Otros alimentos, como el aceite de coco y la mantequilla, tienen un alto contenido de grasas saturadas que aumentan la proporción de microbiota patógena y lleva a una disminución de la sensibilidad a la insulina, una mayor inflamación del tejido adiposo blanco y la activación de la inflamación mediada por receptores tipo Toll (Caesar et al., 2015). Es importante diferenciar los efectos que tienen en la salud cada tipo de ácido graso ya que fuera del ámbito científico y sanitario todos tienen una connotación negativa, pero es evidente que los ácidos grasos insaturados de la dieta y los SCFA producidos por la microbiota tienen efectos beneficiosos para la salud.

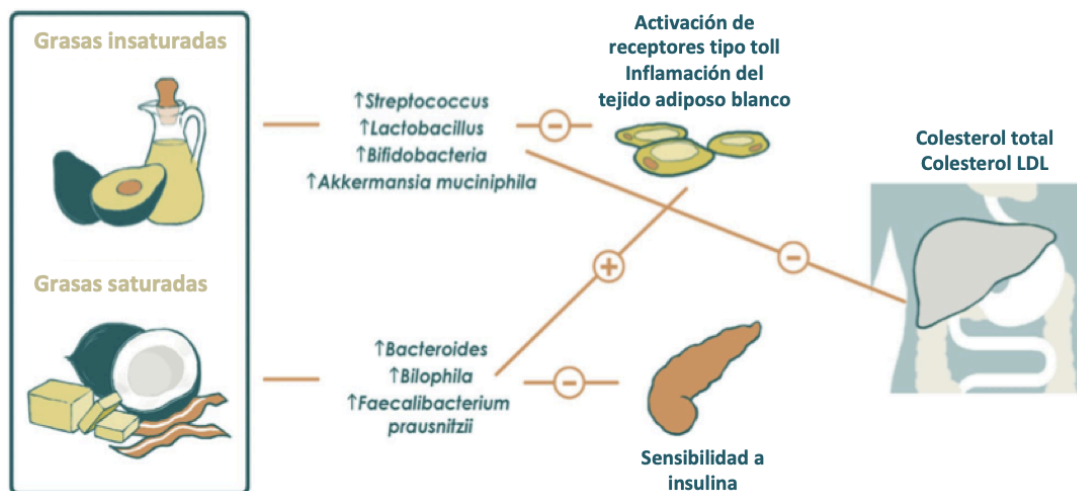


Figura 7. El impacto de las grasas de la dieta en la microbiota intestinal humana y el metabolismo del huésped (Adaptado de Singh et al., 2017). LDL: lipoproteína de baja densidad.

Por último, se analizarán los efectos de los carbohidratos de la dieta, que pueden ser digeribles y no digeribles. Los carbohidratos digeribles son enzimáticamente digeridos en el intestino delgado. En este grupo se incluyen la glucosa, la fructosa, la sacarosa y la lactosa. Los carbohidratos no digeribles viajan a través del intestino delgado hasta llegar al intestino grueso donde son fermentados por la microbiota intestinal. En este grupo se incluyen la fibra y el almidón, resistentes a la degradación enzimática. Para estudiar la influencia del consumo de carbohidratos en la microbiota intestinal humana, un grupo de personas se alimentaron con altos contenidos de glucosa, fructosa y sacarosa con el consumo de frutas deshidratadas (Parvin et al., 2015). Los resultados de este estudio mostraron un aumento de la proporción de bifidobacterias y una reducción de *Bacteroides* (Tabla 5).

Tabla 5. Efecto del consumo de azúcar natural y artificial en la microbiota intestinal humana.

	Glucosa	Fructosa	Sacarosa	Lactosa	Edulcorantes artificiales
Referencias	23; 61	23; 61	23; 61	29	85
Bifidobacterias	↑	↑	↑	↑	↓
<i>Bacteroides</i>	↓	↓	↓	↓	↑
Clostridios				↓	↓
Lactobacilos				↑	↓

Existe una gran controversia sobre el uso de los edulcorantes artificiales que inicialmente fueron creados y publicitados como una forma sana de sustituir el azúcar natural de las comidas. Dentro de este grupo de edulcorantes se encuentran la sacarina, la sucralosa y el aspartamo. El estudio de Suez et al. (2014) mostró que los edulcorantes artificiales pueden provocar intolerancia a la glucosa mediada por la microbiota intestinal, ya que provocan una disbiosis. Por lo tanto, es probable que sea más perjudicial para la salud el consumo de edulcorantes artificiales que el de azúcar de origen natural.

La fibra de la dieta se considera una fuente importante de carbohidratos accesibles para la microbiota, este tipo de sustrato favorece una relación de cooperación entre la microbiota y su huésped, ya que al no poder el huésped degradarlo no compiten por este recurso. El huésped se ve beneficiado con la energía que le proporciona la microbiota al degradarlo, además al consumir una dieta alta en carbohidratos no digeribles aumentan la proporción de bifidobacterias y lactobacilos (Carvalho-Wells et al., 2010; Costabile et al., 2008). Si se consumen otros carbohidratos no digeribles como el almidón resistente a la degradación enzimática se incrementa la abundancia de *Ruminococcus*, *Eubacteria* y *Roseburia* (Keim y Martin 2014; Walker et al., 2011) (**Tabla 6**).

Tabla 6. Efecto del consumo de carbohidratos no digeribles en la microbiota intestinal humana.

	Fibra/prebióticos	Almidón resistente a la degradación enzimática
Referencias	7; 10; 12; 13; 27; 30; 32; 34; 40; 42; 51; 99	13; 27; 42; 43; 50; 51; 94; 99
Abundancia bacteriana	↑	↑
Riqueza genética	↑	↑
Lactobacilos	↑	↑
Bifidobacterias	↑	↑
Clostridios	↓	
<i>Enterococcus</i>	↓	
<i>Roseburia</i>		↑
<i>Eubacteria</i>		↑
<i>Ruminococcus</i>		↑

En un estudio en pacientes con adenoma de colon se observó que en su dieta habitual había un consumo muy bajo de fibra que se reflejaba en una baja producción de SCFA y una menor prevalencia de *Roseburia* y *Eubacteria* (Chen et al., 2013). Las dietas bajas en fibra son un factor de riesgo conocido para desarrollar cáncer de colon. Los carbohidratos no digeribles mejoran las funciones inmunitarias y metabólicas del huésped a través de la variación de la microbiota intestinal. Esto se consigue mediante una producción incrementada de SCFA y el fortalecimiento del tejido linfoide asociado a la mucosa gastrointestinal. Diversos estudios han observado una disminución de citoquinas proinflamatorias, de la resistencia a la insulina y del pico postprandial de la glucosa asociada al consumo de fibra (Keim y Martin 2014; Kim et al., 2013).

Se ha analizado el efecto de algunas de las dietas más populares en la sociedad actual en la microbiota intestinal (**Tabla 7**). La dieta occidental tiene un gran contenido de proteínas y grasas de origen animal y un bajo contenido en fibra, por lo que es considerada como uno de los principales factores del empeoramiento del estado de salud en los países occidentales y el aumento de la prevalencia de numerosas enfermedades que no se observan en otros países menos desarrollados. La dieta

mediterránea se caracteriza por un alto consumo de aceite de oliva, frutas variadas, verduras, cereales, legumbres y nueces; un consumo moderado de pescado, aves y vino tinto; y un consumo bajo de productos lácteos, carne roja o procesada y dulces. Esto se traduce en una dieta rica en ácidos grasos mono y poliinsaturados, concentraciones altas de polifenoles y otros antioxidantes, alto consumo de fibra y otros carbohidratos de bajo índice glucémico y un consumo mayor de proteínas de origen vegetal que de origen animal. En la dieta libre de gluten no se incluye, evidentemente, ningún alimento que contenga gluten, ya que habitualmente las personas que consumen esta dieta son celíacas.

Tabla 7. Efecto de algunas dietas en la microbiota intestinal humana.

	Dieta occidental	Dieta mediterránea	Dieta libre de gluten
Referencias	21; 69; 98	18; 20; 53	3; 19; 52; 75; 93
Composición de los alimentos	Alto contenido en grasa y proteínas animales	Alto contenido en fibra, antioxidantes y grasas insaturadas con bajo contenido en carne roja	Sin gluten
Bacterias totales	↓	↑	↓
Bifidobacterias	↓	↑	↓
<i>Lactobacillus</i>	↓	↑	↓
<i>Prevotella</i>		↑	↓
<i>Eubacteria</i>	↓	↑	↓
<i>Roseburia</i>		↑↑	↓
<i>Bacteroides</i>	↑		
<i>Enterobacteriaceae</i>	↑		↑

La dieta occidental disminuye el número total de bacterias y, en particular, de las beneficiosas bifidobacterias y eubacterias, además está asociada con la producción de nitrosaminas que son promotoras del cáncer (Wu et al., 2011).

El consumo de una dieta mediterránea se ha asociado a una reducción de la obesidad y una mejora del perfil lipídico y la inflamación (**Figura 8**). Las personas

vegetarianas o veganas presentan una mayor facilidad para el cumplimiento de esta dieta que las personas omnívoras. Una baja adherencia a esta dieta implica un mayor riesgo cardiovascular. Los cambios que se observan en la microbiota por el consumo de este tipo de dieta son un aumento de la proporción de bifidobacterias, lactobacilos y *Prevotella* (Fava et al., 2013).

En los estudios con dietas libres de gluten se ha observado una disminución de las bacterias comensales, como bifidobacterias y lactobacilos, y un incremento de bacterias perjudiciales, como las enterobacterias (Sanz 2010). A pesar de estos resultados esta dieta es el único tratamiento para la enfermedad celíaca por lo que estas personas deberían seguir utilizándola. Sin embargo, esta dieta no es aconsejable para la población no celíaca, aunque se encuentre de moda actualmente.

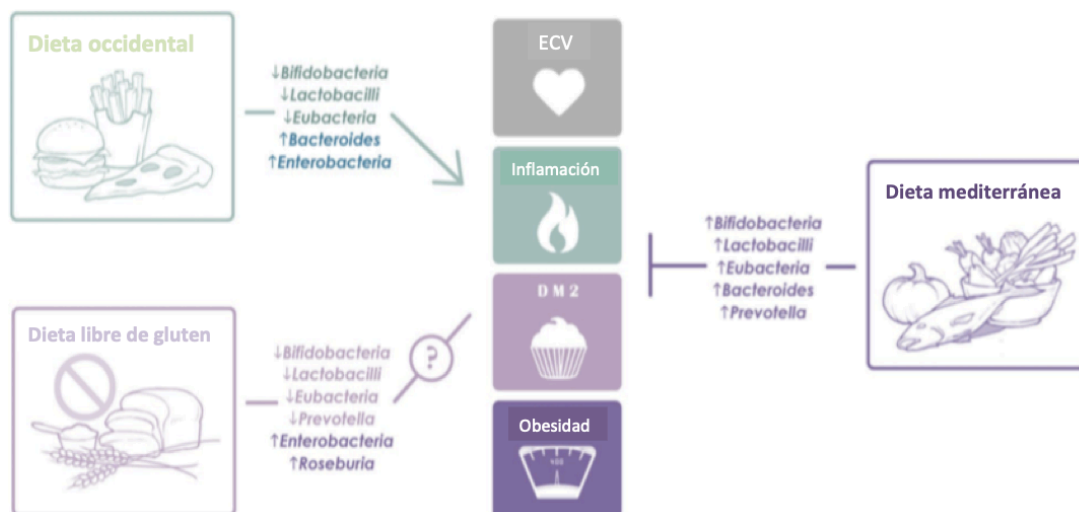


Figura 8. El impacto de las dietas populares en la microbiota intestinal humana y la enfermedad cardiometabólica (Adaptado de Singh et al., 2017). DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular.

Al comparar algunas de las dietas más utilizadas en la sociedad es destacable el efecto tan distinto que provoca cada una en la microbiota intestinal y, por tanto, en la salud humana. Como se ha indicado previamente, para conseguir los efectos beneficiosos es fundamental una alta adherencia a la dieta más saludable y delimitar

cuáles son los alimentos que conforman esa dieta. La dieta mediterránea sería la más recomendable para la población general. Luego habría que afinar, en cada caso concreto de persona y enfermedad, qué especies faltan y qué alimentos se pueden administrar para aumentar la proporción de esas especies. De esta manera, si para cada enfermedad concreta, una vez establecidas las especies que son perjudiciales y que son beneficiosas, se administrasen los probióticos y los alimentos correctos se podría hacer una medicina mucho más personalizada y por tanto más efectiva.

6. CONCLUSIONES

El cuerpo humano contiene un número mayor de microorganismos que de células propias, este conjunto de microorganismos forma la microbiota humana y ha evolucionado conjuntamente con su huésped.

La microbiota se transmite entre generaciones mediante la ingesta de la microbiota vaginal (en el paso por el canal de parto) y el contacto interpersonal. Además, la lactancia materna promueve el mantenimiento de la microbiota comensal transmitida previamente durante el parto. Todos estos procesos no se darían de forma generalizada en la especie humana si no tuvieran un papel relevante en el correcto funcionamiento y homeostasis de nuestro organismo.

Los seres humanos poseen una alta concentración y gran diversidad microbiana en la piel, mucosas o tracto gastrointestinal que está relacionada con la salud. Por lo tanto, sería de gran interés y utilidad desarrollar medidas que aseguren la continuidad o el incremento de los microorganismos comensales beneficiosos entre las medidas promotoras de la salud.

La microbiota intestinal se puede considerar un órgano metabólico ya que está en comunicación constante con muchos de los sistemas de nuestro organismo, como son el sistema endocrino o el sistema inmunitario. Esta comunicación se establece a través de los metabolitos que produce la microbiota intestinal y que se diseminan por el sistema sanguíneo a todo el cuerpo.

Actualmente los principales factores perjudiciales para la microbiota humana son un estilo de vida demasiado higiénico, el consumo de alimentos procesados y pobres en fibra, y el uso frecuente y/o inadecuado de los antibióticos. Estos factores pueden causar un estado de disbiosis con una pérdida de la homeostasis intestinal y una exacerbación de la inflamación intestinal.

Las enfermedades con reacciones inflamatorias se tratan con fármacos antiinflamatorios pero estos no sirven para tratar la disbiosis intestinal ni tampoco para restaurar la integridad del epitelio. Si continúa existiendo disbiosis y daño del epitelio no habrá homeostasis intestinal. Este aspecto podría ser clave en el futuro tratamiento de estas enfermedades.

El desarrollo de las técnicas de secuenciación de alto rendimiento ha servido para lograr un mayor conocimiento de la composición y función de la microbiota intestinal. Estos conocimientos pueden tener una gran repercusión en la práctica clínica ya que diversas especies, que no se conocían o de las que no se conocía su función, podrían ser útiles en el tratamiento de diversas enfermedades.

Los hábitos en la dieta a largo plazo son el principal determinante de la composición de la microbiota intestinal. Para la población general solo tiene importancia el peso corporal por lo que hacen dietas agresivas para disminuirlo de forma rápida en vez de realizar dietas saludables que provoquen una disminución del peso a plazo más largo, pero incrementando la salud.

En los países occidentales predomina una dieta alta en grasas y proteínas animales y baja en fibra. Esta dieta provoca una limitación de la diversidad microbiana. La única manera de recuperar esa diversidad es mediante la modificación de la dieta unida a una exposición a microbiota más saludable. La dieta más recomendable parece ser la dieta mediterránea. Cambiar la dieta es una actuación muy sencilla y económica que ayuda a mantener la homeostasis intestinal y previene la inflamación en las personas sanas.

La suma de una dieta rica en fibra que promueva el crecimiento de la microbiota comensal, que favorece la homeostasis intestinal y un estado antiinflamatorio, y de probióticos de última generación que se adecuen a las necesidades individuales supondrá un nuevo abordaje terapéutico de muchas enfermedades y podría cambiar el futuro de la Medicina.

De cara al futuro quedan muchas incógnitas por resolver: ¿Es posible crear alguna dieta más saludable que la mediterránea? ¿Es recomendable administrar probióticos a todos los pacientes cada vez que tomen un antibiótico? ¿Es más saludable que los niños estén en contacto con los microorganismos o que estén en un entorno más aséptico? ¿Es posible encontrar la composición ideal de la microbiota para un estado de salud óptimo y administrarla de manera efectiva?

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Barcenilla A, Pryde SE, Martin JC, Duncan SH, Stewart CS, Henderson C, Flint HJ. *Phylogenetic relationships of butyrate-producing bacteria from the human gut. Appl Environ Microbiol.* 2000; 66: 1654-61.
2. Baron EJ. *Bilophila wadsworthia: a unique gram-negative anaerobic rod. Anaerobe.* 1997; 3: 83-6.
3. Bonder MJ, Tigchelaar EF, Cai X, Trynka G, Cenit MC, Hrdlickova B, Zhong H, Vatanen T, Gevers D, Wijmenga C, Wang Y, Zhernakova A. *The influence of a short-term gluten-free diet on the human gut microbiome. Genome Med.* 2016; 8: 45.
4. Caesar R, Tremaroli V, Kovatcheva-Datchary P, Cani PD, Bäckhed F. *Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling. Cell Metab.* 2015; 22: 658-68.
5. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, Burcelin R. *Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. Diabetes.* 2008; 57: 1470-1481.
6. Carmody RN, Gerber GK, Luevano JM Jr, Gatti DM, Somes L, Svenson KL, Turnbaugh PJ. *Diet dominates host genotype in shaping the murine gut microbiota. Cell Host Microbe.* 2015; 17: 72-84.
7. Carvalho-Wells AL, Helmolz K, Nodet C, Molzer C, Leonard C, McKevith B, Thielecke F, Jackson KG, Tuohy KM. *Determination of the in vivo prebiotic potential of a maize-based whole grain breakfast cereal: a human feeding study. Br J Nutr.* 2010; 104: 1353-1356.
8. Chang AH, Parsonnet J. *Role of bacteria in oncogenesis. Clin Microbiol Rev.* 2010; 23: 837-57.
9. Chen X, Fruehauf J, Goldsmith JD, Xu H, Katchar KK, Koon HW, Zhao D, Kokkotou EG, Pothoulakis C, Kelly CP. *Saccharomyces boulardii inhibits EGF receptor signaling and intestinal tumor growth in Apc (min) mice. Gastroenterology.* 2009; 137: 914-23.

10. Chen HM, Yu YN, Wang JL, Lin YW, Kong X, Yang CQ, et al. *Decreased dietary fiber intake and structural alteration of gut microbiota in patients with advanced colorectal adenoma. Am J Clin Nutr.* 2013; 97: 1044-1052.
11. Costabile A, Fava F, R yhti  H, Forssten SD, Olli K, Klievink J, Rowland IR, Ouwehand AC, Rastall RA, Gibson GR, Walton GE. *Impact of polydextrose on the faecal microbiota: a double-blind, crossover, placebo-controlled feeding study in healthy human subjects. Br J Nutr.* 2012; 108: 471-481.
12. Costabile A, Klinder A, Fava F, Napolitano A, Fogliano V, Leonard C, Gibson GR, Tuohy KM. *Whole-grain wheat breakfast cereal has a prebiotic effect on the human gut microbiota: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. Br J Nutr.* 2008; 99: 110-120.
13. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, Almeida M, Quinquis B, Levenez F, Galleron N, Gougis S, Rizkalla S, Batto JM, Renault P; ANR MicroObes consortium, Doré J, Zucker JD, Clément K, Ehrlich SD. *Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. Nature.* 2013; 500: 585-8.
14. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL, Barnich N, Bringer MA, Swidsinski A, Beaugerie L, Colombel JF. *High prevalence of adherent-invasive Escherichia coli associated with ileal mucosa in Crohn's disease. Gastroenterology.* 2004; 127: 412-21.
15. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, Ling AV, Devlin AS, Varma Y, Fischbach MA, Biddinger SB, Dutton RJ, Turnbaugh PJ. *Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. Nature.* 2014; 505: 559-63.
16. Deehan EC, Duar RM, Armet AM, Perez-Muñoz ME, Jin M, Walter J. *Modulation of the gastrointestinal microbiome with nondigestible fermentable carbohydrates to improve human health. Microbiol Spectr.* 2017; 5.
17. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, Collini S, Pieraccini G, Lionetti P. *Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107: 14691-14696.

18. DeFilippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, La Storia A, Laghi L, Serrazanetti DI, Di Cagno R, Ferrocino I, Lazzi C, Turrone S, Coccolin L, Brigidi P, Neviani E, Gobbetti M, O'Toole PW, Ercolini D. *High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. Gut.* 2016; 65: 1812-1821.
19. De Palma G, Nadal I, Collado MC, Sanz Y. *Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects. Br J Nutr.* 2009; 102: 1154.
20. Del Chierico F, Vernocchi P, Dallapiccola B, Putignani L. *Mediterranean diet and health: food effects on gut microbiota and disease control. Int J Mol Sci.* 2014; 15: 11678-11699.
21. Drasar BS, Crowther JS, Goddard P, Hawksworth G, Hill MJ, Peach S, Williams RE, Renwick A. *The relation between diet and the gut microflora in man. Proc Nutr Soc.* 2007; 32: 49-52.
22. Eeckhaut V, Machiels K, Perrier C, Romero C, Maes S, Flahou B, Steppe M, Haesebrouck F, Sas B, Ducatelle R, Vermeire S, Van Immerseel F. *Butyricococcus pullicaecorum in inflammatory bowel disease. Gut.* 2013; 62: 1745-1752.
23. Eid N, Enani S, Walton G, Corona G, Costabile A, Gibson G, Rowland I, Spencer JP. *The impact of date palm fruits and their component polyphenols, on gut microbial ecology, bacterial metabolites and colon cancer cell proliferation. J Nutr Sci.* 2014; 3: 46.
24. Eloe-Fadrosh EA, Brady A, Crabtree J, Drabek EF, Ma B, Mahurkar A, Ravel J, Haverkamp M, Fiorino AM, Botelho C, Andreyeva I, Hibberd PL, Fraser CM. *Functional dynamics of the gut microbiome in elderly people during probiotic consumption. MBio.* 2015; 6: e00231-15.
25. Fava F, Gitau R, Griffin BA, Gibson GR, Tuohy KM, Lovegrove JA. *The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome "at-risk" population. Int J Obes (Lond).* 2013; 37: 216-223.
26. Fisher K, Phillips C. *The ecology, epidemiology and virulence of Enterococcus. Microbiology.* 2009; 155: 1749-57.

27. Flickinger EA, Hatch TF, Wofford RC, Grieshop CM, Murray SM, Fahey GC. *In vitro* fermentation properties of selected fructooligosaccharide-containing vegetables and *in vivo* colonic microbial populations are affected by the diets of healthy human infants. *J Nutr.* 2002; 132: 2188-2194.
28. Flint HJ, Duncan SH, Louis P. *The impact of nutrition on intestinal bacterial communities.* *Curr Opin Microbiol.* 2017; 38: 59-65.
29. Francavilla R, Calasso M, Calace L, Siragusa S, Ndagijimana M, Vernocchi P, Brunetti L, Mancino G, Tedeschi G, Guerzoni E, Indrio F, Laghi L, Miniello VL, Gobetti M, De Angelis M. *Effect of lactose on gut microbiota and metabolome of infants with cow's milk allergy.* *Pediatr Allergy Immunol.* 2012; 23: 420-427.
30. François IEJA, Lescroart O, Veraverbeke WS, Marzorati M, Possemiers S, Hamer H, Windey K, Welling GW, Delcour JA, Courtin CM, Verbeke K, Broekaert WF. *Effects of wheat bran extract containing arabinoxylan oligosaccharides on gastrointestinal parameters in healthy preadolescent children.* *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58: 647-653.
31. Gaboriau-Routhiau V, Rakotobe S, Lécuyer E, Mulder I, Lan A, Bridonneau C, Rochet V, Pisi A, De Paepe M, Brandi G, Eberl G, Snel J, Kelly D, Cerf-Bensussan N. *The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses.* *Immunity.* 2009; 31: 677-89.
32. Gori A, Rizzardini G, Van't Land B, Amor KB, van Schaik J, Torti C, Quirino T, Tincati C, Bandera A, Knol J, Benlhassan-Chahour K, Trabattoni D, Bray D, Vriesema A, Welling G, Garssen J, Clerici M. *Specific prebiotics modulate gut microbiota and immune activation in HAART-naïve HIV-infected adults: results of the "COPA" pilot randomized trial.* *Mucosal Immunol.* 2011; 4: 554-563.
33. Griffin NW, Ahern PP, Cheng J, Heath AC, Ilkayeva O, Newgard CB, Fontana L, Gordon JI. *Prior dietary practices and connections to a human gut microbial metacommunity alter responses to diet interventions.* *Cell Host Microbe.* 2017; 21(1): 84-96.

34. Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. *Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. Gut.* 2015; 64: 93-100.
35. Harrison CA, Taren D. *How poverty affects diet to shape the microbiota and chronic disease. Nat Rev Immunol.* 2018; 18: 279-287.
36. Hiippala K, Jouhten H, Ronkainen A, Hartikainen A, Kainulainen V, Jalanka J, Satokari R. *The potential of gut commensals in reinforcing intestinal barrier function and alleviating inflammation. Nutrients.* 2018; 10: 988.
37. Icaza-Chávez ME. *Gut microbiota in health and disease. Rev Gastroenterol Mex.* 2013; 78: 240-248.
38. Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F. *Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study. Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 2195-2201.
39. Kamada N, Seo SU, Chen GY, Núñez G. *Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. Nat Rev Immunol.* 2013; 13: 321-335.
40. Kapiki A, Costalos C, Oikonomidou C, Triantafyllidou A, Loukatou E, Pertrohilou V. *The effect of a fructo-oligosaccharide supplemented formula on gut flora of preterm infants. Early Hum Dev.* 2007; 83: 335-339.
41. Kaplan LM, Brancale J. *Eat well, or get roommates who do. Cell Host Microbe.* 2017; 21: 123-125.
42. Kedia G, Vázquez JA, Charalampopoulos D, Pandiella SS. *In vitro fermentation of oat bran obtained by debranning with a mixed culture of human fecal bacteria. Curr Microbiol.* 2009; 58: 338-342.
43. Keim NL, Martin RJ. *Dietary whole grain–microbiota interactions: insights into mechanisms for human health. Adv Nutr.* 2014; 5: 556-557.
44. Killian M. Streptococcus and enterococcus. Greenwood D, Barer M, Slack R, Irving W. *Medical microbiology. 18th ed. Churchill Livingstone. Elsevier.* 2012; 183-198.
45. Kim CH, Park J, Kim M. *Gut microbiota-derived short-chain fatty acids, T cells, and inflammation. Immune Netw.* 2014; 14: 277.
46. Kim MS, Hwang SS, Park EJ, Bae JW. *Strict vegetarian diet improves the risk factors associated with metabolic diseases by modulating gut microbiota*

- and reducing intestinal inflammation. Environ Microbiol Rep.* 2013; 5: 765-775.
47. Kris-Etherton PM. *Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. Circulation.* 2002; 106: 2747-2757.
 48. Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ. *Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Clin Microbiol Rev.* 2006; 19: 449-90.
 49. Lecomte V, Kaakoush NO, Maloney CA, Raipuria M, Huinao KD, Mitchell HM, Morris MJ. *Changes in gut microbiota in rats fed a high fat diet correlate with obesity associated metabolic parameters. PLoS ONE.* 2015; 10: e0126931.
 50. Leitch ECM, Walker AW, Duncan SH, Holtrop G, Flint HJ. *Selective colonization of insoluble substrates by human faecal bacteria. Environ Microbiol.* 2007; 9: 667- 679.
 51. Liu Z, Lin X, Huang G, Zhang W, Rao P, Ni L. *Prebiotic effects of almonds and almond skins on intestinal microbiota in healthy adult humans. Anaerobe.* 2014; 26: 1-6.
 52. Lorenzo Pisarello MJ, Vintiñi EO, González SN, Pagani F, Medina MS. *Decrease in lactobacilli in the intestinal microbiota of celiac children with a gluten-free diet, and selection of potentially probiotic strains. Can J Microbiol.* 2015; 61: 32-37.
 53. Lopez-Legarrea P, Fuller NR, Zulet MA, Martinez JA, Caterson ID. *The influence of Mediterranean, carbohydrate and high protein diets on gut microbiota composition in the treatment of obesity and associated inflammatory state. Asia Pac J Clin Nutr.* 2014; 23: 360-368.
 54. Lucke K. *Prevalence of Bacteroides and Prevotella spp. in ulcerative colitis. J Med Microbiol.* 2006; 55: 617-24.
 55. Lyu Q, Hsu CC. *Can diet influence our health by altering intestinal microbiota-derived fecal metabolites? mSystems.* 2018; 3: e00187-17.
 56. Machiels K, Joossens M, Sabino J, De Preter V, Arijs I, Eeckhaut V, Ballet V, Claes K, Van Immerseel F, Verbeke K, Ferrante M, Verhaegen J, Rutgeerts P, Vermeire S. *A decrease of the butyrate-producing species*

- Roseburia hominis and Faecalibacterium prausnitzii defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2014; 63: 1275-1283.
57. Makki K, Deehan EC, Walter J, Bäckhed F. *The impact of dietary fiber on gut microbiota in host health and disease. Cell Host Microbe*. 2018; 23: 705-715.
58. Meddah AT, Yazourh A, Desmet I, Risbourg B, Verstraete W, Romond MB. *The regulatory effects of whey retentate from bifidobacteria fermented milk on the microbiota of the simulator of the human intestinal microbial ecosystem (SHIME). J Appl Microbiol*. 2001; 91: 1110-1117.
59. Miquel S, Martín R, Rossi O, Bermúdez-Humarán L, Chatel J, Sokol H, Thomas M, Wells JM, Langella P. *Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health. Curr Opin Microbiol*. 2013; 16: 255-61.
60. Mottawea W, Butcher J, Li J, Abujamel T, Manoogian J, Mack D, Stintzi A. *The mucosal-luminal interface: an ideal simple to study the mucosa-associated microbiota and the intestinal microbial biogeography. Pediatr Res*. 2019.
61. Parvin S. *Nutritional analysis of date fruits (Phoenix dactylifera L.) in perspective of Bangladesh. Am J Life Sci*. 2015; 3: 274.
62. Peláez C, Requena T. *La microbiota intestinal*. Madrid: Catarata; 2017.
63. Pinzone MR, Celesia BM, Di Rosa M, Cacopardo B, Nunnari G. *Microbial translocation in chronic liver diseases. Int J Microbiol*. 2012.
64. Polanco I. *Microbiota and gastrointestinal diseases. An. Pediatr*. 2015; 83(6): 443.
65. Prindiville T. *Bacteroides fragilis enterotoxin gene sequences in patients with inflammatory bowel disease. Emerg. Infect Dis*. 2000; 6: 171-4.
66. Raisch J, Dalmaso G, Bonnet R, Barnich N, Bonnet M, Bringer MA. *How some commensal bacteria would exacerbate colorectal carcinogenesis? Méd Sci*. 2016; 32:175-82.
67. Rallabhandi P, Awomoyi A, Thomas KE, Phalipon A, Fujimoto Y, Fukase K, Kusumoto S, Qureshi N, Sztein MB, Vogel SN. *Differential activation of human TLR4 by Escherichia coli and Shigella flexneri 2a lipopolysaccharide:*

combined effects of lipid A acylation state and TLR4 polymorphisms on signaling. J Immunol. 2008; 180: 1139-47.

68. Rautio M, Eerola E, Väisänen-Tunkelrott M-L, Molitoris D, Lawson P, Collins MD, Jousimies-Somer H. *Reclassification of Bacteroides putredinis* (Weinberg et al., 1937) *in a new genus alistipes gen. nov., as Alistipes putredinis comb. nov., and description of Alistipes finegoldii sp. nov., from human sources. Syst Appl Microbiol.* 2003; 26: 182-8.
69. Reddy BS, Weisburger JH, Wynder EL. *Effects of high risk and low risk diets for colon carcinogenesis on fecal microflora and steroids in man. J Nutr.* 1975; 105: 878-884.
70. Requena T, Martinez-Cuesta MC, Peláez C. *Diet and microbiota linked in health and disease. Food Funct.* 2018; 9: 688-704.
71. Riley TV. Clostridium. Greenwood D, Barer M, Slack R, Irving W. *Medical microbiology. 18th ed. Churchill Livingstone. Elsevier.* 2012; 245-255.
72. Robles-Alonso V, Guarner F. *Progreso en el conocimiento de la microbiota intestinal humana. Nutr. Hosp.* 2013; 28: 553-557.
73. Romond MB, Ais A, Guillemot F, Bounouader R, Cortot A, Romond C. *Cell-free whey from milk fermented with Bifidobacterium breve C50 used to modify the colonic microflora of healthy subjects. J Dairy Sci.* 1998; 81: 1229-1235.
74. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, Tuohy K. *Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. Eur J Nutr.* 2018; 57: 1-24.
75. Sanz Y. *Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult humans. Gut Microbes.* 2010; 1:135-137.
76. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, Attur M, Isaac S, Reddy SM, Marmon S, Neimann A, Brusca S, Patel T, Manasson J, Pamer EG, Littman DR, Abramson SB. *Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut*

- microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. Arthritis Rheumatol.* 2015; 67: 128-39.
77. Schneider H, Simmering R, Hartmann L, Pforte H, Blaut M. *Degradation of quercetin-3-glucoside in gnotobiotic rats associated with human intestinal bacteria. J Appl Microbiol.* 2000; 89: 1027-37.
78. Schwartz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, Hardt PD. *Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. Obesity.* 2010; 18: 190-195.
79. Serra J. *Intestinal microbiota. Aten Primaria.* 2016; 48(6): 345-346.
80. Shortt C, Hasselwander O, Meynier A, Nauta A, Fernández EN, Putz P, Rowland I, Swann J, Türk J, Vermeiren J, Antoine JM. *Systematic review of the effects of the intestinal microbiota on selected nutrients and non-nutrients. Eur J Nutr.* 2018; 57: 25-49.
81. Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, Abrouk M, Farahnik B, Nakamura M, Zhu TH, Bhutani T, Liao W. *Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. J Transl Med.* 2017; 15: 73.
82. Sonnenburg JL, Bäckhed F. *Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. Nature.* 2016; 535: 56-64.
83. Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg JL. *Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. Nature.* 2016; 529: 212-215.
84. Spanogiannopoulos P, Bess EN, Carmody RN, Turnbaugh PJ. *The microbial pharmacists within us: a metagenomic view of xenobiotic metabolism. Nat Rev Microbiol.* 2016; 14: 273-287.
85. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, Israeli D, Zmora N, Gilad S, Weinberger A, Kuperman Y, Harmelin A, Kolodkin-Gal I, Shapiro H, Halpern Z, Segal E, Elinav E. *Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. Nature.* 2014; 514: 181-186.

86. Świątecka D, Narbad A, Ridgway KP, Kostyra H. *The study on the impact of glycosylated pea proteins on human intestinal bacteria. Int J Food Microbiol.* 2011; 145: 267-272.
87. Thaiss CA, Itav S, Rothschild D, Meijer M, Levy M, Moresi C, Dohnalová L, Braverman S, Rozin S, Malitsky S, Dori-Bachash M, Kuperman Y, Biton I, Gertler A, Harmelin A, Shapiro H, Halpern Z, Aharoni A, Segal E, Elinav E. *Persistent microbiome alterations modulate the rate of post-dieting weight regain. Nature.* 2016.
88. Todar K. *Pathogenic E coli. Online textbook of bacteriology. Wisconsin: University of Wisconsin-Madison Department of Bacteriology; 2007. p. 11–30.*
89. Turrone F, Milani C, Duranti S, Mahony J, van Sinderen D, Ventura M. *Glycan utilization and cross-feeding activities by Bifidobacteria. Trends Microbiol.* 2018; 26: 339-350.
90. Urwin HJ, Miles EA, Noakes PS, Kremmyda LS, Vlachava M, Diaper ND, Godfrey KM, Calder PC, Vulevic J, Yagoob P. *Effect of salmon consumption during pregnancy on maternal and infant faecal microbiota, secretory IgA and calprotectin. Br J Nutr.* 2014; 111: 773-784.
91. van Passel MWJ, Kant R, Zoetendal EG, Plugge CM, Derrien M, Malfatti SA, Chain PS, Woyke T, Palva A, de Vos WM, Smidt H. *The genome of Akkermansia muciniphila, a dedicated intestinal mucin degrader, and its use in exploring intestinal metagenomes. PLoS ONE.* 2011; 6(3).
92. Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F, Johansson R, Zucconi E, Brigidi P, Matteuzzi D, Campieri M. *Impact on the composition of the faecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther.* 1999; 13(8):1103-1108.
93. Wacklin P, Laurikka P, Lindfors K, Collin P, Salmi T, Lähdeaho ML, Saavalainen P, Mäki M, Mättö J, Kurppa K, Kaukinen K. *Altered duodenal microbiota composition in celiac disease patients suffering from persistent symptoms on a long-term gluten-free diet. Am J Gastroenterol.* 2014; 109: 1933-1941.

94. Walker AW, Ince J, Duncan SH, Webster LM, Holtrop G, Ze X, Brown D, Stares MD, Scott P, Bergerat A, Louis P, McIntosh F, Johnstone AM, Lobley GE, Parkhill J, Flint HJ. *Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. ISME J.* 2011; 5: 220-230.
95. Walters WA, Xu Z, Knight R. *Meta-analyses of human gut microbes associated with obesity and IBD. FEBS Lett.* 2014; 588: 4223-33.
96. Wasielewski H, Alcock J, Aktipis A. *Resource conflict and cooperation between human host and gut microbiota: implications for nutrition and health. Ann N Y Acad Sci.* 2016; 1372: 20-28.
97. Wexler HM. *Bacteroides: the good, the bad, and the nitty gritty. Clin Microbiol Rev.* 2007; 20: 593-621.
98. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FG, Lewis JD. *Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. Science.* 2011; 334: 105-108.
99. Yu ZT, Liu B, Mukherjee P, Newburg DS. *Trametes versicolor extract modifies human fecal microbiota composition in vitro. Plant Foods Hum Nutr.* 2013; 68: 107-112.
100. Zengler K, Zaramela LS. *The social network of microorganisms-how auxotrophies shape complex communities. Nat Rev Microbiol.* 2018; 16(6): 383-390.