



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Efectos de la dieta, probióticos y prebióticos en
la salud intestinal. Revisión bibliográfica.

Effects of diet, probiotics and prebiotics on gut health.
A narrative review

Autor

Álvaro Hichcas Velis

Tutoras:

Rocío Mateo Gállego

Paloma Flores Barrantes

Facultad de Ciencias de la Salud y del Deporte

Grado en Nutrición Humana y Dietética

2021

RESUMEN

Un gran número de interacciones y procesos ocurren en el intestino, el mismo órgano y las bacterias que contiene desempeñan un papel importante en la defensa de patógenos para garantizar así el correcto funcionamiento del sistema gastrointestinal.

La microbiota intestinal nos protege de distintos agentes patógenos a través del efecto barrera y el antagonismo microbiano. Por ello, garantizar el buen equilibrio microbiano es fundamental para la salud intestinal.

Es bien sabido que la dieta afecta a la microbiota intestinal, sin embargo, los efectos de sus componentes y de su acción sobre marcadores inflamatorios aún no se comprende completamente.

En la presente revisión bibliográfica se buscará revisar la evidencia en la literatura respecto a los efectos de la dieta, los probióticos y prebióticos sobre la salud intestinal. Para ello, se ha seguido una metodología adecuada en cuanto a la selección de artículos y la relevancia de estos para así obtener la información actualizada sobre el tema en cuestión.

Contenido

1. INTRODUCCIÓN.....	5
2. OBJETIVOS.....	6
3. MARCO TEÓRICO.....	7
3.1. EPITELIO INTESTINAL	7
3.2 MICROBIOTA	8
3.2.1 Epitelio intestinal y microbiota.....	10
3.3 PREBIÓTICOS	11
3.4 PROBIÓTICOS.....	11
3.5 REGULACIÓN DE LA BARRERA INTESTINAL POR MICROBIOTA INTESTINAL.....	12
3.5.1 Efectos microbianos sobre la renovación de células epiteliales.....	12
3.5.2 Efectos microbianos en la permeabilidad intestinal.....	13
3.5.3 Efectos microbianos sobre la expresión de proteínas antimicrobianas.....	14
3.5.4 Efectos microbianos en la mucosa intestinal	16
4. METODOLOGÍA.....	18
5. RESULTADOS	20
6. DISCUSIÓN	31
6.1 Efecto de la fibra dietética y cereales integrales en las salud intestinal.....	31
6.2 Efecto de la grasa dietética en la salud intestinal	32
6.3 Otros componentes dietéticos en la salud intestinal	33
6.4 Efectos de patrones dietéticos en la salud intestinal	35
7. CONCLUSIONES	37
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38

ABREVIATURAS

- AGCC: Ácidos grasos de cadena corta
- AGME: Ácidos Grasos de Membrana Eritrocitaria
- DBC: Dieta Baja en Calorías
- DCE: Dieta con Carbohidratos Específicos
- DCMBC: Dieta Cetogénica Muy Baja en Calorías
- DLG: Dieta Libre de Gluten
- EC: Enfermedad Celiaca
- ECV: Enfermedades Cardiovasculares
- EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal
- GLP-1: Péptido similar al glucagón tipo 1
- GLP-2: Péptido similar al glucagón tipo 2
- GOS: Galactooligosacáridos
- ICD: Infección por Clostridium Difficile
- IL: Interleucina
- LPS: Lipopolisacáridos
- OF: Oligofructosa
- PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno 1
- PCDAI: Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn Pediátrica
- PCR: Proteína C-reactiva
- TNF α : Factor de Necrosis Tumoral alfa

1. INTRODUCCIÓN

Todo individuo posee un microbioma intestinal único, que se va definiendo desde los periodos pregestacionales, bajo la influencia de factores tanto genéticos como ambientales. Todo este proceso simbiótico crea comunidades de microorganismos complejas pero estables, obteniendo un balance entre las células del organismo ¹ Los efectos beneficiosos y como tal sus funciones más evidenciables se pueden resumir en cuatro:

- Suministro de nutrientes esenciales, vitaminas y ciertos aminoácidos
- Aprovechamiento de nutrientes no digeribles, a través de la degradación de glúcidos complejos no digeribles por el propio organismo.
- Desarrollo del sistema inmunitario, repeliendo agentes infecciosos.
- Antagonismo microbiano, impidiendo que microorganismo patógenos se asienten en la mucosas. Esta última es la que desarrollaremos con mayor detalle.

El antagonismo microbiano se puede manifestar de tres maneras ²:

- Interferencia con la colonización
- Producción de compuestos antimicrobianos
- Coagregación con patógenos potenciales

Todos estos mecanismos son posibles gracias al equilibrio del ecosistema microbiano, de lo contrario, es decir, si ciertas especies microbianas se hicieran demasiado abundantes, podrían llegar a ser muy perjudiciales, pudiendo provocar infecciones endógenas o generar sustancias cancerígenas.

2. OBJETIVOS

El presente trabajo tiene como objetivo realizar una revisión bibliográfica, para valorar los efectos de la dieta, probióticos y prebióticos en la salud intestinal a través de su acción sobre la microbiota y sobre distintos marcadores inflamatorios.

Como objetivos específicos se plantean los siguientes:

- Analizar y evaluar los efectos de distintos alimentos y patrones alimenticios en la alteración del perfil microbiano, así como en la concentración de distintas especies bacterianas.
- Analizar y evaluar la efectividad de distintos patrones alimenticios en la regulación de los niveles de distintos marcadores inflamatorios y de otros marcadores biológicos de enfermedad inflamatoria intestinal.

3. MARCO TEÓRICO

El tracto gastrointestinal, llamado también tracto digestivo, está conformado por una serie de órganos mayormente huecos unidos en un tubo largo y retorcido que va desde la boca hasta el ano. Los órganos de los que está compuesto son la boca, el esófago, el estómago, el intestino delgado, el intestino grueso y el ano.

Mediante el paso de los alimentos a través de este tubo es cuando se produce el proceso conocido como digestión, es ahí cuando se puede decir que un alimento es realmente incorporado al organismo. El proceso de digestión supone una degradación física y químicamente con el fin de que sus componentes puedan ser absorbidos, es decir, que estos puedan atravesar las barreras del aparato digestivo y pasar a la sangre.

Si bien el proceso de digestión empieza ya desde la boca, y el alimento va sufriendo su degradación según va pasando por el esófago y el estómago, es en el intestino delgado donde tiene lugar la mayor parte de los procesos de digestión y absorción. Los alimentos se mezclan con la bilis, el jugo pancreático y los jugos intestinales.

Tras estas etapas, se han roto gran parte de las moléculas complejas de los alimentos en componentes más sencillos para poder ser absorbidos. En el intestino grueso llegan las sustancias que no han podido ser absorbidas anteriormente y sufren un proceso fermentativo mediante la acción de las bacterias presentes en él. Además, en esta porción del intestino se acaban de sintetizar vitaminas del grupo B y K³.

3.1. EPITELIO INTESTINAL

El tracto intestinal es una región que, si bien varía según la región en la que nos encontremos, puede dividirse en cuatro capas básicas: serosa, muscular externa, submucosa y mucosa.

La capa mucosa del tracto intestinal está revestida por células epiteliales que establecen una barrera, a través de uniones intercelulares entre el medio interno y externo denominado epitelio intestinal. Todo este sistema impide el paso de sustancias potencialmente nocivas. De esta manera, este sistema inmune permite hacer frente a infecciones y mediante el reconocimiento de antígenos se puede efectuar una respuesta efectiva. En esta misma zona se encuentra el tejido linfático asociado a la mucosa intestinal que representa la mayor masa de tejido linfático del organismo, siendo un elemento de gran importancia en la capacidad inmunológica, cuya función más importante es la distinción entre microorganismos comensales y patógenos, e inducción de la tolerancia sistémica frente a los antígenos lumenales

⁴.

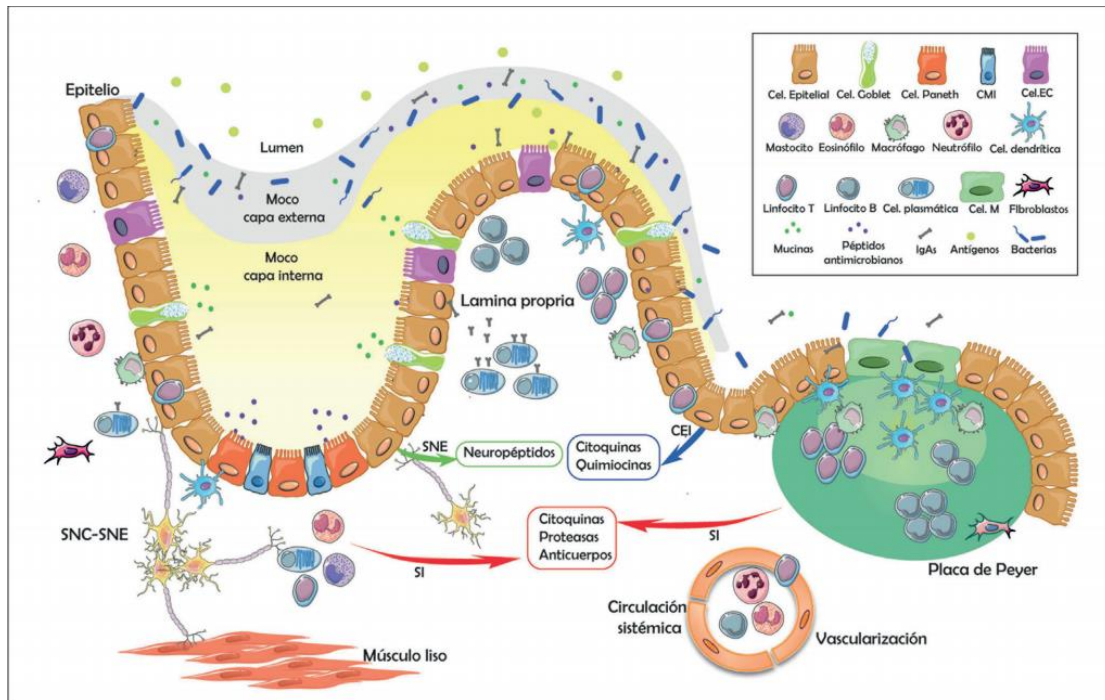


Ilustración 1. Epitelio intestinal

Las células intestinales también son responsables de la absorción de nutrientes y electrolitos, por lo que se requiere una barrera semipermeable que permita el paso selectivo a ciertas sustancias, que además sea capaz de evitar el acceso a otras. Hay cuatro tipos de células epiteliales intestinales: 1) enterocitos absorbentes, los cuales constituyen más del 80% de las células epiteliales; 2) células caliciformes productoras de moco y factor trefoil; 3) células enteroendocrinas productoras de hormonas; 4) células de Paneth productoras de factores de crecimiento y antimicrobianos. Por ello, el epitelio intestinal se compone principalmente de una capa densa de enterocitos a lo largo de las vellosidades de la cripta y uniones apicales (proteínas adherentes y uniones estrechas⁵). La fisionomía característica del epitelio intestinal se compone de moléculas altamente específicas sobre la superficie de los enterocitos, las cuales permiten el control y la toma de sustratos para ser absorbidos, manteniendo a la vez una barrera intacta frente a los impactos antigénicos, adquiriendo tolerancia a estos y favoreciendo el mantenimiento de la microbiota intestinal a través de la dieta.

3.2 MICROBIOTA

En 2001, el premio Nobel Joshua Lederberg, definió el microbioma como un sistema ecológico de microorganismos comensales, simbióticos y patógenos que residen en el cuerpo humano, años después orientando la definición hacia una taxonomía de estas especies mejor definida se empezó a emplear el término microbiota⁶. El término de microbiota intestinal se refiere al conjunto de microorganismos vivos reunidos en un nicho ecológico determinado. El ecosistema microbiano está compuesto por un lado por especies nativas que colonizan de forma permanente el tracto gastrointestinal y por otro lado por una serie variable de microorganismos vivos que transitan temporalmente por el tubo digestivo. Si bien la

microbiota está compuesta mayoritariamente por bacterias, también la conforman una minoría de virus, hongos y células eucariotas ⁷.

Las poblaciones bacterianas que forman este ecosistema cambian a lo largo de todo el ciclo vital ya que se ven influenciadas por el medio ambiental, los factores genéticos, la edad, el tipo de alimentación, antecedentes patológicos y el uso de antibióticos ⁸. Casi la totalidad de microorganismos (99%) se encuentran en el intestino grueso, esto es gracias a la alta disponibilidad de nutrientes, el pH próximo a la neutralidad, la disminución de la concentración de sales biliares y de restos de secreción pancreática. Además, a diferencia de otros tramos del tracto digestivo en el colón, el tiempo de tránsito es más lento, lo que ofrece a las bacterias la oportunidad de proliferar fermentando los sustratos disponibles derivados de la dieta o de las secreciones endógenas.

Taxonómicamente, las bacterias se clasifican según filo, clase, orden, familia, género y especie. Los filos microbianos predominantes en el tracto intestinal son *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* y *Verrucomicrobia*. Los *Firmicutes* y *Bacteroides* representan el 90% de la microbiota intestinal. A su vez, el filo *Firmicutes* está compuesto por más de 200 géneros diferentes como *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* y *Ruminococcus*. Los géneros de *Clostridium* representan el 95% de los filos *Firmicutes*. Los *Bacteroidetes* constan de géneros predominantes como *Bacteroides* y *Prevotella*.

El filo de la *Actinobacteria* es proporcionalmente menos abundante y está representado principalmente por el género *Bifidobacterium* ⁹

Un individuo puede albergar hasta 160 especies bacterianas, aunque solamente una pequeña parte de ellas es común en toda la población humana. Se estima que puede haber hasta 60 especies bacterianas presentes en el 50% de la población de una misma zona geográfica ¹⁰.

Tabla 1. Microorganismos predominantes en el ser humano ¹¹

Zona del tracto intestinal	Recuento de bacterias	Especies predominantes	Filo
Estómago	10 ⁴ UFC/g de contenido intestinal	<i>Helicobacter pylori</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Streptococcus</i>	<i>Proteobacteria</i> <i>Firmicutes</i> <i>Firmicutes</i>
Duodeno	10 ³ -10 ⁴ UFC/g de contenido intestinal	<i>Bacteroides</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Streptococcus</i> <i>Staphylococcus</i>	<i>Bacteroidetes</i> <i>Firmicutes</i> <i>Firmicutes</i> <i>Firmicutes</i>
Yeyuno	10 ⁵ -10 ⁷ UFC/g de contenido intestinal	<i>Bacteroides</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Streptococcus</i> <i>Bacillus</i>	<i>Bacteroidetes</i> <i>Firmicutes</i> <i>Firmicutes</i> <i>Firmicutes</i>
Íleon	10 ⁷ -10 ⁸ UFC/g de contenido intestinal	<i>Bacteroides</i> <i>Clostridium</i>	<i>Bacteroidetes</i> <i>Firmicutes</i>

		<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Proteobacteria</i>
		<i>Enterococcus</i>	<i>Firmicutes</i>
		<i>Lactobacillus</i>	<i>Firmicutes</i>
		<i>Veillonella</i>	<i>Firmicutes</i>
Colon	10 ¹⁰ -10 ¹¹ UFC/g de contenido intestinal	<i>Bacteroides</i>	<i>Bacteroidetes</i>
		<i>Bacillus</i>	<i>Firmicutes</i>
		<i>Bifidobacterium</i>	<i>Actinobacteria</i>
		<i>Clostridium</i>	<i>Firmicutes</i>
		<i>Enterococcus</i>	<i>Firmicutes</i>
		<i>Eubacterium</i>	<i>Firmicutes</i>
		<i>Fusobacterium</i>	<i>Fusobacteria</i>
		<i>Peptostreptococcus</i>	<i>Firmicutes</i>
		<i>Ruminococcus</i>	<i>Firmicutes</i>
		<i>Streptococcus</i>	<i>Firmicutes</i>

UFC: Unidad Formadora de Colonias.

Por otro lado, la fermentación de hidratos de carbono y proteínas por las bacterias anaerobias genera ácidos grasos de cadena corta (AGCC), principalmente acético, propiónico y butírico. La producción de AGCC está regulada por factores relacionados tanto con el huésped, el ambiente y la dieta como con la disponibilidad de sustratos, bacterias y composición de microbiota ¹².

En individuos sanos, la relación entre los ácidos acético, propiónico y butírico suele ser de 60:25:15, respectivamente, permaneciendo en estabilidad la mayor parte del tiempo. Entre las funciones de los AGCC destacan la de controlar la producción de anticuerpos, citocinas y en contribuir al mantenimiento de la homeostasis de la mucosa intestinal ¹³.

3.2.1 Epitelio intestinal y microbiota

Recientemente, se ha ampliado el concepto de interacción sinérgica entre el epitelio intestinal y sistema inmune para incluir la microbiota intestinal, siendo ahora considerada un factor indispensable para una correcta función gastrointestinal. Las células epiteliales intestinales también están equipadas con una serie de receptores de reconocimiento microbiano (MRR) como receptores de tipo Toll (TLR) y receptores tipo NOD que pueden reconocer patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs). El reconocimiento de microorganismos intestinales por la células epiteliales intestinales induce a la secreción de citoquinas y otros mediadores inmunitarios, que pueden ayudar en la inducción de una respuesta reguladora contra la microbiota intestinal ¹⁴.

La capacidad de la microbiota para modular el sistema inmunológico se encuentra ahora en investigación, como también la interacción de estas bacterias con el epitelio intestinal ¹⁵, de esta manera, últimas investigaciones han demostrado que distintas bacterias del sistema gastrointestinal con potencial colonizador también son capaces de estimular grupos celulares intestinales, generando un perfil de citoquinas característico ¹⁶.

3.3 PREBIÓTICOS

En 1995, Gibson y Roberfroid, definieron a los probióticos como “Un ingrediente alimenticio no digerible que afecta beneficiosamente al huésped estimulando selectivamente el crecimiento y/o la actividad de una o un número limitado de bacterias en el colon, y así la mejora del huésped” ¹⁷. En posteriores años se ha ido reformulando y añadiendo nuevos criterios, tales como denotar sus propiedades fermentativas y especificar el tipo de cambios en la microbiota.

Los prebióticos son principalmente polisacáridos no amiláceos y oligosacáridos no digeribles, y sus propiedades se pueden resumir en un objetivo doble. Por un lado, promover la proliferación de la microbiota autóctona, y de esta manera evitar que microorganismos patógenos colonicen el medio intestinal y, por otro lado, favorecer el metabolismo de azúcares complejos ¹⁸.

Como carbohidratos no digeribles, los prebióticos funcionan como sustrato energético para el microbioma, además de proveer micronutrientes para el organismo. Aunque se intenta asociar a un gran número de carbohidratos como prebióticos, los prebióticos principalmente oligosacáridos y polisacáridos de fructosa (FOS e Inulina), o de galactosa (GOS), además de lactulosa y lactitol ¹⁷.

3.4 PROBIÓTICOS

La Organización Mundial de la Salud define a los probióticos como “microorganismos vivos que, cuando son administrados en la cantidad adecuada, ejercen un efecto beneficioso sobre la salud del huésped”. Si bien todo microorganismo que compone la microbiota puede ser considerado probiótico, en la práctica, las investigaciones están centradas en dos grupos: los lactobacilos y las bifidobacterias, ya que son los únicos que se pueden considerar inocuos en la mayoría de las circunstancias garantizando su no virulencia. Siendo esta una característica importante, más no la única, para que un microorganismo sea considerado probiótico.

Dentro de las características que debe cumplir, está su capacidad de adaptación al entorno, su adherencia al epitelio que la recubre, su capacidad de generar sustancias antimicrobianas, la ausencia de resistencias transmitibles a antibióticos, entre otros. Es importante que los beneficios y perjuicios del uso terapéutico de los probióticos sean valorados mediante ensayos clínicos humanos.

Los principales probióticos de cepa única utilizados en estudios hasta la fecha son los siguientes ¹⁹:

- *Lactobacillus rhamnosus*
- *Bifidobacterium bifidum*
- *Lactobacillus plantarum*

- *Lactobacillus sporogens*
- *Enterococcus faecium*
- *Bifidubacterium lactis*
- *Lactobacillus reuteri*
- *Lactobacillus casei*

3.5 REGULACIÓN DE LA BARRERA INTESTINAL POR MICROBIOTA INTESTINAL

El tracto gastrointestinal se considera el sistema inmunológico más grande del cuerpo y tiene un papel muy importante en la regulación de la homeostasis inmunológica. Su papel conjunto con la microbiota intestinal aún está en investigación. Sin embargo, ya existen datos que apoyan esta asociación, por ejemplo se han encontrado cambios en la composición en la microbiota intestinal en pacientes con enfermedad celiaca, síndrome inflamatorio intestinal o síndrome del intestino irritable ²⁰.

3.5.1 Efectos microbianos sobre la renovación de células epiteliales

Como todo sistema regulador, se necesita de un equilibrio entre la proliferación y la muerte celular para el correcto funcionamiento de la barrera intestinal. Un estudio previo que comparó ratones libres de gérmenes y animales criados de manera convencional, llegó a la conclusión de que la falta de microbiota intestinal afecta en gran medida a la morfología intestinal, a la proporción de células y a las propiedades de renovación celular ¹⁴.

Los ratones libres de gérmenes presentaron una superficie intestinal total significativamente reducida por la ausencia de bacterias intestinales, además de una morfología intestinal anormal con vellosidades ileales muy cortas y criptas intestinales más pequeñas que en ratones convencionales.

En otro estudio se vio que la renovación de ciertas células epiteliales se había visto reducida en los ratones libres de gérmenes. La investigación también demostró que tras ocho días de la colonización de bacterias en los ratones libres de gérmenes la renovación celular se revirtió en el mismo grado que la de los ratones convencionales ²¹.

La disminución de la renovación celular ha demostrado tener consecuencias perjudiciales sobre la proliferación epitelial y la capacidad regenerativa de esta, haciendo más susceptible a los ratones libre de gérmenes de padecer colitis inducida por el dextrato sulfato sódico (DSS), lo que refuerza la idea de que las bacterias intestinales confieren protección contra la lesión intestinal, regulando el recambio y restitución de células epiteliales ²².

El mecanismo por el cual la microbiota regula la renovación celular aún no está descrito en su totalidad. Sin embargo, algunos estudios sugieren que los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) inducen señales específicas para la fortificación de la barrera. Aquellos

ratones que carecen de detección bacteriana, como receptores tipo Toll (TLR) y receptores tipo Nod, son más susceptibles a la colitis a comparación del grupo control de tipo salvaje ²³.

Estudios que investigaron la acción de distintos fármacos en ratones, vieron una disminución significativa de la microbiota por el uso de antibióticos de amplio espectro supuso que tanto en ratones salvajes como en ratones deficientes en Nod2 o MyD88, una proteína adaptadora para receptores TLR, no mejorara la lesión intestinal inducida por DSS, sino que, al contrario, agravó su morbilidad. ^{23,24} La ingestión oral de productos bacterianos como lipopolisacáridos (LPS) o muramil dipéptido (MDP), un ligando para receptores Nod2, antes o durante la exposición a DSS, protegió tanto a los ratones salvajes como a aquellos que carecían de sensores bacterianos innatos. La mayor limitación de estos estudios es que el reconocimiento bacteriano también es defectuoso en células hematopoyéticas, lo que hace que atribuir la causa y el agravamiento de la colitis específicamente a nivel del epitelio intestinal sea complicado y poco claro. ²⁵

Un estudio ha indicado que la bacteria *Lactobacillus rhamnosus*, usada como probiótico, promueve la renovación celular y aumenta la reparación de la mucosa después de la colitis inducida por DSS a través de la generación de especies reactivas de oxígeno en células epiteliales. Sin embargo, aún se desconoce si las bacterias envían señales directas o indirectas a las células epiteliales para promover la renovación celular y la cicatrización de heridas ²⁶.

3.5.2 Efectos microbianos en la permeabilidad intestinal

La relación entre la microbiota y la permeabilidad del epitelio intestinal ha sido estudiada mediante el uso de probióticos administrados de manera exógena. Está demostrado que en situaciones de estrés crónico hay un disfunción de la barrera intestinal caracterizada por inestabilidad en la permeabilidad de esta y en cambios en la secreción de iones. En estudios con ratones, la administración oral de probióticos que contiene especies de *Lactobacillus*, previnieron los cambios de la barrera intestinal inducidos por el estrés ^{22,27}.

Se ha informado también de un aumento en la permeabilidad intestinal en ratones con colitis inducida por DSS, acompañado de cambios en la expresión y organización de las uniones apicales del epitelio, todo ello antes de la aparición de una inflamación severa, esto sugiere que la disfunción de la barrera precede a la aparición de colitis ²⁸. La administración de *Escherichia coli* o *L. rhamnosus* durante la colitis inducida por DSS previno la disfunción de la barrera intestinal asociada a la colitis en ratones. Además de estas dos cepas probióticas se elaboraron y aplicaron tratamientos con otras ocho cepas probióticas con resultados bastante variables pero positivos en cuanto a prevenir el agravamiento de la colitis inducida por DSS ^{29,30}.

Otros modelos de colitis espontánea inducida en ratones en los que se empleaban ratones que presentaran un defecto en la barrera intestinal mucho antes de que se les indujera la lesión, la administración de *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus acidophilus* evitó el aumento de la permeabilidad y con ello una mejora notable y general en la salud de los ratones ²⁹. Del mismo modo probióticos específicos y bacterias comensales pueden producir moléculas únicas como Ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que se cree que tienen efectos beneficiosos sobre la barrera intestinal influyendo y en la integridad de esta ^{31,32}.

Sin embargo, estos estudios que intentan dar importancia a la microbiota en su papel de modulación de las funciones de la barrera se han centrado en su gran mayoría en los efectos preventivos previos a la administración de un agente infeccioso o inflamatorio, de esta manera, se ha dado menos importancia a la microbiota autóctona de los animales estudiados ocasionando algunas inconsistencias tanto en la dosis como en el momento de administración necesarios para prevenir y tratar ciertas disfunciones de la barrera epitelial.

3.5.3 Efectos microbianos sobre la expresión de proteínas antimicrobianas

Las proteínas antimicrobianas tienen un papel doble, por un lado, impedir la colonización de patógenos y por otro modular la composición de la microbiota intestinal. Existen subconjuntos de proteínas antimicrobianas derivadas de células epiteliales intestinales independientes y otras influenciadas directamente por la microbiota intestinal, enfatizando así la interacción bidireccional entre la microbiota intestinal y la barrera intestinal ³³.

Tabla 2. Patrón de expresión de antimicrobianos derivados del epitelio intestinal ³⁴

Familia	Tipo	Localización	Inducida transcripcionalmente
α -defensinas	HD-5 (humano)	Células de Paneth, intestino delgado y enterocitos colónicos	No
α -defensinas	HD-6 (humano)	Células de Paneth, intestino delgado y enterocitos colónicos	No
α -defensinas	Criptidinas (ratón)	Células de Paneth	No
α -defensinas	Péptido relativo a criptidina (ratón)	Células de Paneth	No
β -defensinas	HBD-1 (humano)	Enterocitos colónicos	No
β -defensinas	HBD-2 (humano) mBD-3 (ratón)	Enterocitos colónicos	Sí
β -defensinas	HBD-3 (humano)	Enterocitos colónicos	Si
β -1,4 glicosidasa	Lisozima C	Células de Paneth	No
Sn-2 Fosfolípido	Spai-2	Células de Paneth	No
Lectina tipo-C	Reg III- α Reg III- γ (ratón)	Células de Paneth, intestino delgado y enterocitos colónicos	Si

Lectina tipo-C	Reg III- β (ratón)	Células de Paneth, intestino delgado y enterocitos colónicos	Si
Ribonucleasa	ANG-4	Células de Paneth	Si
Catelucidina	LL37 (humano)	Células de Paneth, intestino delgado y enterocitos colónicos	No

Estudios gnotobióticos, donde a partir de animales criados en condiciones estériles y únicamente han sido colonizados con cepas bacterianas específicas, han revelado que compuestos antimicrobianos derivados de las células de Paneth, como la lisozima y la fosfolipasa A2 (PLA2), se expresan en condiciones libres de gérmenes. De igual manera, las criptidinas se expresan en ausencia de microbiota intestinal³⁵. Sin embargo, se ha demostrado que ciertas secuencias relacionadas con la criptidina son significativamente más altas en ratones criados convencionalmente en comparación con ratones criados en condiciones libres de gérmenes, sugiriendo así que la microbiota intestinal puede influir en el nivel de expresión de las criptidinas, afectando a su calidad y cantidad ³⁶.

Se ha observado que la expresión de α -defensinas y de criptidinas son significativamente más bajas tanto en neonatos humanos, como en ratas y ratones no destetados, estos valores aumentan de forma espectacular en la edad adulta^{34,37}. Está demostrado que durante los primeros años de vida, cada individuo sufre una transición en su colonización intestinal, caracterizada por ser dinámica y aleatoria, con una combinación microbiana distintiva³⁸. El aumento en la expresión de α -defensinas ocurre a la par con la colonización y el desarrollo de una microbiota intestinal estable, lo que implica que los componentes de la microbiota pueden tener un papel importante en regulación de las α -defensinas intestinales³⁹.

Los antimicrobianos derivado de las células de Paneth, incluidas las α -defensinas, se liberan tras la exposición a bacterias y sus antígenos, como el lipopolisacárido (LPS) y el muramilo dipéptido (MDP), de manera contraria se ha demostrado que la secreción de antimicrobianos por las células de Paneth no se ve influenciada por otro tipo de señales como las fúngicas o protozoarias ^{40,41}. El mecanismo de acción por el cual se produce la señalización que conduce a la expresión microbiana de la α -defensina aún no está claro, pero distintos estudios evidencian que los receptores Nod2, pueden estar involucrados^{42,43}. Asimismo, la señalización microbiana a través de los receptores Nod2 es esencial para la expresión de otros tipos de factores antimicrobianos de las células de Paneth ⁴⁴.

Estudios han demostrado que la expresión de la β -defensina humana hBD2 requiere estímulos bacterianos o inflamatorios a diferencia con la hBD1, con la que no ocurre esto^{45,46}. Distintas cepas probióticas de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Escherichia Coli* (Symbioflor 2) inducen la expresión y la secreción de hBD2 en el epitelio intestinal a la altura del colon ⁴⁷⁻⁴⁹. Además, se ha observado un aumento en los niveles fecales de hBD2 en humanos sanos que recibieron Symbioflor 2 dos veces al día durante semanas en comparación con los individuos tratados con placebo ⁴⁷.

La expresión de las ribonucleasas antimicrobianas, Ang-4 y de la Lectina tipo C, RegIII- γ y RegIII- β es significativamente menor o inclusive indetectable en el intestino en ratones libres de

gérmenes en comparación con los ratones criados convencionalmente, lo que sugiere que su expresión está bajo el control de la microbiota intestinal^{50,51} Tras la recolonización de bacterias en los ratones libres de gérmenes, la expresión de RegIII- γ aumentó^{51,52}

Al igual que con otras proteínas antimicrobianas se ha observado que la colonización de ratones libre de ratones libres de gérmenes con *Bifidobacterium thetaiotaomicron* indujo un aumento significativo en la expresión de RegIII- γ , mientras que en ratones colonizados con *Bifidobacterium longum* hubo un disminución de la expresión de RegIII- γ ⁵³. Sin embargo, esta supresión se pudo revertir tras una colonización simultanea tanto de *B. longum*, como de *B. thetaiotaomicron*, demostrando también que RegIII- γ tiene afinidad y actividad antimicrobiana con bacterias grampositivas.

3.5.4 Efectos microbianos en la mucosa intestinal

Las mucinas son unas células esenciales que impiden que bacterias lumbales se adhieran y penetren en el epitelio intestinal mediante la formación de geles. Esta propiedad es posible gracias a que las mucinas son proteínas altamente glicosiladas, es decir, que están compuestas por muchas uniones de glúcidos⁵⁴. La comparativa entre animales libre de gérmenes y criados convencionalmente reveló que ladrones libres de gérmenes tienen un perfil de glicosilación diferente⁵⁵. Investigando el mecanismo de acción, en estudios en los que han expuesto a ratones libres de gérmenes a lipopolisacáridos de *E. coli* y a cepas bacterianas de *B. thetaiotaomicron*, se ha visto un aumento en la secreción de mucinas y en los componentes de la capa de moco⁵⁶.

Tabla 3. Patrón de expresión de mucinas intestinales³⁴

Tipo MUC	Unido a membrana o secretada	Localización
MUC1	Unido a membrana	Intestino grueso
MUC 2	Secretado	Intestino delgado y grueso
MUC3A	Unido membrana/ secretada	Intestino delgado y grueso
MUC3B	Unido membrana/ secretada	Intestino delgado y grueso
MUC4	Unido a membrana	Intestino delgado
MUC11	Unido a membrana	Intestino delgado y grueso
MUC12	Unido a membrana	Intestino grueso
MUC13	Unido membrana/ secretada	Intestino delgado y grueso
MUC15	Unido a membrana	Intestino delgado y grueso
MUC17	Unido a membrana	Intestino grueso
MUC19	Secretado	Intestino grueso
MUC21	Unido a membrana	Intestino grueso

Se ha visto que ratones libres de gérmenes tienen un menor número de células caliciformes secretoras de mucinas en la primera porción del intestino grueso en comparación con los ratones criados de forma convencional ⁵⁷. Los ratones libre de gérmenes mostraron también una capa más delgada , menos estable y compacta en comparación de los ratones convencionales ^{58,59}. Los estudios también mostraron que una exposición a productos bacterianos como lipopolisacáridos y peptidoglicanos aumentaba el grosor de la capa de moco de los ratones libre de gérmenes a niveles similares de los ratones criados convencionalmente ⁵⁸, sugiriendo gracias a estos hallazgos que la composición de la microbiota endógena intestinal puede regular la capa de moco del intestino.

VSL 3, es un suplemento alimenticio compuesto por una combinación de ocho cepas diferentes de bacterias: *bifidobacterium*, *lactobacillus* y *streptococcus* ⁶⁰. Estudios en los que se administró *VSL 3* a ratas indujo un aumento de la expresión y secreción de MUC2. Entre las bacterias del *VSL 3*, la expresión parece estar fuertemente mediada por las baterías *Lactobacillum* ⁶¹, aunque aún queda por determinar con exactitud el mecanismo de acción por el cual este grupo bacteriano induce a la expresión de mucina.

4. METODOLOGÍA

La búsqueda bibliográfica para la realización de este trabajo se realizó en las bases de datos “Pubmed”, “Science Direct”, Google Scholar y Scielo. Se seleccionaron los artículos y publicaciones que se adecuaron mejor al tema del trabajo según respondieran a los objetivos planteados., por ello el periodo de búsqueda se fue separando por etapas para según el número y tipo de resultados se fuera delimitando la búsqueda

ETAPA 1: se realizó una búsqueda amplia incluyendo las palabras: “Gut microbiota” AND “probiotic” AND/OR “prebiotic” AND/OR “Dysbiosis”, y se aplicaron los siguientes filtros:

- Text availability: Free full text
- Article Type: Clinical trial
- Language: English

Los ensayos clínicos buscan realizar una evaluación experimental de una terapia o intervención determinada en seres humanos con el fin de evaluar su seguridad y eficacia. Sin embargo, esta búsqueda dio como resultado cerca de 800 ensayos clínicos de temas muy variados con una gran cantidad de resultados de distintos campos de investigación.

ETAPA 2: Con el fin de identificar estudios relevantes se especificaron los términos de búsqueda, siendo “Microbiota” AND “Inflammation” AND “dietary fat” AND/OR “fiber” AND/OR “Mediterranean diet” AND/OR “Gluten diet” y se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Ensayos clínicos en humanos
- Estudios que incluyesen en su título o *abstract* los siguientes términos: “gut microbiota”, “inflammation” y/o “diet”
- *Estudios publicados entre 2009 a 2020*

De igual manera se excluyeron aquellos estudios que cumplieran los siguientes criterios:

- Estudios que no enfocaban su objetivo en evaluar la efectividad de la intervención dietética.
- Estudios en los que se empleaban únicamente probióticos o nutraceuticos comerciales.
- Estudios que empleaban como muestra pacientes con rangos de edad muy amplios.

Tabla 4. Tabla de resultados de búsqueda

	Filtro 1	Filtro 2	Filtro 3	Filtro 4	Filtro 5	Filtro 6
Pubmed	525	312	205	128	105	66
Science Direct	156	74	56	28	15	8
Scielo	11	5	1	1	1	0

ETAPA 3: Con el fin de identificar estudios relevantes, se tuvo un especial interés en estudios que centrasen su información en microbiota intestinal, AGCC, marcadores inflamatorios y dietas que promuevan estos aspectos.

De todos los resultados obtenidos con la búsqueda en la etapa anterior se seleccionaron aquellos que cumplieran los siguientes criterios:

- Estudios en los que se analizase al menos un marcador de inflamación.
- Ensayos clínicos sin conflictos de intereses.
- Estudios realizados en individuos sanos o sin patologías crónicas.
- Estudios en los que se evaluase de manera específica las poblaciones microbianas presentes en el intestino.

Finalmente se obtuvieron un total de 17 artículos, entre los ensayos clínicos elegidos se incluyeron tanto estudios de doble ciego, en los que ni los individuos ni los investigadores saben quién pertenece al grupo de control y quién al grupo experimental, como ensayos abiertos en los que tanto los voluntarios y los investigadores conocían el tratamiento administrado.

Se dividieron los resultados en 4 grupos según el tipo de alimento o patrones de alimentos que se empleasen para evaluar la microbiota y la salud intestinal:

- Efectos de la fibra y cereales integrales (n = 4)
- Efecto de los lípidos (n= 3)
- Efectos de componentes dietéticos (n= 4)
- Efectos de patrones dietéticos (n= 6)

5. RESULTADOS

Los 17 estudios seleccionados buscaron abarcar distintos aspectos dietéticos con el fin de reforzar algunos patrones dietéticos que hoy en día ofrecen mayor evidencia científica en cuanto al consumo de fibra, ingesta de grasas insaturadas, la dieta mediterránea, entre otros, así como evaluar con más detalle el efecto de los prebióticos y probióticos en su papel de alimento beneficioso a nivel intestinal.

Se recogieron los resultados más relevantes de los estudios revisados en tablas, con el objetivo de sintetizar tanto las características del estudio como los resultados de este.

Tabla 4. Efectos de la fibra o cereales integrales en la microbiota y salud intestinal

Título, autor y objetivo	Características de estudio	Resultados
<p><i>Substituting whole grains for refined grains in a 6-wk randomized trial has a modest effect on gut microbiota and immune and inflammatory markers of healthy adults.</i> Vanegas et al. (2017)⁶².</p> <p>Evaluar los efectos de las dietas ricas en cereales integrales (CI) en comparación con los granos refinados (CR) sobre las respuestas inmunes e inflamatorias, la microbiota intestinal y los productos microbianos en adultos sanos mientras se mantiene el peso corporal de los sujetos.</p>	<p>Ensayo clínico controlado aleatorio.</p> <p>Hombres n= 49 Mujeres n= 32</p> <p>Tras una fase inicial en la que se proporcionó a hombres y mujeres postmenopáusicas a una dieta estándar de estilo occidental (alta en grasas saturadas y carnes rojas y baja en frutas y verduras) los participantes fueron separados y asignados a una de las siguientes dietas experimentales: una dieta rica en cereales integrales (CI) y otra rica en cereales refinados (CR), durante 6 semanas.</p>	<p>Hubo un aumento de alquilresorcinoles (un marcador de ingesta de CI), peso de heces, frecuencia de heces y de la bacteria <i>Lachnospira</i>, productor de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), en el grupo que consumió cereales integrales, pero también hubo una disminución de <i>Enterobacteriaceae</i> proinflamatoria. Se pudo demostrar una asociación positiva entre la bacteria <i>Lachnospira</i> y acetato o butirato (dos de los más importantes AGCC) Por otro lado, no hubo cambios en ninguno de los dos grupos en la concentración de citoquinas inflamatorias.</p>
<p><i>Gut microbiota mediated benefits of barley kernel products on metabolism, gut hormones, and inflammatory markers as affected by co-ingestion of commercially available probiotics: a randomized controlled study in healthy subjects.</i> Nilsson et al. (2016)⁶³.</p> <p>Evaluar si los efectos moduladores de la cebada sobre los marcadores de regulación metabólica y del apetito se ven afectados por un trasfondo dietético que incluye una mezcla de probióticos disponibles comercialmente.</p>	<p>Ensayo clínico doble ciego y cruzado.</p> <p>n= 21</p> <p>Se incluyó pan de grano de cebada en la dieta normal de sujetos sanos en dos períodos de intervención de 4 días; con pan a base de grano de cebada consumido con probióticos (BB-pro) y sin la combinación de probióticos (BB). Se incluyó un pan a base de harina de trigo como producto de referencia (WWB-ref)</p>	<p>La intervención de 4 días con BB, en comparación WWB-ref, redujo la respuesta de glucosa en sangre después del desayuno estandarizado. Las intervenciones de BB y BB-pro aumentaron el p-GLP-1 y el hidrógeno respiratorio. La intervención con BB-pro aumentó los niveles de s-PAI-1 y p-GLP-2 después de un desayuno estandarizado.</p>

A mixture of trans-galactooligosaccharides reduces markers of metabolic syndrome and modulates the fecal microbiota and immune function of overweight adults. Vulevic et al. (2013) ⁶⁴.

Investigar los efectos de la administración de una mezcla de galactooligosacáridos en la microbiota fecal y en los marcadores del síndrome metabólico y la función inmune en adultos con sobrepeso.

Ensayo clínico, controlado, aleatorio

n= 48

Los voluntarios fueron asignados aleatoriamente a 1 de 2 grupos: uno inició el ensayo con el placebo (maltodextrina) y el otro con una mezcla de galactooligosacáridos (B-GOS). Consumieron los productos durante 12 semanas, seguidas de un período de lavado de 4 semanas, antes de cambiar a la otra intervención durante las últimas 12 semanas.

Se observaron diferencias con respecto al número de bacterias, hubo un aumento del grupo *Bifidobacterium* y un reducción en la concentración de *Bacteroides* y *Clostridium histolyticum*.

No hubo cambios durante la intervención sobre la producción de citoquinas medidas (IL-6, IL-8, IL-10)

La concentración de calprotectina fue menor durante la intervención de B-GOS. La concentración de PCR fue menor al final de las 12 semanas posteriores a la administración de B-GOS.

Supplementation of Diet with Galactooligosaccharides Increases Bifidobacteria, but Not Insulin Sensitivity, in Obese Prediabetic Individuals. Canfora et al. (2017) ⁶⁵.

Investigar los efectos a largo plazo de la suplementación con galactooligosacáridos (GOS) sobre la composición de la microbiota intestinal humana y el metabolismo humano.

Ensayo clínico cruzado, aleatorizado, controlado, doble ciego.

n= 44 Hombres y mujeres prediabéticos con obesidad con un rango de edad de entre 40 a 75 años. Los participantes fueron asignados al azar a grupos que ingirieron 15 g de GOS o placebo isocalórico (maltodextrina) diariamente con sus comidas regulares durante 12 semanas.

La suplementación de las dietas con GOS, aumentó 5 veces la abundancia de especies de *Bifidobacterium* en las heces, tanto en cantidad como en variedad.

No hubo diferencias en las concentraciones de AGCC o en las concentraciones sistémicas de hormonas derivadas del intestino, incretinas, proteína de unión u otros marcadores de inflamación. No se encontraron alteraciones significativas en la sensibilidad a la insulina del tejido adiposo y periférico, la composición corporal y el metabolismo energético

Tabla 5. Efectos de los lípidos en la microbiota y salud intestinal

Título, autor y objetivo	Características de estudio	Resultados
<p><i>Influence of Phenol-Enriched Olive Oils on Human Intestinal Immune Function.</i> Martín-Peláez et al. (2016) ⁶⁶.</p> <p>Investigar si los compuestos fenólicos tienen un efecto sobre el sistema inmunológico de las mucosas intestinales.</p>	<p>Ensayo clínico cruzado, aleatorizado, controlado, doble ciego.</p> <p>n= 33. Los voluntarios ingirieron una dosis diaria de 25 ml de 3 tipos de aceite de oliva (AO) vírgenes sin procesar que diferían en su concentración de compuestos fenólicos (CF) y el origen de estos: un AO virgen que contiene de manera natural 80 mg de CF/kg (AOV); un AO virgen enriquecido con CF que contiene 500 mg de CF/kg (AOVF); y un AO virgen enriquecido con PC que contiene una mezcla de 500 mg CF/kg y tomillo (AOVFT). Los periodos de intervención fueron 3 semanas precedidos por periodos de lavado de dos semanas.</p>	<p>Las concentraciones plasmáticas de PCR, un marcador de inflamación sistémica, aumentó con el consumo de AO, pero el aumento fue mayor en los pacientes que se les administró la dosis de AOVF, este aumento se produjo casi en el 78% de los pacientes. No hubo cambios significativos ni en la cantidad de bacterias en la heces, ni en la proporción <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i>. Al analizar los porcentajes de bacterias recubiertas de IgA se pudo ver un aumento en las proporciones después de la intervención en los tres aceites, 71,4%, 88,9% y 83,3% de los participantes para AOV, AOVF y AOVFT respectivamente.</p>
<p><i>Effects of sardine-enriched diet on metabolic control, inflammation and gut microbiota in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a pilot randomized trial.</i> Balfegò et al. (2016) ⁶⁷.</p> <p>Investigar los efectos de una dieta enriquecida con sardina sobre el control metabólico, la adiponectina, los marcadores inflamatorios, la composición de ácidos grasos de la membrana</p>	<p>Ensayo clínico, aleatorizado y controlado</p> <p>n= 35</p> <p>Los voluntarios fueron elegidos para seguir una dieta estándar para diabetes tipo 2 (grupo de control: GC) o una dieta estándar enriquecida con 100 g de sardinas 5 días a la semana (grupo de sardinas: GS) durante 6 meses.</p>	<p>No hubo diferencias en los marcadores inflamatorios. Ambos grupos disminuyeron la insulina plasmática a los 6 meses desde el inicio. Sin embargo, solo GS aumentó la adiponectina en plasma en comparación con el nivel inicial, también hubo un aumento de omega-3 de un 2,6%. Ambas intervenciones dietéticas redujeron las concentraciones de <i>Firmicutes</i> y aumentaron las concentraciones de <i>E. Coli</i> al final del estudio.</p>

eritrocitaria (AGME) y la microbiota intestinal en pacientes sin tratamiento previo con diabetes tipo 2.

En el grupo GS también hubo una disminución de la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* y un aumento de *Bacteroides-Prevotella* en comparación con el valor inicial.

Impact of Dietary Lipids on Colonic Function and Microbiota: An Experimental Approach Involving Orlistat-Induced Fat Malabsorption in Human Volunteers. Morales et al. (2016)⁶⁸.

Determinar si mayores cantidades de grasa dietética que llega al colon (a través de la administración de Orlistat) afectan al ecosistema colónico en voluntarios sanos y el efecto de la oligofruktosa prebiótica (OF)

Ensayo clínico aleatorizado controlado

n= 41

Se distribuyeron en 4 grupos: Control (C), Prebiótico (P), Orlistat, un inhibidor de lipasa pancreática (O) y Orlistat/Prebiótico (OP). Todos los grupos consumieron una dieta estandarizada en grasas la primera semana, y después de una semana de lavado en la tercera cada grupo recibió su tratamiento respectivo. Se realizó una recolección de heces tras 72h del final de la primera y tercera semana, determinando allí la grasa fecal, calcoprotectina (un biomarcador de inflamación colónica) y ácidos grasos de cadena corta (AGCC).

La excreción de grasa fecal fue mayor en los grupos O y OP. El grupo O también presentó un mayor contenido de calprotectina y una disminución, sin embargo, estas alteraciones no alteraron la función de barrera intestinal y los cambios en la microbiota fecal fue mínima (<0.01%), afectando únicamente a poblaciones bacterianas con baja abundancia relativa. Como consecuencia a esto, los AGCC fecales se mantuvieron prácticamente sin cambios. En el grupo OP, gran parte de las alteraciones colónicas inducidas por Orlistat® fueron prevenidas por la administración de OP.

Tabla 6. Efectos de componentes dietéticos en la microbiota y salud intestinal

Título, autor y objetivo	Características de estudio	Resultados
<p><i>Intake of whole apples or clear apple juice has contrasting effects on plasma lipids in healthy volunteers.</i> Ravn-Haren et al. (2013) ⁶⁹.</p> <p>Investigar el efecto del consumo de manzanas enteras y fracciones de manzana procesada sobre los lípidos plasmáticos, la excreción de ácidos biliares, la presión arterial y otros factores de riesgo de ECV junto con la defensa antioxidante, los marcadores inflamatorios y la composición de la microbiota intestinal.</p>	<p>Ensayo clínico doble ciego y cruzado.</p> <p>n= 23</p> <p>Se realizaron 5 periodos de 4 semanas para evaluar los efectos de manzanas enteras (550 g / día), orujo de manzana (22 g / día), zumos de manzana con pulpa o sin pulpa (500 ml / día), o ningún suplemento en adultos sanos.</p>	<p>La intervención afectó significativamente el colesterol y LDL, reduciendo su concentración sérica después de la ingesta de manzana entera (6,7%), orujo (7,9%) y zumo con pulpa (2,2%). Por otro lado, las concentraciones de colesterol LDL aumentaron en un 6,9% con zumo sin pulpa en comparación con las manzanas enteras y el orujo. No hubo efectos sobre el colesterol HDL, peso, relación cintura-cadera, presión arterial, inflamación, composición de la microbiota intestinal o marcadores del metabolismo de la glucosa.</p>
<p><i>Effect of acute and chronic red wine consumption on lipopolysaccharide concentrations.</i> Clemente-Postigo et al. (2013) ⁷⁰.</p> <p>Analizar el efecto sobre las concentraciones séricas de lipopolisacáridos (LPS) el consumo crónico de vino tinto (VT) y la ingesta aguda de vino tinto en relación con la ingesta alta de grasa en hombres de mediana edad.</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado, cruzado y controlado. n= 10. El estudio se dividió en 4 periodos consecutivos: un periodo de lavado de 15 días donde los participantes no consumieron alcohol de ningún tipo, seguido de tres periodos consecutivos de 20 días cada uno durante los cuales los participantes bebieron solo VT, vino tinto desalcoholizado (VTD) o ginebra, respectivamente. Para el estudio agudo se sometió a 5 hombres adultos a una sobrecarga de grasa o una sobrecarga de grasa acompañada de un consumo de VT, VTD o ginebra</p>	<p>No hubo diferencias significativas en las concentraciones séricas de LPS con el consumo crónico de VT, VTD y ginebra. Las cantidades de <i>Bifidobacterium</i> y <i>Prevotella</i> aumentaron significativamente con el consumo de VT y se correlacionaron negativamente con las concentraciones de LPS.</p> <p>No hubo diferencias en las concentraciones séricas de LPS postprandiales en la ingesta aguda de VT, VTD o ginebra junto con una comida grasosa</p>

<p><i>Nutraceutical effects of table green olives: a pilot study with Nocellara del Belice olives.</i> Accardi et al. (2016) ⁷¹.</p> <p>Analizar las propiedades nutraceuticas de la aceituna verde de mesa <i>Nocellara del Belice</i>.</p>	<p>Ensayo clínico controlado.</p> <p>n= 25</p> <p>Se administró, a sujetos sanos, 12 aceitunas verdes de mesa/día durante 30 días. Realizamos análisis antropométricos, bioquímicos, de estrés oxidativo y de citocinas al inicio y al final del estudio. Además, también recolectamos muestras fecales para investigar sobre la posible variación de concentración de <i>Lactobacillus</i>, luego del consumo de aceitunas.</p>	<p>El nivel de interleucina-6 disminuyó significativamente. Se destaca además la reducción de la masa grasa con un aumento de la masa muscular.</p> <p>No se observaron diferencias significativas en la cantidad de <i>Lactobacillus</i>, aunque si hay una ligera tendencia hacia una mayor concentración de estos al final de la intervención.</p>
<p><i>Prebiotics Reduce Body Fat and Alter Intestinal Microbiota in Children Who Are Overweight or With Obesity.</i> Nicolucci et al. (2017) ⁷².</p> <p>Estudiar los efectos de los prebióticos sobre la composición corporal, los marcadores de inflamación, los ácidos biliares en las muestras fecales y la composición de la microbiota intestinal en niños con sobrepeso u obesidad.</p>	<p>Ensayo clínico doble ciego y cruzado.</p> <p>Los participantes, de entre 7 a 12 años, fueron asignados al azar en grupos que recibieron inulina enriquecida en oligofructosa (IO; 8 g / día; n = 22) o placebo de maltodextrina (dosis isocalórica, controles; n = 20) una vez al día durante 16 semanas. Se recolectaron muestras de sangre y muestras fecales al inicio del estudio y a las 16 semanas, y se analizaron en busca de lípidos, citocinas, lipopolisacáridos e insulina.</p>	<p>Los niños que consumieron IO tuvieron disminuciones significativas en peso corporal (2,4%), grasa corporal (3,8%) y porcentaje de grasa del tronco (3,8%) en comparación de los niños que recibieron placebo (aumento del 0,5%, aumento del 0,05% y disminución del 0,3% respectivamente). Los niños que consumieron OI también tuvieron una reducción significativa en el nivel de interleucina-6 (15%) en comparación con el grupo placebo (aumento del 25%). Hubo también una disminución significativa de triglicéridos séricos (19%) en el grupo de OI además de un aumento significativo en <i>Bifidobacterium spp</i> en comparación con los controles, pero también una disminución en <i>Bacteroides vulgatus</i>.</p>

Tabla 7. Efectos de patrones dietéticos en la microbiota y salud intestinal

Título, autor y objetivo	Características de estudio	Resultados
<p><i>Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome.</i> David et al. (2014) ⁷³.</p> <p>Examinar si las intervenciones dietéticas en humanos pueden alterar las comunidades microbianas intestinales de una manera rápida y específica.</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado, controlado.</p> <p>n= 11</p> <p>Se separó a los sujetos en 2 grupos y a cada uno se le administró un tipo de dieta durante 5 días (una de origen animal y otra vegetal). Se realizó un seguimiento posterior de 6 días para evaluar la recuperación microbiana.</p>	<p>La dieta de origen animal aumentó la abundancia de microorganismos tolerantes a la bilis (<i>Alistipes</i>, <i>Bilophila</i> y <i>Bacteroides</i>) y disminuyó los niveles de <i>Firmicutes</i> que ayudan a metabolizar los polisacáridos vegetales.</p>
<p><i>Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries.</i> Ghosh et al. (2020) ⁷⁴.</p> <p>Investigar si una intervención con dieta Mediterránea durante un año puede alterar la microbiota intestinal y reducir la fragilidad del estado de salud en personas mayores.</p>	<p>Ensayo clínico controlado.</p> <p>n= 612</p> <p>Sujetos sanos en 5 países europeos (Reino Unido, Francia, Países Bajos, Italia y Polonia) a los que se les diseñó y administró una dieta de carácter Mediterráneo, caracterizado por un mayor consumo de frutos secos, verduras y legumbres y un bajo consumo de carnes rojas y grasa saturadas, durante 12 meses adaptada a sujetos de edad avanzada.</p>	<p>La adherencia a la dieta se asoció con alteraciones en el microbioma, variando según el perfil característico de cada país. La dieta de carácter Mediterráneo se asoció con una mejora en la función cognitiva y tuvo una correlación negativa con marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva e interleucina-17. En el análisis de los perfiles de metabolitos microbianos tras el tratamiento se observó un aumento en la producción de ácidos grasos de cadena corta y una menor producción de ácidos biliares secundarios, p-cresol, etanol y dióxido de carbono, metabolitos perjudiciales para el organismo.</p>

A low-gluten diet induces changes in the intestinal microbiome of healthy Danish adults. Hansen et al. (2018) ⁷⁵.

Determinar si una dieta baja en gluten cambia el microbioma intestinal y la función inmune en adultos sanos

Ensayo clínico cruzado, aleatorizado y controlado.

n= 60

Los voluntarios realizaron dos períodos de intervención dietética de 8 semanas separados por un periodo de lavado de 6 semanas, en los que se les administró, por un lado, una dieta baja en gluten (2g/día) y por otro, una dieta alta en gluten (18g/día), separados por un periodo de lavado con una dieta habitual (12g/día)

Se observó que tras la administración de la dieta baja en gluten hubo alteraciones tanto en el número de especies microbianas como en la abundancia de estas. Cuatro especies de *Bifidobacterium* disminuyeron, una especie de *Dorea longicatena*, una especie de *Bautia wexlerae*, dos especies de *Lachnospira* y dos bacterias productoras de butirato, *Anaesostipes hadrus* y *Eubacterium hallii*. Las funciones intestinales también se vieron afectadas, ya que se encontraron valores de exhalación de hidrógeno reducidos en las pruebas en ayunas y postprandiales después de la dieta baja en gluten.

Dietary therapy for clostridium difficile colonization: A case series. Suskind et al. (2019) ⁷⁶.

Determinar la tolerabilidad, seguridad preliminar y eficacia potencial de la dieta de carbohidratos específicos (DCE) en pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), así como un caso retrospectivo de infección por *Clostridium Difficile* (ICD) recurrente

Ensayo abierto prospectivo

n= 3

Pacientes en edades comprendidas entre 8 a 21 años fueron reclutados a seguir una plan dietético personalizado una dieta DCE que elimina todos los cereales, productos lácteos excepto quesos duros y yogur fermentado y edulcorantes a excepción de la miel. También elimina la gran mayoría de aditivos alimentarios.

Tras la administración de la dieta se consiguió disminuir la abundancia relativa de *C. difficile* en el primer paciente, del 8.5% a 6.7%. Con el niño 2 hubo una disminución del índice de Actividad de Enfermedad de Crohn (PCDAI) de 25 a 0, y una disminución de abundancia relativa de *C. difficile* a casi un 0% pocas semanas después del inicio de la dieta. Con el niño 3, si bien los resultados y el seguimiento fue distinto, tras acabar el tratamiento no hubo indicio alguno de *C. difficile*.

Effect of Synbiotic Supplementation in a Very-Low-Calorie Ketogenic Diet on Weight Loss Achievement and Gut Microbiota: A Randomized Controlled Pilot Study. Gutiérrez-Repiso et al (2019) ⁷⁷.

El objetivo de este estudio es evaluar los cambios en la microbiota intestinal producidos por una dieta cetogénica muy baja en calorías (DCMBC) y la suplementación simbiótica.

Ensayo clínico doble ciego y cruzado

n= 33

Pacientes obesos que siguen un programa de pérdida que incluye una DCMBC seguido de una dieta baja en calorías (DBC). Se asignaron a los sujetos al azar en 3 grupos: uno suplementado con simbióticos, un segundo grupo suplementado con un placebo durante la DCMBC y simbióticos durante la fase de DBC, y un grupo de control que recibe únicamente placebo durante toda la intervención.

Se observó que, aunque la administración simbiótica no produce un efecto sobre la diversidad microbiana, si se muestra un aumento en las bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta y en señales mediadoras antiinflamatorias como *Odoribacter* y *Lachnospira*. La administración de especies de *Bifidobacterium animalis* y de fibra prebiótica durante la DBC se asocia significativamente con el porcentaje de pérdida de peso y el cambio en la glucosa.

Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects. De Palma et al. (2009) ⁷⁸.

El objetivo del presente estudio fue analizar el impacto de una dieta libre de gluten (DLG) en la composición y función inmune de la microbiota en sujetos sanos para obtener más información sobre las interacciones entre la dieta y los microbios intestinales, así como sobre los posibles efectos de esta terapia en el intestino. salud y calidad de vida de los pacientes con Enfermedad celiaca (EC).

Ensayo abierto controlado

Mujeres n= 8 Hombres n= 2.

Se incluyeron en el estudio voluntarios de un rango de edad de entre 23 a 40 años. Los sujetos fueron sometidos a una DLG mediante la sustitución de alimentos que contienen gluten por otros equivalentes certificados como libres de gluten durante un periodo de 1 mes. Se mantuvieron registros diarios de alimentos durante 72 h (2 días laborables y 1 día de fin de semana) tanto antes del inicio de la intervención como después de 1 mes para controlar los cambios en la dieta.

Como resultado de la DLG en la composición de la microbiota fecal, las proporciones de *Bifidobacterium*, *Clostridium lituseburense*, *Faecalibacterium prausnitzii* se redujeron significativamente. Las proporciones del grupo de *Lactobacillus* también se redujeron casi significativamente mientras que las de *Escherichia Coli* y *Enterobacteriaceae*, patógenos oportunistas aumentaron. En cuanto a las propiedades inmunoestimuladoras, hubo una producción significativamente menor de citoquinas proinflamatorias TNF- α y de la citoquina antiinflamatoria IL-10 tras el tratamiento con DLG

6. DISCUSIÓN

6.1 Efecto de la fibra dietética y cereales integrales en la salud intestinal

Los estudios en los que se analizan los efectos de los cereales integrales centran sus beneficios en el contenido de fibras prebióticas, y en como este nutriente indigerible para el organismo sirve como alimento para las bacterias comensales que hay en el intestino ⁷⁹. Vanegas et al. realizaron una intervención de seis semanas en la que se midió la eficacia de los cereales integrales tanto como factor de cambio para el microbioma intestinal como factor de cambio en los productos microbianos, midiendo también las respuestas inflamatorias tras la intervención. En los resultados se informó de un aumento significativo de *Lachnospira*, una bacteria productora de AGCC y una disminución de *Enterobacteriaceae*, una bacteria que estimula la producción de citoquinas inflamatorias ⁸⁰. Sin embargo, no hubo cambios significativos en las concentraciones plasmáticas de TNF, IL-6, IL-8, IL-1, IL-17.

En el estudio de Nilsson et al., se buscó evaluar los efectos de la cebada en conjunción con probióticos (marcas comerciales y yogures enriquecidos con *Bifidobacterium animalis*) sobre marcadores de regulación metabólica mediante una intervención de cuatro días en los que se incluyó pan de grano de cebada o pan de harina de trigo blanco en un adieta normal. No hubo cambios significativos en los marcadores inflamatorios en los tratamientos que únicamente involucraron alimentos sin probióticos, sin embargo, si hubo un aumento significativo de las concentraciones de H₂ en el aliento, un compuesto producido por bacterias por la descomposición de azúcares, siendo un eficiente indicador de actividad bacteriana intestinal. Por otro lado, el tratamiento de pan con probióticos provocó un aumento del nivel sérico sPAI-1, otro marcador de inflamación sistémica ⁸¹, en comparación con la ingesta de pan blanco y pan con cebada sin probióticos.

Si se analizan los efectos sobre la microbiota y la función inmune a través de una mezcla prebiótica, se puede remarcar la intervención de Vulevic et al. que mediante un tratamiento con galactooligosacáridos (GOS) en individuos obesos con riesgos de Síndrome Metabólico se consiguió un aumento de especies de *Bifidobacterium* y, de manera contraria, hubo una disminución de especies de *Bacteroides* en comparación con grupos control. Al igual que este estudio, en la intervención de Canfora et al. también mediante la suplementación de GOS se condujo a un aumento de especies de *Bifidobacterium* y *Prevotella* en comparación del grupo control, pero también se halló un aumento de *Bacteroides*.

Sin embargo, al igual que las similitudes en los resultados entre ambos estudios, cabe remarcar las diferencias que se pudieron notar entre estos dos por el empleo de GOS en grupos distintos de estudio, ya que por un lado en el estudio de Vulevic et al. se trató con individuos obesos, Canfora et al. se centró en sujetos que además de obesidad tengan el diagnóstico de prediabetes. De esta manera la variabilidad de resultados entre ambos productos hizo complicado establecer una relación causal entre la microbiota intestinal y las enfermedades crónicas, por un lado, ha habido evidencia de que especies como *Bifidobacterias* y *Firmicutes*

son más beneficiosas, mientras que especies como las *Bacteroidetes* suelen relacionarse con un mayor riesgo de enfermedades metabólicas.⁸²

En la revisión de artículos se encontró dos estudios en los que se evidenciaron correlaciones significativas del consumo de GOS con niveles aumentados de *Bifidobacterium* en sujetos obesos con síndrome metabólico o prediabetes, indicando así una mejora en el perfil de la microbiota intestinal. Sin embargo, solo en uno de estos estudios se encontró una reducción en los niveles proinflamatorios de IL-6.

De esta manera se puede observar que en 2 de 4 estudios no se encontró asociaciones significativas en cuanto a los marcadores inflamatorios después de la ingesta de cereales integrales o fibras prebióticas a comparación con los grupos placebo o control. Esta notable disparidad conduce a concluir que son necesarios más estudios para poder concluir que exista una relación entre la composición de la microbiota y una reducción de la inflamación en sujetos sanos.

6.2 Efecto de la grasa dietética en la salud intestinal

Algunas dietas son altas de ácidos grasos, la más característica de estas es la Mediterránea, en la que, mediante alimentos como el aceite de oliva, frutas de temporada y pescados azules aportan ácidos grasos insaturados muy saludables para el organismo. Algunos de estos alimentos suelen contener también polifenoles, compuestos bioactivos de especial interés sobre el sistema inmunológico.

En el estudio de Martín-Peláez et al. se investigó el efecto del aceite de oliva con distintas concentraciones de polifenoles en adultos hipercolesterolémicos. Se pudo observar que, en cuanto a la proporción de las poblaciones microbianas, no hubo cambios en la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* en ninguno de los grupos. Sin embargo, el grupo que consumió aceite de oliva con la cantidad más alta de polifenoles tuvo un aumento de bacterias recubiertas de IgA, de igual forma, los niveles plasmáticos de PCR aumentaron más en ese grupo en comparación de los otros

Estos resultados ponen en duda los efectos antioxidantes y antiinflamatorios asociados con los componentes del aceite de oliva, pero cabe remarcar que ha habido estudios recientes en los que se muestra que un consumo diario de aceite de oliva, produce una disminución significativa de la PCR y la IL-6 en comparación de los controles⁸³. Por lo tanto, la muy elevada cantidad incluida de polifenoles en el aceite consumido podría ser responsable de los efectos inesperados en la PCR y la IL-6 tras finalizar el tratamiento, de hecho recientes estudios han informado que un cambio en las especies bacterianas pertenecientes al mismo grupo pueden estimular un sobreproducción de IL-6⁸⁴. Este cambio en la microbiota puede ser debido a la sobre ingesta de polifenoles pertenecientes a la misma fuente, sin embargo se ha observado que el consumo de una gran cantidad de compuestos fenólicos de diferentes fuentes podría tener efectos beneficiosos en los niveles plasmáticos tanto de PCR como de IL-6⁸⁵.

En otro estudio de Balfegò et al. se evaluó los cambios por la ingesta de ácidos grasos específicos en el que se administró a pacientes con diabetes tipo 2 una dieta estándar o a consumir 100g de sardinas equivalentes a 3g de EPA+DHA (Ácidos grasos omega 3). En ambos

grupos, tanto el de sardinas como el control, se evidenció una reducción significativa en la cantidad de *Firmicutes* y un aumento en las concentraciones de *E. Coli*. Estos valores se correlacionan de manera inversa con estudios realizados en individuos obesos en lo que se analizó la composición de su microbiota ⁸⁶.

Cabe remarcar que únicamente en el grupo que consumió sardinas hubo una disminución significativa en la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* y un aumento del grupo *Bacteroides-Prevotella* en comparación con sus valores iniciales. Esta relación entre filos bacterianos está asociado con una mejor regulación de patologías metabólicas como la obesidad o la resistencia a la insulina ⁸⁷.

Se puede ver que ambos estudios buscaron investigar los efectos de la grasa dietética sobre la microbiota intestinal y, a través del análisis de marcadores inflamatorios y niveles de anticuerpos, evaluar el nivel de salud intestinal, mediante el consumo de alimentos ricos en ácidos grasos omega 3 o en polifenoles del aceite de oliva. Sin embargo, mientras que en uno se consiguió resultados significativos a nivel de marcadores inflamatorios en el otro se obtuvo cambios más notorios a nivel de microbiota.

El estudio de Morales et al. valoró los efectos de la cantidad de grasa proveniente de la dieta sin considerar el tipo de ácidos grasos ingeridos, de esta manera, se quiso evaluar si una concentración mayor de grasa a nivel colónico afectaba a la composición de la microbiota y a marcadores inflamatorios. Estos efectos fueron posibles mediante la administración de inhibidores de la lipasa pancreática sin la necesidad de modificar la proporción de lípidos en la dieta.

El aumento de los niveles de calcoproteína fecal después de la administración de los inhibidores de la lipasa pancreática y que por lo tanto la malabsorción de grasas está asociada con un aumento de los procesos inflamatorios en la mucosa colónica. Sin embargo, la adición de prebióticos (transgalacto-oligosacáridos) evitó el aumento de los niveles de calcoproteína, coincidiendo de esta manera, con estudios que corroboran que la administración de transgalacto-oligosacáridos produce una disminución de calcoproteína en pacientes con síndrome metabólico ⁶⁴.

Se puede observar que una mayor concentración de grasa en el colón o, dicho de otra manera, una ingesta muy elevada de lípidos da como resultados concentraciones elevadas de calprotectina, un marcador de inactividad física, obesidad y enfermedad inflamatoria intestinal ⁸⁸. Sin embargo, si analizamos la calidad de estos ácidos grasos, no hay ninguna relación entre el tipo de grasa y cambios en los marcadores inflamatorios. Ocurre lo contrario en el caso de las poblaciones bacterianas, mientras que en el estudio de Balfegò et al. donde se consumió sardinas dio como resultado un cambio en las proporciones de *Firmicutes/Bacteroidetes*, en el estudio de Morales et al. que se aumentó las concentraciones de grasa en el colón apenas produjo cambios tanto en las poblaciones microbianas como en las concentraciones de AGCC.

6.3 Otros componentes dietéticos en la salud intestinal

La cantidad de dietas que existen según la región geográfica son muy diversas, sin embargo, de manera general se ha asociado el mayor consumo de alimentos de origen vegetal con

efectos más óptimos a la hora de seguir unos hábitos de vida saludables. La dieta mediterránea ha sido ampliamente estudiada, sobre todo porque varios de sus componentes han demostrado tener efectos cardioprotectores y antiinflamatorios, como el aceite de oliva, hortalizas, legumbres, entre otros ⁸⁹.

Existen fuertes evidencias de que el consumo de vino tinto puede cambiar la composición de la microbiota ⁹⁰. Sin embargo un estudio de Clemente-Postigo et al. que evaluó los efectos de un consumo crónico de vino tinto no observó valores significativos en la concentración de LPS O LBP, endotoxinas que si bien ayudan a estimular de manera eficiente el sistema inmunitario, en cantidades excesivas pueden provocar inflamación y ser tóxicas. Estos valores poco significativos sugieren que las propiedades de los polifenoles del vino pueden diferir debido a la presencia de alcohol ⁹⁰.

En cuanto a cantidad de poblaciones microbianas, hubo un aumento significativo en las concentraciones de especies de *Prevotella* en los pacientes que consumieron vino tinto en comparación de los demás grupos (vino tinto desalcoholizado y ginebra), mientras que hubo un aumento de especies de *Bifidobacterium* en los grupos que consumieron vino tinto o vino tinto desalcoholizado, este grupo de bacterias suelen estar asociados con hábitos de dieta saludables como la adherencia a dietas mediterráneas o vegetarianas ⁸², además de estar correlacionadas negativamente con las concentraciones de LPS.

La evidencia sostiene que frutas y verduras además de ser importantes fuentes de vitaminas y polifenoles, también contienen importantes cantidades de fibra tanto soluble como insoluble ⁹¹. En un estudio de Ravn-Haren et al. donde se buscó investigar el efecto del consumo de manzanas enteras y fracciones de manzana procesada sobre los lípidos plasmáticos, la excreción de ácidos biliares, los marcadores inflamatorios y la composición de la microbiota intestinal no se encontraron ni diferencias, ni asociaciones consistentes, ni cambios de la microbiota o en la PCR en ninguno de los grupos de intervención, aunque si hubo cambios en otros marcadores importantes de colesterol ⁹². Este estudio demuestra que es necesario especificar de manera más precisa el tipo de fibra del alimento para conseguir un resultado más esclarecedor, por ello cuando se analizan los efectos de la oligofructosa muy presente en verduras como ajos, puerros o cebollas los resultados presentan mayor consistencia ⁹³.

En el estudio de Nicolucci et al. se evaluó el consumo de inulina enriquecida en oligofructosa comparándolo con un grupo placebo, encontrando una reducción significativa en los niveles de IL-6 (15%) en comparación con el grupo placebo, por otro lado, también hubo un aumento significativo de *Bifidobacterium spp.*, pero también con una disminución de las concentraciones de *Bacteroides vulgatus*, un grupo bacteriano que se correlaciona con una reducción en el porcentaje de grasa a nivel troncal ⁹⁴.

Como último alimento para tener en cuenta cabe resaltar el estudio de Accardi et al. en el que se investigó el efecto de las aceitunas verdes sobre los niveles de inflamación en sujetos sanos, dando como resultado una reducción en los niveles plasmáticos de IL-6 y en cuanto a cambios de microbiota hubo una ligera tendencia a una mayor concentración de *Lactobacillus* al final de la intervención, un grupo bacteriano que estimula de manera positiva el sistema inmunitario ⁹⁵.

6.4 Efectos de patrones dietéticos en la salud intestinal

El estudio de la adherencia a un único tipo de dieta es algo complicado para tener en cuenta, hoy en día el ser humano compone su alimentación de una mezcla de alimentos que, a través de dietas mixtas, compone su patrón de alimentación diario, por ello en lugar de centrar la investigación en nutrientes individuales hoy en día se busca más indagar en patrones dietéticos más amplios. Los cambios en la cultura han cambiado los modelos tradicionales de alimentación, lo que hoy en día se quiere entender como dieta Mediterránea difiere mucho de su verdadero enfoque, un alto contenido en frutos secos, frutas, verduras, pescados y grasas insaturadas y en un bajo contenido en carnes rojas ⁹⁶.

El primer estudio a tener en cuenta es también el que ha sido realizado a mayor escala entre todos los citados, en este, Ghosh et al. realizó un seguimiento de más de 600 personas de más de cinco países, en el que se demostró que la adherencia a una dieta de carácter Mediterráneo se asocia con múltiples mejoras a nivel tanto de cognición como en los marcadores inflamatorios, ya que hubo una asociación negativa con los niveles séricos tanto de PCR como de IL-17. A nivel de alteraciones en el microbioma se observó un aumento múltiples especies bacterianas asociadas positivamente con la producción de AGCC, propiedades antiinflamatorias, así como asociaciones negativas con enfermedades como la diabetes tipo 2 y el cáncer colorrectal ^{97,98}.

Por el contrario se observó una disminución de especies consideradas perjudiciales ya que el aumento de la abundancia de estas bacterias guardan una fuerte correlación con la Diabetes tipo 2, aterosclerosis, cirrosis y enfermedad inflamatoria intestinal ⁹⁹⁻¹⁰¹. Como se ha podido observar, el consumo reducido de carnes rojas que caracteriza la dieta Mediterránea trae como consecuencia cambios positivos para la salud y para la composición de la microbiota. Para reforzar este patrón, otros estudios, como el de David et al. han mostrado la relación y diferencias entre una dieta caracterizada por alimentos de origen animal y otra principalmente vegetariana, los cambios más significativos además de haber cambios en la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* es el aumento de ciertos microorganismos tolerantes a la bilis como *Alistipes*, *Bilophila* y *Bacteroides* en la dieta de origen animal, estos son grupos bacterianos capaces de desencadenar la enfermedad inflamatoria intestinal ¹⁰².

Los efectos del gluten en el organismo, como asunto aparte de la celiaquía o la intolerancia al gluten se han estudiado para ver qué cambios produce a nivel del microbioma intestinal y en cómo afecta a respuestas inmunes e inflamatorias del huésped.

En ambos estudios ya sea por la eliminación parcial como el de Hansen et al. o total de gluten como de De Palma et al. hubo una reducción de bacterias beneficiosas y en mayor o menor medida proliferación de otras consideradas perjudiciales, sin embargo, mientras que en el estudio en el que se redujo la proporción de gluten en la dieta no hubo cambios significativos en los marcadores inflamatorios sistémicos ni a nivel intestinal, en el que se eliminó completamente el gluten de la dieta se pudo observar una producción significativamente menor de citoquinas proinflamatorias TNF- α y de citoquinas antiinflamatorias IL-10 tras el tratamiento con DLG, dando así como conclusión que para observar un cambio significativo es necesario suprimir completamente el gluten de la dieta.

A la hora de evaluar dietas no solo hay que centrarse en hábitos alimenticios característicos de individuos sanos ya que, como puede resultar evidente, los que más padecen o tienen posibilidades de padecer enfermedades relativas a la microbiota intestinal son aquellos con afecciones graves o patologías crónicas. De esta manera se tomó en cuenta un estudio de Gutiérrez-Repiso et al. donde se intentaba evaluar los cambios en la microbiota producidos por una dieta cetogénica muy baja en calorías (VLCKD) y una suplementación de compuestos simbiotes en pacientes obesos. Se pudo observar que la administración simbiótica no produjo efectos sobre la diversidad microbiana pero sí sobre el aumento de la concentración de especies como *Odoribacter* y *Lachnospira*, bacterias productoras de AGCC y capaces de estimular señales antiinflamatorias¹⁰³.

Como se puede ver esta clase de dietas buscan a través de un patrón específico eliminar o apalejar un síntoma específico usando como medio la microbiota intestinal y hábitos específicos de dieta, esto se puede ver en un estudio de Suskind et al. en el que mediante la administración de carbohidratos específicos se consiguió disminuir o eliminar la abundancia relativa de *Clostridium difficile*, una bacteria muy característica en la enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad de Crohn⁷⁶.

Se puede ver entonces que cuando se hace más evidente un cambio en la microbiota es cuando se toma en cuenta no solo un único nutriente, sino un patrón dietético o tipo de dieta, como por ejemplo la dieta Mediterránea, las dietas vegetarianas o las dietas libres de gluten. Esto puede ser posible a que como bien se ha dejado claro, cuanto más se logra que haya una interacción entre las bacterias más se consigue cambiar un patrón específico en el organismo, reafirmando así el comportamiento de la microbiota como un órgano que funciona de manera simbiótica con el resto de los sistemas del organismo.

7. CONCLUSIONES

- En 2 de 4 estudios no se ha podido encontrar una asociación directa del consumo de GOS o cereales integrales con una mejora de los marcadores inflamatorios. Sin embargo, sí se ha encontrado una relación directa entre el consumo de GOS o cereales integrales y el aumento de bacterias beneficiosas y la disminución de aquellas consideradas perjudiciales.
- Un aumento en el consumo de grasas en la dieta está asociado directamente con un aumento de marcadores inflamatorios y con una mayor probabilidad de padecer una EII. Sin embargo, el aumento de consumo de ácidos grasos omega-3 guarda relación con un mejor perfil microbiano y una proporción óptima de colonias bacterianas.
- Los estudios de alimentos como manzanas o vino no logran encontrar una evidencia clara de su acción a la hora de alterar el perfil microbiano o marcadores inflamatorios. Sin embargo, se logran encontrar resultados notorios cuando se combina su ingesta con suplementos prebióticos o probióticos.
- Ciertos patrones dietéticos específicos como la dieta vegetariana, las dietas libres de gluten o las dietas cetogénicas, han ofrecido resultados significativos en cuanto a su papel de alterar de manera beneficiosa el perfil microbiano, así como en reducir los niveles de distintos marcadores inflamatorios intestinales. De esta manera se reafirma el papel de la Dieta Mediterránea y sus efectos antiinflamatorios e inmunoprotectores.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mariana B, Rocio D, Karina S-R, et al. *Homeostasis Intestinal: Colaboración Del Sistema Inmune Con La Microbiota Resumen Intestinal Homeostasis: Immune System and Microbiota Collaboration Revista Médica MD Artículo de Revisión*. Vol 9.; 2018.
2. Evaristo Suárez J, Microbiota A. Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. *Nutr Hosp*. 2015;31:3-9. doi:10.3305/nh.2015.31.sup1.8701
3. Roa I, Meruane M. Desarrollo del Aparato Digestivo. *Int J Morphol*. 2012;30(4):1285-1294. doi:10.4067/S0717-95022012000400006
4. Salvo-Romero E, Alonso-Cotoner C, Pardo-Camacho C, Casado-Bedmar M, Vicario M. *Función Barrera Intestinal y Su Implicación En Enfermedades Digestivas*. Vol 107.; 2015.
5. Van Der Flier LG, Clevers H. Stem cells, self-renewal, and differentiation in the intestinal epithelium. *Annu Rev Physiol*. 2009;71:241-260. doi:10.1146/annurev.physiol.010908.163145
6. Prescott SL. History of medicine: Origin of the term microbiome and why it matters. *Hum Microbiome J*. 2017;4:24-25. doi:10.1016/j.humic.2017.05.004
7. Sebastián-Domingo JJ, Sánchez-Sánchez C. From the intestinal flora to the microbiome. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2018;110(1):51-56. doi:10.17235/reed.2017.4947/2017
8. Kim S, Jazwinski SM. The Gut Microbiota and Healthy Aging: A Mini-Review. *Gerontology*. 2018;64(6):513-520. doi:10.1159/000490615
9. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*. 2019;7(1). doi:10.3390/microorganisms7010014
10. Lopardo HA. Introducción a la microbiología clínica FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Libros de Cátedra.
11. Tinahones FJ. MESA REDONDA AVANCES FISIOPATOLÓGICOS EN OBESIDAD. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2017;8. doi:10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2017.Apr.394
12. Agudelo Ochoa GM, Giraldo Giraldo NA, Barrera Causil CJ, Valdés Duque BE. Microbiota intestinal y ácidos grasos de cadena corta en pacientes críticos. *Perspect en Nutr Humana*. 2017;18(2):205-222. doi:10.17533/udea.penh.v18n2a06
13. Yamada T, Shimizu K, Ogura H, et al. Rapid and Sustained Long-Term Decrease of Fecal Short-Chain Fatty Acids in Critically Ill Patients with Systemic Inflammatory Response Syndrome. *J Parenter Enter Nutr*. 2015;39(5):569-577. doi:10.1177/0148607114529596
14. Smith K, McCoy KD, Macpherson AJ. Use of axenic animals in studying the adaptation of mammals to their commensal intestinal microbiota. *Semin Immunol*. 2007;19(2):59-69. doi:10.1016/j.smim.2006.10.002
15. Alarcón P, González M, Castro É. The role of gut microbiota in the regulation of the immune response. *Rev Med Chil*. 2016;144(7):910-916. doi:10.4067/S0034-98872016000700013
16. Delcenserie V, Martel D, Lamoureux M, Amiot J, Boutin Y, Roy D. *Immunomodulatory Effects of Probiotics in the Intestinal Tract 37 Immunomodulatory Effects of Probiotics in the Intestinal Tract*. Vol 10. Accessed March 14, 2021. <http://www.cimb.org>
17. Corzo N, Alonso JL, Azpiroz F, et al. Prebióticos; concepto, propiedades y efectos beneficiosos PREBIOTICS: CONCEPT, PROPERTIES AND BENEFICIAL EFFECTS. *Nutr Hosp*. 2015;31:99-118.

- doi:10.3305/nh.2015.31.sup1.8715
18. Holscher HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2017;8(2):172-184. doi:10.1080/19490976.2017.1290756
 19. Olveira G, González-Molero I. Actualización de probióticos, prebióticos y simbióticos en nutrición clínica. *Endocrinol y Nutr*. 2016;63(9):482-494. doi:10.1016/j.endonu.2016.07.006
 20. Cerf-Bensussan N, Gaboriau-Routhiau V. The immune system and the gut microbiota: Friends or foes? *Nat Rev Immunol*. 2010;10(10):735-744. doi:10.1038/nri2850
 21. Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature*. 2009;461(7268):1282-1286. doi:10.1038/nature08530
 22. Zareie M, Johnson-Henry K, Jury J, et al. Probiotics prevent bacterial translocation and improve intestinal barrier function in rats following chronic psychological stress. *Gut*. 2006;55(11):1553-1560. doi:10.1136/gut.2005.080739
 23. Chen GY, Shaw MH, Redondo G, Núñez G. Innate immune receptor nod1 protects the intestine from inflammation-induced tumorigenesis. *Cancer Res*. 2008;68(24):10060-10067. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-2061
 24. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*. 2004;118(2):229-241. doi:10.1016/j.cell.2004.07.002
 25. Watanabe T, Asano N, Murray PJ, et al. Muramyl dipeptide activation of nucleotide-binding oligomerization domain 2 protects mice from experimental colitis. *J Clin Invest*. 2008;118(2):545-559. doi:10.1172/JCI33145
 26. Swanson PA, Kumar A, Samarin S, et al. Enteric commensal bacteria potentiate epithelial restitution via reactive oxygen species-mediated inactivation of focal adhesion kinase phosphatases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(21):8803-8808. doi:10.1073/pnas.1010042108
 27. Gareau MG, Jury J, MacQueen G, Sherman PM, Perdue MH. Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation. *Gut*. 2007;56(11):1522-1528. doi:10.1136/gut.2006.117176
 28. Poritz LS, Garver KI, Green C, Fitzpatrick L, Ruggiero F, Koltun WA. Loss of the Tight Junction Protein ZO-1 in Dextran Sulfate Sodium Induced Colitis. *J Surg Res*. 2007;140(1):12-19. doi:10.1016/j.jss.2006.07.050
 29. Ukena SN, Singh A, Dringenberg U, et al. Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 inhibits leaky gut by enhancing mucosal integrity. *PLoS One*. 2007;2(12). doi:10.1371/journal.pone.0001308
 30. Mennigen R, Nolte K, Rijcken E, et al. Probiotic mixture VSL#3 protects the epithelial barrier by maintaining tight junction protein expression and preventing apoptosis in a murine model of colitis. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 2009;296(5). doi:10.1152/ajpgi.90534.2008
 31. Yu LC-H. Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: From physiology to pathology. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2012;3(1):27. doi:10.4291/wjgp.v3.i1.27
 32. Chen HQ, Yang J, Zhang M, et al. Lactobacillus plantarum ameliorates colonic epithelial barrier dysfunction by modulating the apical junctional complex and PepT1 in IL-10 knockout mice. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 2010;299(6). doi:10.1152/ajpgi.00196.2010
 33. Péptidos antimicrobianos en la inmunidad innata de enfermedades infecciosas. Accessed April 14, 2021.

- http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342006000100010
34. Natividad JMM, Verdu EF. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: Pathological and therapeutic implications. *Pharmacol Res.* 2013;69(1):42-51. doi:10.1016/j.phrs.2012.10.007
 35. Ouellette AJ. Paneth cell α -defensins in enteric innate immunity. *Cell Mol Life Sci.* 2011;68(13):2215-2229. doi:10.1007/s00018-011-0714-6
 36. Pütsep K, Axelsson LG, Boman A, et al. Germ-free and colonized mice generate the same products from enteric prodefensins. *J Biol Chem.* 2000;275(51):40478-40482. doi:10.1074/jbc.M007816200
 37. Elmentaite R, Ross ADB, Roberts K, et al. Single-Cell Sequencing of Developing Human Gut Reveals Transcriptional Links to Childhood Crohn's Disease. *Dev Cell.* 2020;55(6):771-783.e5. doi:10.1016/j.devcel.2020.11.010
 38. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5(7):1556-1573. doi:10.1371/journal.pbio.0050177
 39. Kurokawa K, Itoh T, Kuwahara T, et al. Comparative metagenomics revealed commonly enriched gene sets in human gut microbiomes. *DNA Res.* 2007;14(4):169-181. doi:10.1093/dnares/dsm018
 40. Ayabe T, Satchell DP, Wilson CL, Parks WC, Selsted ME, Ouellette AJ. Secretion of microbicidal α -defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria. *Nat Immunol.* 2000;1(2):113-118. doi:10.1038/77783
 41. Mukherjee S, Vaishnava S, Hooper L V. Multi-layered regulation of intestinal antimicrobial defense. *Cell Mol Life Sci.* 2008;65(19):3019-3027. doi:10.1007/s00018-008-8182-3
 42. Wehkamp J, Koslowski M, Wang G, Stange EF. Barrier dysfunction due to distinct defensin deficiencies in small intestinal and colonic crohn' s disease. *Mucosal Immunol.* 2008;1:67-74. doi:10.1038/mi.2008.48
 43. Petnicki-Ocwieja T, Hrnir T, Liu YJ, et al. Nod2 is required for the regulation of commensal microbiota in the intestine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(37):15813-15818. doi:10.1073/pnas.0907722106
 44. Kobayashi KS, Chamaillard M, Ogura Y, et al. Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science (80-).* 2005;307(5710):731-734. doi:10.1126/science.1104911
 45. Eckmann L. Innate immunity and mucosal bacterial interactions in the intestine. *Curr Opin Gastroenterol.* 2004;20(2):82-88. doi:10.1097/00001574-200403000-00006
 46. Ramasundara M, Leach ST, Lemberg DA, Day AS. Defensins and inflammation: The role of defensins in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(2):202-208. doi:10.1111/j.1440-1746.2008.05772.x
 47. Möndel M, Schroeder BO, Zimmermann K, et al. Probiotic E. coli treatment mediates antimicrobial human β -defensin synthesis and fecal excretion in humans. *Mucosal Immunol.* 2009;2(2):166-172. doi:10.1038/mi.2008.77
 48. Wehkamp J, Harder J, Wehkamp K, et al. NF- κ B- and AP-1-mediated induction of human beta defensin-2 in intestinal epithelial cells by Escherichia coli Nissle 1917: A novel effect of a probiotic bacterium. *Infect Immun.* 2004;72(10):5750-5758. doi:10.1128/IAI.72.10.5750-5758.2004
 49. Ohland CL, MacNaughton WK. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol.* 2010;298(6). doi:10.1152/ajpgi.00243.2009
 50. Cash HL, Whitham C V., Behrendt CL, Hooper L V. Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin. *Science (80-).*

- 2006;313(5790):1126-1130. doi:10.1126/science.1127119
51. Vaishnava S, Behrendt CL, Ismail AS, Eckmann L, Hooper L V. Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbial interface. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(52):20858-20863. doi:10.1073/pnas.0808723105
 52. Hooper L V., Stappenbeck TS, Hong C V., Gordon JI. Angiogenins: A new class of microbicidal proteins involved in innate immunity. *Nat Immunol*. 2003;4(3):269-273. doi:10.1038/ni888
 53. Sonnenburg JL, Chen CTL, Gordon JI. Genomic and metabolic studies of the impact of probiotics on a model gut symbiont and host. *PLoS Biol*. 2006;4(12):2213-2226. doi:10.1371/journal.pbio.0040413
 54. McGuckin MA, Lindén SK, Sutton P, Florin TH. Mucin dynamics and enteric pathogens. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(4):265-278. doi:10.1038/nrmicro2538
 55. Comelli EM, Simmering R, Faure M, et al. Multifaceted transcriptional regulation of the murine intestinal mucus layer by endogenous microbiota. *Genomics*. 2008;91(1):70-77. doi:10.1016/j.ygeno.2007.09.006
 56. Cinova J, de Palma G, Stepankova R, et al. Role of intestinal bacteria in gliadin-induced changes in intestinal mucosa: Study in germ-free rats. *PLoS One*. 2011;6(1). doi:10.1371/journal.pone.0016169
 57. Martinez CAR, Nonose R, Spadari APP, et al. Quantification by computerized morphometry of tissue levels of sulfomucins and sialomucins in diversion colitis in rats. *Acta Cir Bras*. 2010;25(3):231-240. doi:10.1590/S0102-86502010000300004
 58. Petersson J, Schreiber O, Hansson GC, et al. Importance and regulation of the colonic mucus barrier in a mouse model of colitis. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 2011;300(2):G327. doi:10.1152/ajpgi.00422.2010
 59. Deplancke B, Gaskins HR. Microbial modulation of innate defense: Goblet cells and the intestinal mucus layer. In: *American Journal of Clinical Nutrition*. Vol 73. American Society for Nutrition; 2001. doi:10.1093/ajcn/73.6.1131s
 60. Cheng FS, Pan D, Chang B, Jiang M, Sang LX. Probiotic mixture VSL#3: An overview of basic and clinical studies in chronic diseases. *World J Clin Cases*. 2020;8(8):1361-1384. doi:10.12998/WJCC.V8.I8.1361
 61. Caballero-Franco C, Keller K, De Simone C, Chadee K. The VSL#3 probiotic formula induces mucin gene expression and secretion in colonic epithelial cells. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 2007;292(1). doi:10.1152/ajpgi.00265.2006
 62. Vanegas SM, Meydani M, Barnett JB, et al. Substituting whole grains for refined grains in a 6-wk randomized trial has a modest effect on gut microbiota and immune and inflammatory markers of healthy adults. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(3):635-650. doi:10.3945/ajcn.116.146928
 63. Nilsson A, Johansson-Boll E, Sandberg J, Björck I. Gut microbiota mediated benefits of barley kernel products on metabolism, gut hormones, and inflammatory markers as affected by co-ingestion of commercially available probiotics: a randomized controlled study in healthy subjects. *Clin Nutr ESPEN*. 2016;15:49-56. doi:10.1016/j.clnesp.2016.06.006
 64. Vulevic J, Juric A, Tzortzis G, Gibson GR. A mixture of trans-galactooligosaccharides reduces markers of metabolic syndrome and modulates the fecal microbiota and immune function of overweight adults 1-3. *J Nutr*. 2013;143(3):324-331. doi:10.3945/jn.112.166132
 65. Canfora EE, van der Beek CM, Hermes GDA, et al. Supplementation of Diet With Galacto-oligosaccharides Increases Bifidobacteria, but Not Insulin Sensitivity, in Obese Prediabetic Individuals. *Gastroenterology*. 2017;153(1):87-97.e3. doi:10.1053/j.gastro.2017.03.051

66. Martín-Peláez S, Castañer O, Solà R, et al. Influence of phenol-enriched olive oils on human intestinal immune function. *Nutrients*. 2016;8(4). doi:10.3390/nu8040213
67. Balfegó M, Canivell S, Hanzu FA, et al. Effects of sardine-enriched diet on metabolic control, inflammation and gut microbiota in drug-naïve patients with type 2 diabetes: A pilot randomized trial. *Lipids Health Dis*. 2016;15(1). doi:10.1186/s12944-016-0245-0
68. Morales P, Fujio S, Navarrete P, et al. Impact of Dietary Lipids on Colonic Function and Microbiota: An Experimental Approach Involving Orlistat-Induced Fat Malabsorption in Human Volunteers. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7(4):e161. doi:10.1038/ctg.2016.20
69. Ravn-Haren G, Dragsted LO, Buch-Andersen T, et al. Intake of whole apples or clear apple juice has contrasting effects on plasma lipids in healthy volunteers. *Eur J Nutr*. 2013;52(8):1875-1889. doi:10.1007/s00394-012-0489-z
70. Clemente-Postigo M, Queipo-Ortuno MI, Boto-Ordóñez M, et al. Effect of acute and chronic red wine consumption on lipopolysaccharide concentrations 1-3. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(5):1053-1061. doi:10.3945/ajcn.112.051128
71. Accardi G, Aiello A, Gargano V, et al. Nutraceutical effects of table green olives: A pilot study with Nocellara del Belice olives. *Immun Ageing*. 2016;13(1). doi:10.1186/s12979-016-0067-y
72. Nicolucci AC, Hume MP, Martínez I, Mayengbam S, Walter J, Reimer RA. Prebiotics Reduce Body Fat and Alter Intestinal Microbiota in Children Who Are Overweight or With Obesity. *Gastroenterology*. 2017;153(3):711-722. doi:10.1053/j.gastro.2017.05.055
73. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505(7484):559-563. doi:10.1038/nature12820
74. Ghosh TS, Rampelli S, Jeffery IB, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: The NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Gut*. 2020;69(7):1218-1228. doi:10.1136/gutjnl-2019-319654
75. Hansen LBS, Roager HM, Søndertoft NB, et al. A low-gluten diet induces changes in the intestinal microbiome of healthy Danish adults. *Nat Commun*. 2018;9(1). doi:10.1038/s41467-018-07019-x
76. Suskind DL, Lee D, Solan P, et al. Dietary therapy for clostridium difficile colonization: A case series. *Anaerobe*. 2019;57:1-3. doi:10.1016/j.anaerobe.2019.02.016
77. Gutiérrez-Repiso C, Hernández-García C, García-Almeida JM, et al. Effect of Synbiotic Supplementation in a Very-Low-Calorie Ketogenic Diet on Weight Loss Achievement and Gut Microbiota: A Randomized Controlled Pilot Study. *Mol Nutr Food Res*. 2019;63(19). doi:10.1002/mnfr.201900167
78. 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(8):1154-1160. doi:10.1017/S0007114509371767
79. 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(6):705-715. doi:10.1016/j.chom.2018.05.012
80. Efecto de las enterobacterias en pacientes con periodontitis crónica. Accessed June 15, 2021. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852010000100004
81. Juhan-Vague I, Alessi MC, Mavri A, Morange PE. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *J Thromb Haemost*. 2003;1(7):1575-1579. doi:10.1046/j.1538-

- 7836.2003.00279.x
82. Johnson EL, Heaver SL, Walters WA, Ley RE. Microbiome and metabolic disease: revisiting the bacterial phylum Bacteroidetes. *J Mol Med.* 2017;95(1). doi:10.1007/s00109-016-1492-2
 83. Schwingshackl L, Christoph M, Hoffmann G. Effects of olive oil on markers of inflammation and endothelial function—A systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2015;7(9):7651-7675. doi:10.3390/nu7095356
 84. Bogani P, Galli C, Villa M, Visioli F. Postprandial anti-inflammatory and antioxidant effects of extra virgin olive oil. *Atherosclerosis.* 2007;190(1):181-186. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.01.011
 85. Migliori M, Panichi V, De La Torre R, et al. Anti-Inflammatory Effect of White Wine in CKD Patients and Healthy Volunteers. *Blood Purif.* 2015;39(1-3):218-223. doi:10.1159/000371570
 86. Furet JP, Kong LC, Tap J, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: Links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes.* 2010;59(12):3049-3057. doi:10.2337/db10-0253
 87. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006;444(7122):1022-1023. doi:10.1038/4441022a
 88. Poullis A, Foster R, Shetty A, Fagerhol MK, Mendall MA. Bowel Inflammation as Measured by Fecal Calprotectin: A Link between Lifestyle Factors and Colorectal Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(2):279-284. doi:10.1158/1055-9965.EPI-03-0160
 89. RJ W, AJ F, LO L, A L. The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *Am J Med.* 2015;128(3):229-238. doi:10.1016/J.AMJMED.2014.10.014
 90. Queipo-Ortuño MI, Boto-Ordóñez M, Murri M, et al. Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(6):1323-1334. doi:10.3945/ajcn.111.027847
 91. JL K, HK G, KM B, ES P. Effect of fiber from fruits and vegetables on metabolic responses of human subjects: fiber intakes, fecal excretions, and apparent digestibilities. *Am J Clin Nutr.* 1981;34(9):1849-1852. doi:10.1093/AJCN/34.9.1849
 92. Ravn-Haren G, Dragsted LO, Buch-Andersen T, et al. Intake of whole apples or clear apple juice has contrasting effects on plasma lipids in healthy volunteers. *Eur J Nutr.* 2013;52(8):1875-1889. doi:10.1007/s00394-012-0489-z
 93. Jovanovic-Malinovska R, Kuzmanova S, Winkelhausen E. Oligosaccharide profile in fruits and vegetables as sources of prebiotics and functional foods. *Int J Food Prop.* 2014;17(5):949-965. doi:10.1080/10942912.2012.680221
 94. Dewulf EM, Cani PD, Claus SP, et al. Insight into the prebiotic concept: Lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut.* 2013;62(8):1112-1121. doi:10.1136/gutjnl-2012-303304
 95. Lefevre M, Racedo SM, Ripert G, et al. Probiotic strain *Bacillus subtilis* CU1 stimulates immune system of elderly during common infectious disease period: A randomized, double-blind placebo-controlled study. *Immun Ageing.* 2015;12(1). doi:10.1186/s12979-015-0051-y
 96. Rizza W, De Gara L, Antonelli Incalzi R, Pedone C. Prototypical versus contemporary Mediterranean Diet. *Clin Nutr ESPEN.* 2016;15:44-48. doi:10.1016/J.CLNESP.2016.06.007
 97. Machiels K, Joossens M, Sabino J, et al. A decrease of the butyrate-producing

- species *roseburia hominis* and *faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2014;63(8):1275-1283. doi:10.1136/gutjnl-2013-304833
98. Yu J, Feng Q, Wong SH, et al. Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for colorectal cancer. *Gut*. 2017;66(1):70-78. doi:10.1136/gutjnl-2015-309800
 99. Gomez-Arango LF, Barrett HL, Wilkinson SA, et al. Low dietary fiber intake increases *Collinsella* abundance in the gut microbiota of overweight and obese pregnant women. *Gut Microbes*. 2018;9(3):189-201. doi:10.1080/19490976.2017.1406584
 100. Qin N, Yang F, Li A, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature*. 2014;513(7516):59-64. doi:10.1038/nature13568
 101. Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun*. 2012;3. doi:10.1038/ncomms2266
 102. Devkota S, Wang Y, Musch MW, et al. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in *Il10*^{-/-} mice. *Nature*. 2012;487(7405):104-108. doi:10.1038/nature11225
 103. Zackular JP, Baxter NT, Iverson KD, et al. The gut microbiome modulates colon tumorigenesis. *MBio*. 2013;4(6). doi:10.1128/mBio.00692-13