



Facultad de  
Ciencias de la Salud  
y del Deporte - Huesca  
**Universidad** Zaragoza

## Grado en Nutrición Humana y Dietética

### Trabajo Fin de Grado

**INFLUENCIA DE LA DIETA SOBRE EL MICROBIOMA Y LA  
EXPRESIÓN GÉNICA: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

**INFLUENCE OF DIET ON MICROBIOME AND GENE  
EXPRESSION: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW**

Autor:

**Edgar Rodríguez Pérez**

Director:

**Dr. Andrés González Rodríguez**

Área de Bioquímica y Biología Molecular

Junio 2023

## RESUMEN

Los hábitos nutricionales condicionan la diversidad de la microbiota intestinal humana, compuesta por una variedad de especies bacterianas, hongos y virus. A su vez, la microbiota libera al intestino un sinnúmero de metabolitos de bajo peso molecular que sirven como cofactores críticos y reguladores alostéricos de procesos epigenéticos, con repercusión en la expresión génica, la fisiología del hospedador y su susceptibilidad a determinadas enfermedades. De esta forma, la dieta influye directa e indirectamente en el riesgo, desarrollo y progresión de enfermedades como el cáncer, la diabetes, enfermedades cardiovasculares, neuroinflamatorias y neurodegenerativas. Los crecientes avances en metagenómica y metabolómica brindan una oportunidad inestimable de mejorar la comprensión de las relaciones entre los hábitos alimentarios, el microbioma y el desarrollo y progresión de enfermedades. En el presente trabajo de Fin de Grado se pretende realizar una exhaustiva revisión bibliográfica sobre el tema, con el fin de lograr una actualización del estado del arte sobre la vinculación de la dieta, el microbioma y la salud del hombre.

**Palabras clave:** microbioma; microbiota; epigenética; dieta; hábitos nutricionales; disbiosis; salud; enfermedad; metabolitos; huésped.

## ABSTRACT

Nutritional habits determine the diversity of the human intestinal microbiota, composed of a variety of bacterial species, fungi and viruses. In turn, the microbiota releases into the gut a countless of low molecular weight metabolites that serve as critical cofactors and allosteric regulators of epigenetic processes, with an impact on the gene expression, the physiology of the host and its susceptibility to diseases. In this way, diet influences directly and indirectly the risk, development and progression of diseases such as cancer, diabetes, cardiovascular, neuroinflammatory and neurodegenerative diseases. Increasing advances in metagenomics and metabolomics provide an invaluable opportunity to improve the understanding of the relationship among dietary habits, the microbiome and the development and progression of diseases. This Final Degree thesis is intended to conduct an exhaustive bibliographic review about the subject, in order to update the state of the art on the link between diet, the microbiome and human health.

**Keywords:** microbiome; microbiota; epigenetics; diet; nutritional habits; dysbiosis, health; disease; metabolites; host.

## ÍNDICE

RESUMEN .....	1
ABSTRACT .....	1
1. INTRODUCCIÓN .....	4
<b>1.1. Dietas y hábitos alimentarios en el hombre</b> .....	4
1.1.1. Patrones alimentarios regionales .....	5
1.1.2. Dietas diseñadas “para mejorar la salud del hombre” .....	7
<b>1.2. El Microbioma Humano</b> .....	8
1.2.1. Microbiota gastrointestinal .....	9
1.2.2. Microbiota de la piel .....	11
1.2.3. Microbiota de las mucosas .....	11
1.2.4. Disbiosis .....	13
<b>1.3. Epigenética</b> .....	14
1.3.1. Modificaciones de histonas .....	14
1.3.2. Metilación del ADN .....	15
1.3.3. ARN no codificantes .....	15
2. OBJETIVOS .....	16
3. METODOLOGÍA .....	17
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	18
<b>4.1. Influencia de la dieta sobre la estabilidad y diversidad del microbioma humano</b> .....	18
<b>4.2. Papel del microbioma en el riesgo, progresión y tratamiento de enfermedades</b> .....	22
4.2.1. Desórdenes metabólicos .....	23
4.2.2. Enfermedad intestinal inflamatoria .....	28
4.2.3. Cáncer .....	31
4.2.4. Enfermedades neurodegenerativas .....	32
4.2.5. Enfermedades cutáneas .....	35
4.2.6. Enfermedades del tracto respiratorio .....	36
4.2.7. Enfermedades periodontales .....	38
4.2.8. Enfermedades de la mucosa vaginal .....	39
<b>4.3. Mecanismos epigenéticos asociados al microbioma humano</b> .....	40
5. CONCLUSIONES .....	44
6. BIBLIOGRAFÍA .....	45

## **ABREVIATURAS**

DM: Diabetes Mellitus	FODMAP: Oligo, Di, Monosacáridos y Polioles Fermentables.
ECV: Enfermedad Cardiovascular	CCR: Cáncer Colorrectal
IMC: Índice de Masa Corporal	GALT: Tejidos Linfoides Asociados al Intestino
DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension	MALT: Tejidos Linfoides Asociados a la Mucosa
ncRNA: ARN no codificantes	TLR: Receptores Tipo Toll
DNMT: AND Metiltransferasa	EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ARNm: ARN Mensajero	FQ: Fibrosis Quística
SCFA: Short Chain Fatty Acids	SP-A: Proteína Surfactante A
AR: Almidón Resistente	VB: Vaginosi s Bacteriana
PUFA: Poly-Unsaturated Fatty Acids	miARN: Micro ARN
EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal	HAT: Histona Acetiltransferasa
BCAA: Branched-Chain Amino acids	HMT: Histona Metiltransferasa
HTA: Hipertensión Arterial	SAM: S-adenosilmetionina
PAS: Presión Arterial Sistólica	ADN: Ácido Desoxirribonucleico
PAD: Presión Arterial Diastólica	HDAC: Histonas Desacetilasas
SM: Síndrome Metabólico	ROS: Especies Reactivas de Oxígeno
VLDL: Very Low Density Lipoprotein	Ig: Inmunoglobulinas
LDL: Low Density Lipoprotein	AMP: Péptidos antimicrobianos
NAFLD: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease	TMF: Trasplante de Microbiota Fecal
CU: Colitis Ulcerosa	
CD: Crohn Disease	
DSG: Dieta Sin Gluten	
SNC: Sistema Nervioso Central	
GI: Gastrointestinal	
EA: Enfermedad de Alzheimer	
TMAO: N-Óxido de Trimetilamina	
EP: Enfermedad de Parkinson	
SIBO: Sobrecrecimiento Bacteriano Intestinal	

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Dietas y hábitos alimentarios en el hombre

Dieta etimológicamente significa “higiene de vida”. Es sinónimo de régimen, empleado como esquema de alimentación restrictiva o modificada en el tratamiento de diferentes estados [1]. La dieta o los hábitos alimentarios difieren dentro y entre naciones por razones climáticas, culturales e históricas (Figura 1). Las dietas han ido cambiando de forma consistente a medida que los ingresos y las urbanizaciones han aumentado globalmente durante las últimas 5 décadas [2]. Los hábitos alimentarios se entienden como el conjunto de acciones rutinarias que tiene un individuo para alimentarse; el contexto de las personas que lo rodean, la disponibilidad económica y conocimiento del valor nutritivo de los alimentos se convierten en factores determinantes en la formación de buenos o malos hábitos alimentarios [3,4]. Los hábitos alimentarios pueden modificarse siendo un objetivo prometedor en las intervenciones para influir en la salud futura [5].



**Figura 1.** Los patrones alimentarios de la población pueden diferir entre diferentes continentes o países, pero incluso entre la población de un mismo país, por razones históricas, culturales, religiosas o simplemente por la disponibilidad y/o precio de los alimentos en diferentes zonas climáticas. Fuente: <https://miradorsalud.com/sobre-patrones-alimentarios/>.

Es preciso distinguir entre alimentación y nutrición. La alimentación son una serie de actos voluntarios y conscientes, que consisten en la elección, preparación e ingestión de alimentos. Son susceptibles de modificación por la acción de influencias externas de tipo

educativo, cultural o económico. La nutrición son un conjunto de procesos involuntarios e inconscientes que comprenden la digestión, absorción y la utilización de principios alimenticios ingeridos. Obedecen a leyes fisiológicas poco susceptibles de influencias externas [1]. El genotipo ahorrador "*Thrifty Genotype*" es una estrategia del genoma humano para sobrevivir en tiempos pasados conjugada con el modo de vida actual. El contexto cada vez más cómodo y favorable para la vida humana se vuelve perjudicial para la salud y contribuye a la obesidad. Lo que antes fue un rasgo adaptativo favorable y permitió mantenerse vivo hoy predispone a enfermedades [6].

### **1.1.1. Patrones alimentarios regionales**

#### **a) Dieta Occidental (Western Diet)**

La dieta occidental es alta en carbohidratos refinados, carne roja, azúcar, sal, grasas saturadas y jarabe de maíz de alta fructosa (relacionado con enfermedades metabólicas) [7]. Se caracteriza por altas ingestas de carne roja o procesada, alimentos preenvasados, mantequilla, dulces, frituras, productos lácteos ricos en grasas, huevos, cereales refinados, patatas y bebidas azucaradas. La ingesta de ácidos grasos omega-6 es mayor y favorece una elevada producción de citocinas proinflamatorias y factores procoagulantes que aumentan el riesgo de enfermedades crónicas como la diabetes mellitus (DM) y aterosclerosis [8]. Este patrón de dieta a menudo conduce a la obesidad y sobrepeso, deterioro cognitivo, conductas alimentarias adictivas y desregulación del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (HPA) asociado a estrés crónico, ansiedad y depresión [9].

#### **b) Dieta Mediterránea**

Patrón dietético de las personas que viven en la costa del Mar Mediterráneo (particularmente Grecia, Sur de Italia y sur de Europa) [10]. Aunque estos países muestren algunas diferencias en los hábitos alimentarios las características comunes son: 1. consumo diario de cereales no refinados y otros (pan, pasta y arroz integral), frutas frescas, vegetales, nueces y productos lácteos bajos en grasa, 2. El aceite de oliva como principal fuente de lípidos, 3. Ingesta moderada de alcohol, preferiblemente vino tinto con las comidas, 4. Consumo moderado de pescado, aves, patata, legumbre, huevos y dulces, 5. Consumo mensual de carne roja y 6. Actividad física regular (Figura 2) [11]. Presenta un papel beneficioso para la prevención de enfermedad cardiovascular (ECV), para el índice de masa corporal (IMC), la presión arterial, efecto hipolipemiante, protección contra el estrés oxidativo (ROS), la inflamación y agregación plaquetaria, producción de metabolitos intestinales que están mediados por la microbiota [12].





**Figura 2.** La dieta Mediterránea se caracteriza por el consumo abundante de legumbres, frutas, verduras, frutos secos, aceite de oliva, pescado y una ingesta moderada de vino y carnes. Fuente: <https://www.aprendum.com.ar>

#### c) Dieta Asiática

La leche y productos lácteos, legumbres, trigo, ajo, cebolla, coliflor, col y chalotas son alimentos básicos de muchas cocinas en los países asiáticos, todos se consideran alimentos ricos en FODMAP [13]. Varían notablemente dentro del continente siendo las principales características que son ricas en carbohidratos, fibra, vitaminas y antioxidantes. Se considera que contienen alimentos con efectos beneficiosos contra enfermedades metabólicas [14].

#### d) Dieta Nórdica

Los principios generales de la nueva Dieta Nórdica son: 1. Consumir más calorías de fuentes vegetales y menos de animales, 2. Alimentos de mares y lagos, 3. Alimentos de campo salvaje [15]. Un patrón dietético nórdico generalizado incluye verduras de hoja verde otras verduras, fruta, pescado y marisco, patatas, bayas, cereales integrales, frutos secos, productos lácteos bajos en grasa, aceite de girasol, colza y consumo limitado de carne roja y azúcares [16]. La adherencia a esta dieta se asocia con reducciones importantes en el riesgo de resultados importantes de enfermedades cardiovasculares y diabetes, reducciones en el colesterol LDL y factores de riesgo cardiometabólicos [17].

#### e) Dieta Africana

Se basa principalmente en granos y la mayoría de las personas consumen una o menos porciones de frutas al día. Los cultivos predominantes son maíz, té, mandioca, ñame y plátanos. Los frijoles, lentejas y cacahuets se añaden para proporcionar proteínas y carne como pollo, ternera, cerdo o pescado según preferencias locales. La dieta africana típica es alta en carbohidratos complejos y alimentos ricos en fibra [18].

### 1.1.2. Dietas diseñadas “para mejorar la salud del hombre”

#### a) Dieta DASH

La dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) es un enfoque dietético para frenar la hipertensión, basado en el consumo de frutas, vegetales, lácteos descremados, cereales integrales, frutos secos(nueces), legumbres y carnes blancas (pollo, pescados, carnes magras). Con bajo-moderado consumo de carnes rojas, sal, dulces y azúcar o bebidas azucaradas. Se asocia con una presión sistólica significativamente menor en todos los niveles de ingesta de sodio. Esta dieta es baja en grasa total, grasa saturada y colesterol a la vez que es rica en potasio, magnesio y calcio [19].

#### b) Dieta MIND

Se centra en aumentar la ingesta de frutas y verduras frescas y limitar los alimentos que no son saludables para el cerebro (carnes rojas, margarina, el queso, los dulces y comida frita o rápida). Destaca los alimentos saludables para el cerebro, como las verduras de hoja verde, las nueces, las bayas, los frijoles, los cereales integrales, el pescado, las aves, el aceite de oliva y el vino con moderación [16]. La dieta MIND se asocia con un deterioro cognitivo más lento independientemente de la patología cerebral común, pudiendo contribuir a la resiliencia cognitiva en ancianos disminuyendo el riesgo de demencia o Alzheimer [20].

#### c) Dietas vegetarianas

Las 4 variantes principales de las dietas vegetarianas son: (1) Vegana: no contiene productos animales, (2) Ovolacteovegetariana: incluye huevos y productos lácteos, (3) Flexivegetarianos: similar a la ovolacteovegetariana pero que permite pequeñas cantidades de carne magra (principalmente pescado) y (4) Combinación de una dieta vegetariana o vegana con frutos secos, soja y/o fibra [21]. Adoptar una dieta vegetariana puede tener influencias positivas en los resultados de salud (menor mortalidad), tasas más bajas de enfermedades no transmisibles, en los factores psicológico y social y en la sostenibilidad del ambiente. Y a su vez efectos negativos en una dieta vegetariana mal balanceada podría



inducir déficits de determinados nutrientes (Fe, Zn, vitaminas B12 y D, Ca, I, omega-3 y proteínas en adultos) [22].

#### d) Dieta Cetogénica

Una dieta cetogénica consiste principalmente en grasas altas, proteínas moderadas y carbohidratos muy bajos. Esto pone al organismo en un estado de cetosis debido a la necesidad de aumentar la movilización y oxidación de las grasas para obtener energía. Los efectos a corto plazo con esta dieta se pueden observar disminuciones en los triglicéridos, hemoglobina glicosilada, aumento de la pérdida de peso. Los efectos secundarios a corto plazo son náuseas, dolor de cabeza, fatiga, estreñimiento, pero estos síntomas se resuelven en pocos días o semanas. Las personas que padecen diabetes pueden sufrir hipoglucemias severas si no se ajusta bien los medicamentos y configuración de la dieta. Contraindicada en pacientes con pancreatitis, insuficiencia hepática, trastornos en el metabolismo de las grasas y deficiencia de carnitina. Las implicaciones para la salud a largo plazo no se conocen bien por literatura limitada [23].

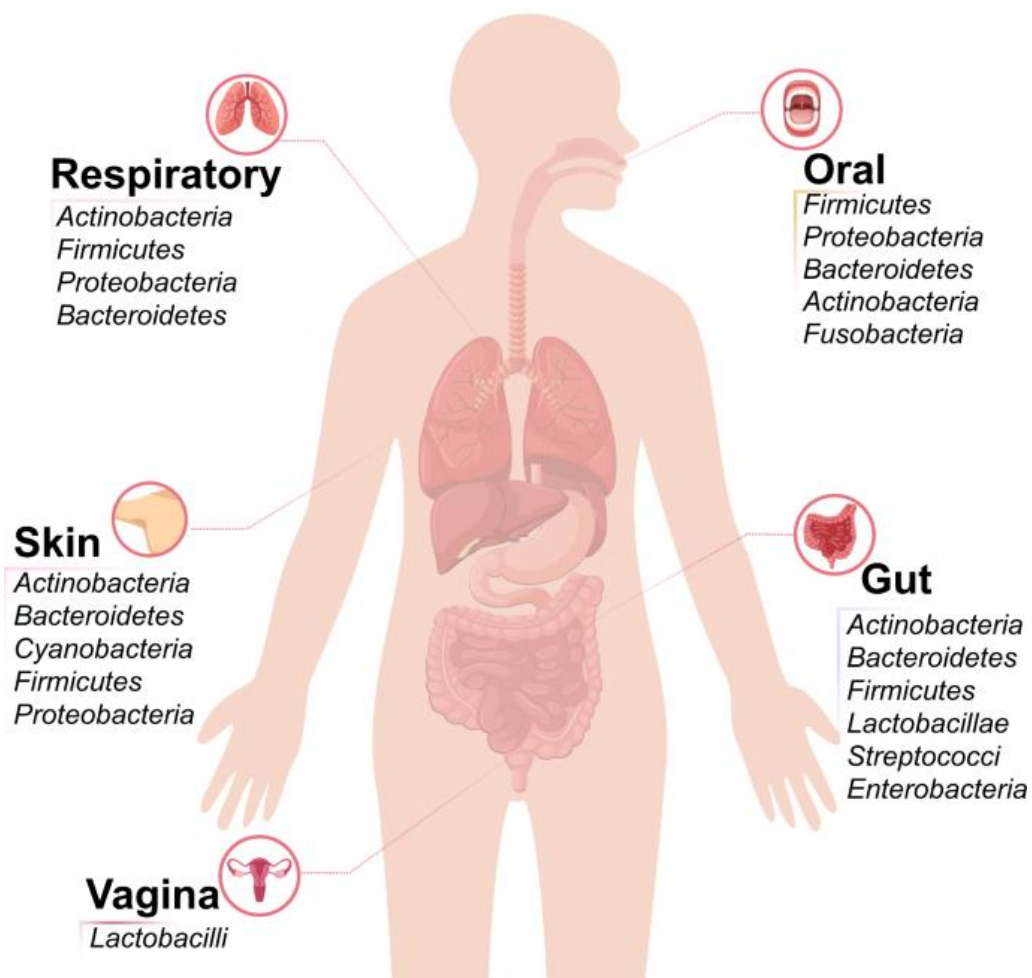
## 1.2. El Microbioma Humano

El microbioma es el conjunto de microbios (bacterias, arqueas, virus, hongos y protistas) incluyendo sus genes y metabolitos, así como las condiciones ambientales que les rodean. La microbiota es el conjunto de microorganismos que residen en nuestro cuerpo. Los microorganismos ocupan varios sitios anatómicos del cuerpo como el tracto respiratorio, la cavidad oral, el tracto gastrointestinal, el tracto urogenital y la piel (Figura 3). Desde el nacimiento comienza una interacción constante (simbiosis) entre el cuerpo humano y su microbiota autóctona, que juegan un papel importante en el mantenimiento de la salud y el bienestar. El microbioma humano está en constante evolución ajustándose a los hábitats y cambios del huésped (edad, nutrición, estilo de vida, cambios hormonales, genes heredados, enfermedades) (Figura 4). Una alteración en la composición de la microbiota (disbiosis) puede provocar enfermedades incluso la muerte. La mayor concentración del microbioma humano se encuentra en el intestino [24-27].

El microbioma humano es responsable del 98% de la actividad genética en el cuerpo humano y es considerado un “segundo genoma”, viviendo una relación simbiótica con el huésped. El huésped ofrece nutrientes y un hábitat apropiado a cambio de fermentación de la comida, inmunidad, protección, motilidad intestinal, biosíntesis y beneficios metabólicos. Vías potenciales entre el microbioma y la salud metabólica están cubiertos por la comunicación del eje intestino-cerebro: neural (sistema nervioso autónomo y entérico), neuroendocrino y neuroinmune (citoquinas inflamatorias; barrera intestinal) [120].

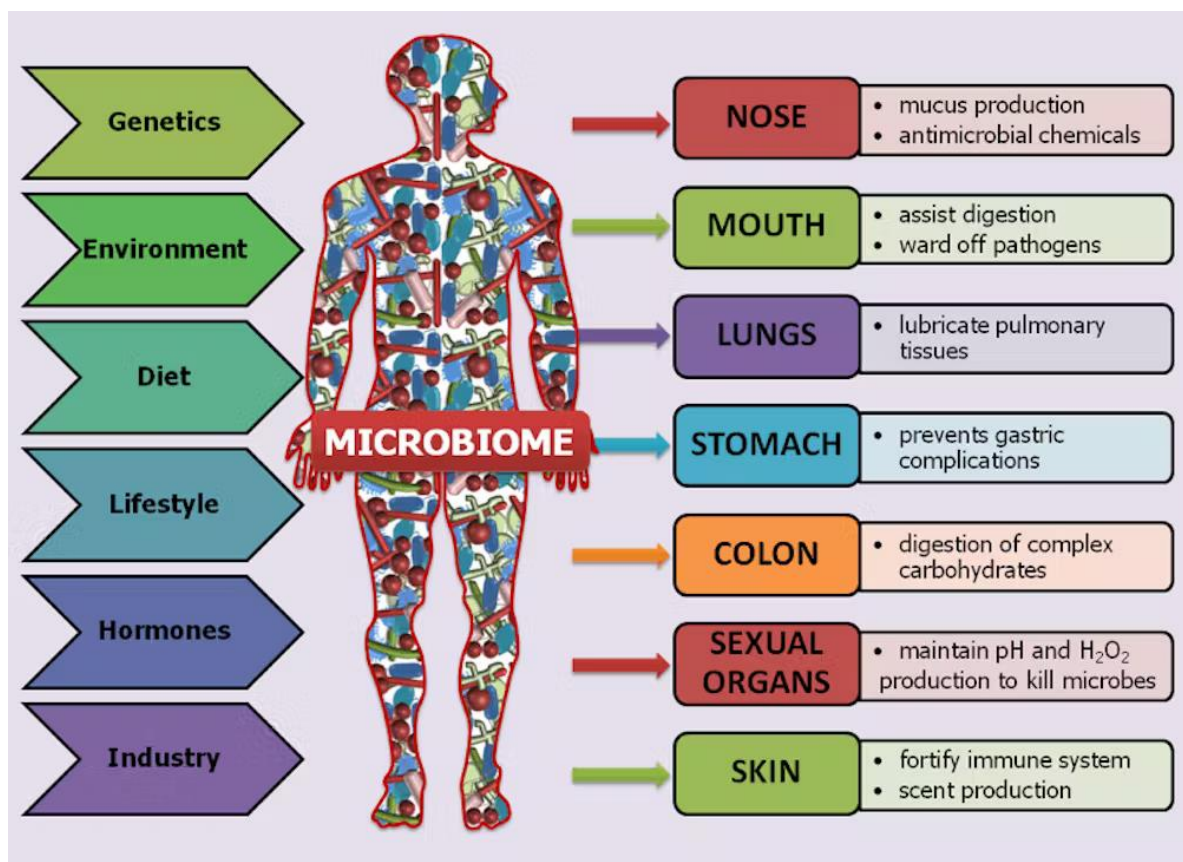
### 1.2.1. Microbiota gastrointestinal

El tracto gastrointestinal humano representa una de las interfaces más grandes entre el huésped, los factores ambientales y los antígenos en el cuerpo humano. En promedio alrededor de 60 toneladas de alimentos pasan por el aparato digestivo junto con microorganismos del ambiente. La colección de bacterias, arqueas y eucariotas que colonizan el tracto digestivo se denomina microbiota intestinal y ha ido evolucionando para formar una relación compleja y mutuamente beneficiosa. Se ha estimado que el número de microorganismos que habitan el tracto gastrointestinal supera los  $10^{14}$ , aproximadamente 10 veces más de células bacterianas que el número de células humanas [28].



**Figura 3.** El microbioma humano está constituido por una variedad de especies bacterianas, fúngicas y virus que habitan comúnmente diferentes sitios anatómicos del cuerpo de una persona sana, incluyendo la piel y las mucosas bucal, respiratoria, gástrica, intestinal, vaginal, etc. Fuente: DOI: 10.1038/s41392-022-00974-4.

La microbiota intestinal está compuesta por varias especies de microorganismos. Taxonómicamente las bacterias se clasifican según filos, clases, órdenes, familias, géneros y especies. Los filos microbianos intestinales dominantes son *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* y *Verrucomicrobia* y los dos filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes* representan el 90% de la microbiota intestinal. El filo *Firmicutes* está incluye géneros como *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* y *Ruminicoccus*. El filo *Bacteroidetes* consta de géneros predominantes como *Bacteroides* y *Prevotella*. El filo *Actinobacteria* es proporcionalmente menos abundante y está compuesto principalmente por el género *Bifidobacterium* [29].



**Figura 4.** El microbioma total de una persona adulta puede llegar a pesar hasta 3 kg, siendo considerado por muchos investigadores como un órgano más del cuerpo humano dado su relevante papel en la salud y homeostasis. El microbioma está en constante evolución, ajustándose a los hábitats y cambios fisiológicos y nutricionales del huésped. Fuente: Human Microbes - The Power Within. ISBN: 978-981-10-7683-1.

La microbiota gastrointestinal presenta varias funciones relevantes para el organismo hospedador. En primer lugar, juega una función metabólica al contribuir a la degradación de nutrientes no absorbidos, que se degradan en varios ácidos grasos de cadena corta. Cumple además una función trófica al contribuir al control de la proliferación y diferenciación

del epitelio junto con el desarrollo y mantenimiento de la homeostasis intestinal. Finalmente juega un papel importante en la protección y estado inmunológico del hospedador, actuando como primera línea de defensa junto con los mecanismos del huésped para contrarrestar la invasión e infecciones posteriores de varios microorganismos patógenos, compitiendo con las bacterias patógenas por la disponibilidad de nutrientes y produciendo sustancias antimicrobianas (bacteriocinas) [30].

### 1.2.2. Microbiota de la piel

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano, con una superficie promedio de 30 metros cuadrados en adultos. Como capa exterior del cuerpo funciona como barrera física y también como barrera inmunológica. Además, también es responsable de los procesos de termorregulación y apoyando la síntesis de vitamina D. Un buen estado de la piel determina el buen funcionamiento del microbioma cutáneo. Este conjunto complejo consta de bacterias, hongos, virus, microeucariotas (ácaros), arqueas y fagos [31].

La composición de las comunidades microbianas depende principalmente de la fisiología del sitio de la piel, con cambios de taxones bacterianos asociados con microambientes húmedos, secos y sebáceos. Los sitios sebáceos estaban dominados por especies lipofílicas del género *Propionibacterium*, mientras que las bacterias que prosperan en ambientes húmedos (incluidos los pliegues de los codos y pies) pertenecen comúnmente a los géneros *Staphylococcus* y *Corynebacterium*. Los hongos del género *Malassezia* predominaron en los sitios centrales del cuerpo y los brazos, mientras que los sitios de los pies fueron colonizados por una combinación más diversa de *Malassezia spp.*, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Rhodotorula spp.*, *Epicoccum spp.* y otros. Las bacterias son el reino más abundante en todos los sitios [32].

Las bacterias de la piel producen bacteriocinas, algunos metabolitos tóxicos, complejos proteicos y antibióticos que tienen efecto antagonista sobre los organismos patógenos. La enzima extracelular producida por algunos miembros de la piel hidroliza macromoléculas del huésped para que se puedan transportar al interior de la célula para servir como nutrientes [30].

### 1.2.3. Microbiota de las mucosas

#### a) Mucosa oral

La microbiota de la mucosa oral se refiere a los microorganismos que se encuentran en la cavidad oral humana, en dientes, lengua, mejillas, surco gingival, amígdalas, paladar y saliva. Después del intestino es la segunda comunidad microbiana más grande de los humanos. La boca ofrece un hábitat favorable: humedad, temperatura (37°C) y pH (6,75-

7,25) apropiados y abundantes nutrientes para los microorganismos. La cavidad oral tiene dos tipos de superficies en las que las bacterias pueden colonizar: los tejidos duros (dientes) y blandos (mucosa) [34].

En la boca hay varios nichos habitados por diferentes comunidades microbianas. En la cavidad oral, la mayoría de los hábitats estaban dominados por especies del género *Streptococcus*, seguidos en abundancia por *Haemophilus spp.* en la mucosa bucal, *Actinomyces spp.* en la placa supragingival y *Prevotella spp.* en la subgingival. En la saliva las principales especies encontradas pertenecen a los géneros *Streptococcus*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Neisseria* y *Haemophilus*. Otros componentes de la microbiota oral sana son hongos como *Candida spp.*, *Saccharomyces spp.* Virus como los herpesvirus y papilomavirus están presentes comúnmente en la cavidad bucal. La higiene bucal es un factor clave para prevenir enfermedades sistémicas causadas por la propagación de los microbios a diferentes partes del cuerpo. Por otra parte, los ingredientes de los dentífricos y enjuagues bucales influyen en la composición del microbioma oral [35].

#### b) Mucosa pulmonar

Anteriormente se pensó que los pulmones eran estériles, ahora se sabe que los pulmones están frecuentemente expuestos a una variedad de microorganismos.

La microbiota pulmonar es un ecosistema dinámico, cuya composición probablemente refleje la migración, reproducción y eliminación microbiana. Es uno de los mecanismos por los cuales se produce la maduración inmunitaria de las vías respiratorias [36].

La microbiota pulmonar se renueva y reemplaza continuamente, pero la mayoría de los microbios involucrados en estos flujos pertenecen a cuatro filos: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteoacteria* y *Actinobacteria*. En individuos sanos, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Neisseria*, *Haemophilus* y *Fusobacterium* son los géneros más abundantes en los pulmones [37].

#### c) Vagina

La vagina sana alberga una microbiota caracterizada por una baja diversidad de especies, representada principalmente por miembros del género *Lactobacillus spp.* en mujeres sanas (*Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus vaginalis*) y en menor medida otros géneros bacterianos como *Prevotella*, *Gardnerella*, *Atopobium*, *Sneathia*, *Bifidobacterium*, *Megasphaera* y *Anaerococcus*. Hay especies que procesan el glucógeno y sus productos de descomposición para producir ácido láctico, lo que conduce a un pH de menos de 4,5. Esto es importante porque inactiva patógenos y previene el ascenso de bacterias patógenas al tracto reproductivo superior.

La microbiota vaginal cambia a lo largo de la vida de una mujer. En la infancia predominan los anaerobios y *Escherichia coli*. Después de la pubertad, el aumento de estrógeno conduce a la dominancia de *Lactobacillus*, que se mantiene durante los años reproductivos. Finalmente, después de la menopausia la proporción de especies de *Lactobacillus* vuelve a disminuir debido a la caída de estrógenos [38,39].

#### 1.2.4. Disbiosis

Es cada vez es más claro que la microbiota juega un papel importante en el desarrollo de muchas enfermedades (inmunomediadas, metabólicas, neurológicas). Muchas enfermedades se asocian con las alteraciones en la composición y función de la microbiota intestinal, es decir, disbiosis. Las características más frecuentes de la disbiosis son la disminución en la diversidad de la microbiota, una pérdida de microbiota beneficiosa o un crecimiento de la dañina.

La disbiosis puede ser causada por factores específicos del huésped, antecedentes genéticos, estado de salud (infecciones, inflamación), hábitos de estilo de vida siendo uno de los más importantes el factor ambiental de la dieta (alta en azúcar, baja en fibra), los xenobióticos (antibióticos, medicamentos, alimentos, aditivos) y la higiene.

Los cambios en la microbiota se pueden lograr rápidamente mediante cambios en los macronutrientes. Estos cambios tienen consecuencias fisiológicas significativas, las dietas ricas en azúcares simples alteran la barrera intestinal desencadenando inflamación. Recientemente se han publicado datos que muestran que algunas microbiotas intestinales humanas son muy sensibles a los conservantes, la exposición a estos promueve el crecimiento excesivo de proteobacterias. También se ha demostrado que los emulsionantes alteran directamente la composición de la microbiota intestinal humana y desencadenan inflamación. Los edulcorantes artificiales no calóricos promueven la disbiosis y la intolerancia a la glucosa, aunque se introdujeron principalmente para prevenir el síndrome metabólico.

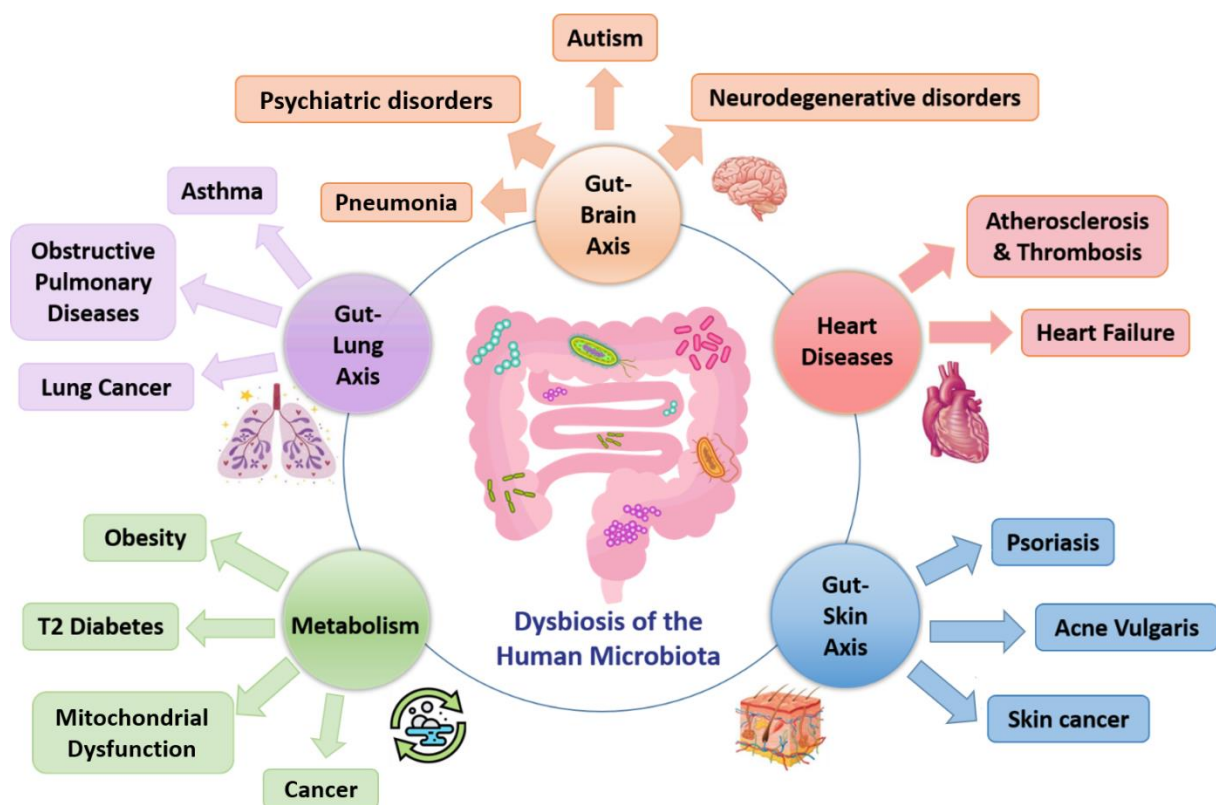
La microbiota intestinal está implicada en el correcto funcionamiento de muchos órganos, como los pulmones, los riñones, el hígado, el corazón y el cerebro. Cualquier interrupción de la homeostasis de la microbiota da como resultado el mal funcionamiento de estos órganos afectados y la progresión de muchas enfermedades relacionadas (Figura 5). La alteración del ecosistema de la microbiota intestinal tiene muchas consecuencias, como la alteración de la barrera intestinal y el desequilibrio de los sistemas inmunitario y metabólico del huésped. Efectos sobre el sistema metabólico del huésped, en particular el metabolismo de la glucosa y los lípidos mediados por cambios en la composición de los ácidos biliares, la producción de ácidos grasos de cadena corta y a partir de la fibra dietética [33].



### 1.3. Epigenética

La epigenética es el estudio de los cambios hereditarios y estables en la expresión génica que ocurren a través de alteraciones en el cromosoma más que en la secuencia de ADN. A pesar de no alterar directamente la secuencia del ADN, los mecanismos epigenéticos pueden regular la expresión génica mediante modificaciones químicas de las bases del ADN y cambios en la superestructura cromosómica en la que se empaqueta el ADN [40].

Los mecanismos epigenéticos manipulan varios procesos fisiológicos y patológicos a través de la regulación de las expresiones génicas relevantes cambiando la accesibilidad de los códigos epigenéticos a la cromatina a nivel local y global. Hay tres códigos epigenéticos primarios que se han estudiado bien, incluida la metilación de ADN, las modificaciones de histonas y los ARN no codificantes (ncARN) [41].



**Figura 5.** La alteración de la microbiota normal, fenómeno conocido como disbiosis, tiene un impacto relevante en la salud del hombre, afectando el funcionamiento de varios órganos y favoreciendo la progresión de una variedad de enfermedades. Fuente: Gebrayel *et al.*, 2022 (DOI: 10.1186/s12967-022-03296-9).

#### 1.3.1. Modificaciones de histonas

La expresión génica depende de la capacidad de la maquinaria transcripcional para acceder al ADN, que está estrechamente empaquetado en la cromatina. Para condensar el material

genético, las hebras de ADN se enrollan alrededor de carretes de octámeros de proteínas conocidos como histonas. Las histonas se forman a partir de combinaciones de cuatro proteínas: H2A, H2B, H3 Y H4. Las colas N-terminales de estas proteínas experimentan amplias modificaciones covalentes que aflojan o aprietan el control de la histona sobre el ADN [42].

### **1.3.2. Metilación del ADN**

Uno de los mecanismos más importantes implicado en la regulación de la epigenética, que consiste en la adición de un grupo metilo en 5'citosina de 5'-C-fosfato-G (CpG) dinucleótidos. La metilación puede regular diferentes procesos clave como la impronta genómica, la inactivación del cromosoma X, el silenciamiento de un gen objetivo y regulación de eventos de transcripción. Hay tres enzimas principales involucradas en los procesos de metilación llamadas DNA metiltransferasas (DNMT). Y se pueden subdividir según su tarea.

### **1.3.3. ARN no codificantes**

Los ARN no codificantes (ncARN) son moléculas de ARN que no codifican para una secuencia de proteínas y están involucrados en el silenciamiento postranscripcional y en la decadencia del ARNm. El proceso de transcripción comienza en el núcleo gracias a la ARN polimerasa II y algunos III. Hoy en día se cree que más del 90% del genoma humano puede ser transcrito a ARN. Pero solo el 2% es transcrito en proteínas mientras que el resto, los ncARN, no se transcriben con frecuencia. Los ncARN son un tipo de ARN constituido por más de 200 nucleótidos y sin la capacidad de codificar proteínas. Se pueden clasificar dependiendo de la ubicación genómica. Pueden estar involucrados en la regulación en diferentes niveles: organización de la cromatina, regulación transcripcional y postranscripcional. Cada ncARN tiene su propia ubicación específica en diferentes tejidos y tipos de células que a su vez pueden determinar la función [43].

## **2. OBJETIVOS**

### **Objetivo general:**

Profundizar en el conocimiento de la interrelación entre la dieta, el microbioma humano y la regulación de la expresión génica mediante mecanismos epigenéticos y su impacto en la salud.

### **Objetivos específicos:**

1. Analizar el impacto del tipo de dieta sobre la estabilidad y diversidad del microbioma humano, considerando la influencia específica de cada uno de los principales macronutrientes y micronutrientes y valorando el potencial efecto disbiótico de algunos hábitos alimentarios.
2. Valorar el papel del microbioma humano para el mantenimiento de un estado saludable, así como su impacto en el riesgo, progresión y tratamiento de diferentes desórdenes alimentarios y metabólicos, enfermedades neurodegenerativas, cáncer y otras patologías relevantes.
3. Analizar los principales mecanismos epigenéticos que regulan la expresión génica en humanos y la participación del microbioma en estos mecanismos.

### **3. METODOLOGÍA**

Para la realización de este trabajo se realizó una búsqueda exhaustiva de artículos de investigación, artículos de revisión, capítulos de libros y monografías especializadas, a través de la base de datos PubMed y del buscador Google. Para la revisión y acceso a gran parte de la bibliografía se utilizó el buscador AlcorZe de la biblioteca de la Universidad de Zaragoza y la plataforma online ResearchGate.

Para la búsqueda bibliográfica, se emplearon palabras clave como “diet”, “eating habits”, “human microbiome”, “microbiota”, “dysbiosis”. También fueron empleadas combinaciones de palabras claves como “diet AND microbiome”, “diet AND microbiota”, “food AND microbiota”, “[microbiome or microbiota] AND [health or disease or immunity]”, “[microbiome or microbiota] AND (metabolic disorders, obesity, diabetes, metabolic syndrome, hypertension, cholesterol, triglycerides, fatty liver, cancer, inflammatory bowel disease, Crohn’s disease, ulcerative colitis, neurodegenerative disorders/diseases, Alzheimer’s disease, Parkinson’s disease, gut-brain axis, epigenetics, etc.)”.

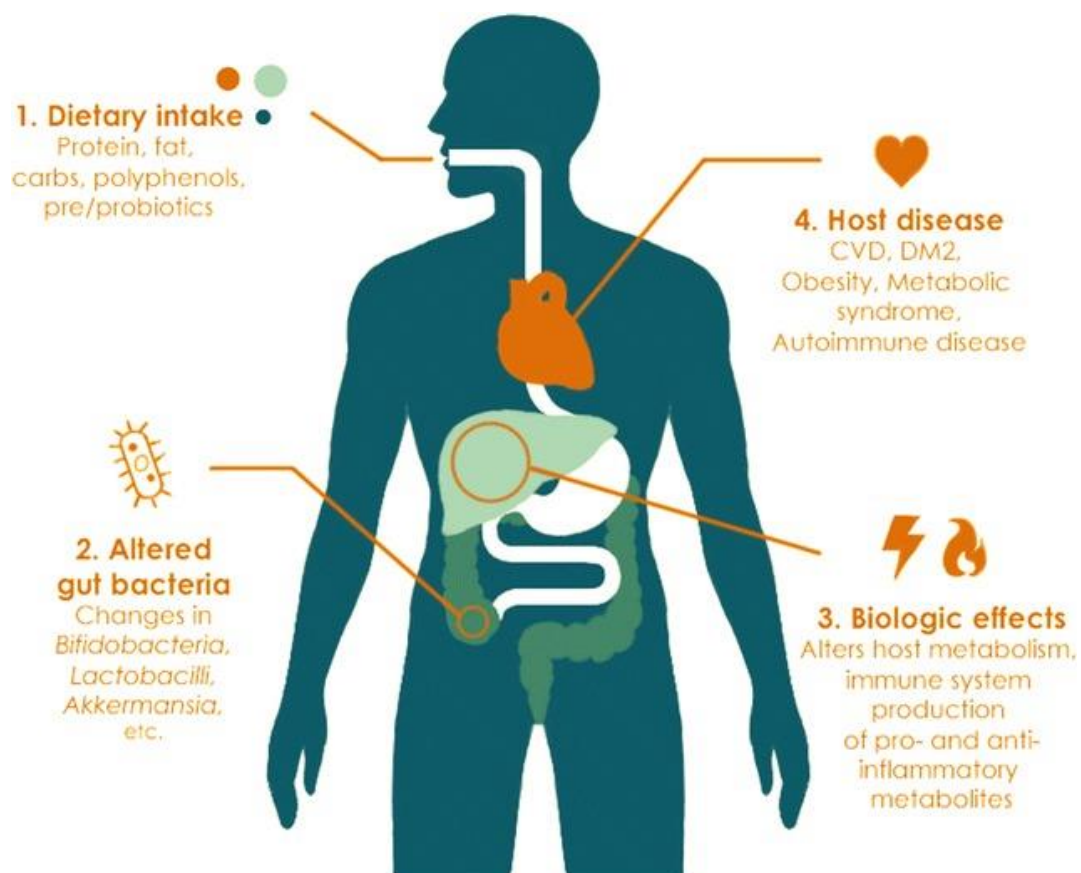
Inicialmente la búsqueda se realizó sin acotar fechas de publicación. Debido a la gran cantidad de bibliografía disponible, en algunos temas la búsqueda se acotó a los últimos 20 años, prestando especial interés a los aportes de los últimos 10 años.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. Influencia de la dieta sobre la estabilidad y diversidad del microbioma humano

El consumo de alimentos proporciona sustrato fermentable que sostiene el ecosistema microbiano que reside con mayor abundancia en el colón. Los diferentes patrones dietéticos y las dietas restrictivas de moda desempeñan un papel en la modulación de la microbiota intestinal (Figura 6).

Alterar la cantidad de carbohidratos, proteínas y grasas afecta al microbioma. Los alimentos enteros frente a los ultraprocesados alteran el sustrato de macronutrientes del colon por la diferente digestibilidad, afectando a la microbiota y su actividad metabólica. Los fitoquímicos en los alimentos de origen vegetal tienen posibles efectos prebióticos sobre el microbioma y ciertos edulcorantes bajos en calorías mejoran *Bifidobacterium spp.* Hay un alto nivel de variedad interindividual en el microbioma humano frente a perfiles inducidos por la dieta. Los patrones dietéticos saludables respaldan perfiles de microbiomas favorables activos en la fermentación sacarolítica [44].



**Figura 6.** Impacto de la dieta en el microbioma intestinal y la salud humana. Fuente: DOI: 10.1186/s12967-017-1175-y

La dieta a largo plazo es el principal impulsor de la composición de la microbiota intestinal. La dieta tiene uno de los mayores impactos en la ecología microbiana durante la infancia. A pesar de una tendencia a la estabilidad durante la edad adulta la calidad y cantidad de nutrientes aún pueden afectar a la microbiota intestinal. Las intervenciones dietéticas pueden ejercer efectos moduladores en la composición de la microbiota y son lo suficientemente fuertes como para cambiar el enterotipo [45,46].

#### a) Influencia de las proteínas.

La fermentación de aminoácidos ocurre en el colon distal por *Firmicutes*, *Bacteroidetes* y *Proteobacteria* principalmente. La fermentación proteolítica produce ácidos grasos de cadena ramificada (BCFA), sustratos tóxicos como el amoníaco y ácidos grasos de cadena corta (SCFA) que la sacarolítica. Los efectos de las proteínas en la composición de la microbiota intestinal varían según el tipo de proteína (Figura 7).

Las proteínas de origen animal pueden conducir a un aumento en la abundancia de bacterias anaerobias tolerantes a la bilis, como *Bacteroides*, *Alistipes* y *Bilophila*. Esto induce un aumento de N-óxido de trimetilamina (proaterogénico) que desempeña un papel en enfermedades cardiovasculares. El alto consumo de estas podría aumentar el riesgo de enfermedades inflamatorias del intestino (EII, IBD en inglés), a través de una producción acumulada de sulfuro de hidrógeno por bacterias reductoras de sulfato.

Las proteínas vegetales como la de los guisantes aumentan las bacterias comensales intestinales *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* y disminuye las patógenas *Bacteroides fragilis* y *Clostridium perfringens*. Las isoflavonas de la soja pueden potenciar un impacto beneficioso en la microbiota intestinal, pero a su vez verse contrarrestado por el efecto perjudicial de las saponinas en la barrera intestinal. La fermentación de proteínas de origen vegetal puede estar asociada con un aumento de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* estimulando la producción de SCFA [47].

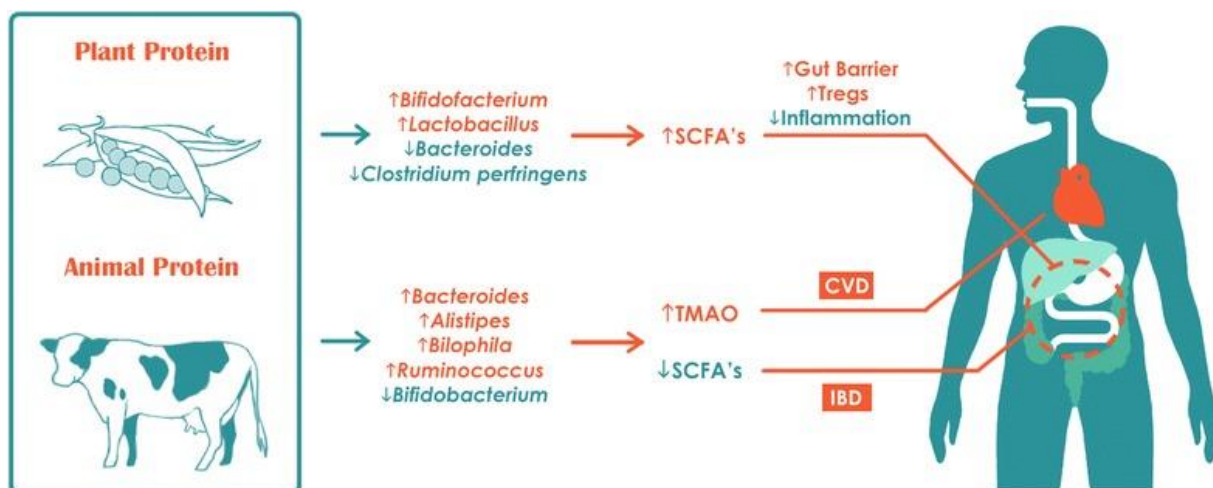
#### b) Influencia de los carbohidratos.

Los carbohidratos digeribles se degradan en el intestino delgado estimulando la respuesta de insulina y son la glucosa, fructosa, sacarosa y lactosa. Los sujetos sometidos a altos niveles de estos aumentaron la abundancia relativa de bifidobacterias con una reducción de *Bacteroides*. Los edulcorantes artificiales es probable que induzcan la intolerancia a la glucosa por la alteración de la microbiota intestinal.

Los carbohidratos no digeribles como la fibra y el almidón resistente (AR) no se degradan y llegan intactos al intestino grueso donde son fermentados. La fibra es una buena fuente de “carbohidratos accesibles a la microbiota” (MAC). Esta propiedad de las fibras hace que se



denominen prebióticos beneficiando la salud del huésped. Una dieta rica en estos aumenta las bifidobacterias intestinales, las bacterias de ácido láctico, especies como *Ruminococcus*, *Eubacterium rectale* y *Roseburia* y reducir *Clostridium* especies de *Enterococcus*. Además, los prebióticos reducen la citoquina proinflamatoria IL-6, resistencia a la insulina, el peso corporal y concentraciones de triglicéridos séricos [48].



**Figura 7.** Impacto de la proteína dietética en la microbiota intestinal y los resultados de salud. SCFA: ácidos grasos de cadena corta, TMAO: N-óxido de trimetilamina, Tregs: células T reguladoras, CVD: enfermedad cardiovascular, IBD: enfermedad inflamatoria intestinal. Fuente: DOI: 10.1186/s12967-017-1175-y

Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped. Los probióticos representados por lactobacilos y bifidobacterias se consideran un factor dietético capaz de modular el microbioma intestinal, el sistema inmunitario y la conexión intestino-cerebro. Se ha demostrado que el consumo de probióticos como queso, yogur o leche fermentada tiene un efecto promotor de la salud en los tejidos orales, reducción de caries dental y un mejor manejo de la periodontitis e infecciones orales [49].

Los simbióticos son una combinación de probióticos y prebióticos que inducen beneficios de salud sinérgicos. En la cual los prebióticos mejoran la proliferación de los probióticos para que puedan maximizar el cambio de microbioma [119].

### c) Influencia de las grasas.

El consumo de una dieta alta en grasas reduce significativamente la concentración fecal de ácidos grasos de cadena corta (incluido el butirato) y de bifidobacterias en comparación con una dieta baja en grasas. Las dietas altas en grasas aumentan la microbiota anaeróbica total

y *Bacteroides*. Sin embargo, en estas dietas no está claro que la composición y metabolismo de la microbiota estén influenciados principalmente por un contenido elevado en grasas o deficiente en carbohidratos. Más que la cantidad de grasas la calidad de estas juega un papel importante en la composición de la microbiota intestinal. Por ejemplo, las dietas altas en grasas se componen principalmente de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) n-6, a menudo a expensas de los PUFA n-3 que tienen propiedades antiinflamatorias y modulan la microbiota de manera beneficiosa [50].

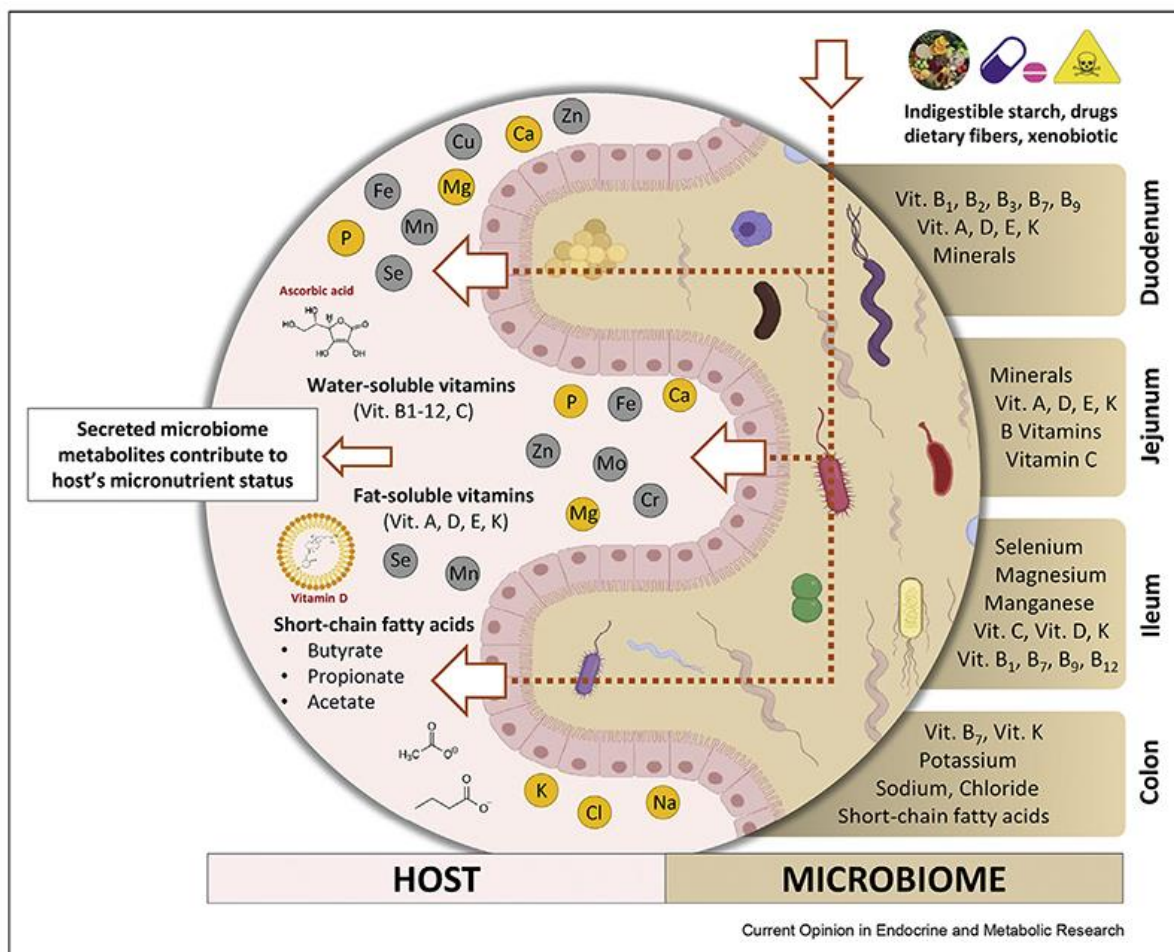
#### d) Micronutrientes.

La microbiota juega un papel esencial en la biodisponibilidad de micronutrientes como vitaminas, minerales y oligoelementos (Figura 8). Las vitaminas son compuestos orgánicos que son esenciales en cantidades muy pequeñas para apoyar la función fisiológica normal. La dieta es principal fuente de vitaminas ya que nuestro cuerpo no puede sintetizarlas; sin embargo, ciertas vitaminas como la vitamina K y aquellas del grupo B son sintetizadas por la microbiota intestinal. Los minerales y oligoelementos son micronutrientes esenciales para el metabolismo humano y realizan una interacción activa con el microbioma humano intestinal [51].

Las especies presentes en el intestino humano como *Bacteroides*, *Enterococcus* y *Bifidobacterium* pueden sintetizar vitamina K y la mayoría de las vitaminas B hidrosolubles de nuevo. Para estar disponibles para el huésped, la nueva síntesis del micronutriente debe tener lugar aguas arriba de su zona de absorción intestinal. La microbiota cumple un papel en el equilibrio vitamínico del huésped, *Escherichia coli* ayuda al metabolismo de la B9 aumentando su biodisponibilidad lo que demuestra que las bacterias participan en el metabolismo eficaz de los micronutrientes. También *E. coli* actúa como un conductor de B12 al eliminar la cobalamina exógena. Varios miembros del filo *Firmicutes* como la clase *Clostridia* y parte de los géneros *Ruminococcaceae*, *Coprococcus*, *Mogibacterium*, *Blautia* se asociaron positivamente los niveles de vitamina D en suero. Las bacterias productoras de butirato se relacionaron con una mayor expresión de la proteína receptora de la vitamina D [52].

Algunas enzimas bacterianas son capaces de liberar formas biodisponibles de minerales inorgánicos presentes en muchos alimentos de origen vegetal. Se observó una correlación entre la abundancia de miembros productores de ácidos grasos de cadena corta del microbioma intestinal y la tasa de absorción de calcio, así como densidad mineral ósea. El calcio y el fosfato forman complejos de calcio en el intestino delgado, permitiendo a la bilis y a los ácidos grasos unirse afectando a la composición del microbioma intestinal. La suplementación con hierro modula negativamente la composición del microbioma resultando

en una disminución de la abundancia relativa de taxones asociados con la salud. La absorción del hierro en el intestino está influenciada por metabolitos microbianos mientras que se ve obstaculizada por *Lactobacillus reuteri*. Niveles bajos de zinc disminuye la biodiversidad de especies y deteriora el potencial funcional implicado en la señalización intestino-cerebro. La variedad de *Lactobacillus spp.* resulta eficaz para aumentar la biodisponibilidad del magnesio tras el consumo de queso y leches vegetales. El magnesio ejerce efecto positivo en la microbiota intestinal, en el metabolismo de las vitaminas B1 y D [53].



**Figura 8.** Intercambio de micronutrientes entre la microbiota intestinal y el huésped. Las diferencias en las propiedades fisicoquímicas de varias secciones del tracto gastrointestinal, junto con la presencia de receptores específicos del sitio, permiten la absorción de diferentes vitaminas y minerales a lo largo del tracto. Fuente: DOI: 10.1016/j.coemr.2021.100285

#### 4.2. Papel del microbioma en el riesgo, progresión y tratamiento de enfermedades

La microbiota intestinal en los humanos evoluciona a lo largo de la vida y desempeña un papel fundamental tanto en la salud como en la enfermedad. En un estado saludable la microbiota tiene innumerables funciones positivas como recuperación de energía de los

componentes no digeribles de los alimentos, protección del huésped contra patógenos y modulación del sistema inmunitario. En un estado patológico la microbiota intestinal actúa como un factor que interfiere en el metabolismo del huésped, pudiendo participar en la aparición de afecciones como enfermedad inflamatoria intestinal (EII), síndrome del intestino irritable (SII), y manifestaciones sistémicas como obesidad y diabetes entre otras [54].

La microbiota juega un papel fundamental en el sistema inmunitario del huésped y estos dos mantienen una relación simbiótica. Esta permite la inducción de respuestas protectoras a patógenos y el mantenimiento de vías reguladoras de antígenos inocuos. El uso excesivo de antibióticos y los cambios en la dieta puede provocar una microbiota que carezca de resiliencia y diversidad necesarias para dar repuestas inmunitarias equilibradas [55].

Existe un potencial de tratar enfermedades a través de la manipulación de la microbiota. La atención en este campo se centra en la eficacia del trasplante de microbiota fecal (TFM) para diversas enfermedades como la EII, diabetes y la infección por *Clostridium difficile*. Otras alternativas son las modulaciones de la microbiota con probióticos y prebióticos, antibióticos y la ingeniería de bacterias intestinales [56].

#### 4.2.1. Desórdenes metabólicos

##### a) Obesidad

La obesidad es la acumulación excesiva o anormal de grasa o tejido adiposo en el cuerpo que perjudica la salud. Se ha convertido en una epidemia que en los últimos 50 años se ha agravado. Es una enfermedad multifactorial causada por factores genéticos, culturales y sociales. A su vez causa múltiples condiciones médicas comórbidas y crónicas, los médicos deben tener un enfoque múltiple en el manejo de la obesidad. Una herramienta de detección estándar es la medición del índice de masa corporal (IMC). Se calcula dividiendo el peso en kilogramos por el cuadrado de la altura en metros. Bajo peso: menos de 18,5 kg/m<sup>2</sup>. Rango normal: 18,5 kg/m<sup>2</sup> a 24,9 kg/m<sup>2</sup>. Sobrepeso: 25 kg/m<sup>2</sup> a 29,9 kg/m<sup>2</sup>. Obeso, Clase I: 30 kg/m<sup>2</sup> a 34,9 kg/m<sup>2</sup>. Obeso, Clase II: 35 kg/m<sup>2</sup> a 39,9 kg/m<sup>2</sup>. Obeso, Clase III: más de 40 kg/m<sup>2</sup> [57].

Se ha investigado la relación entre microbiota intestinal y el control de peso, y se piensa que la composición varía según la presencia o no de obesidad. Esto juega un papel fundamental en el desarrollo de esta enfermedad. Se ha demostrado que los pacientes con obesidad tienen un aumento en la relación entre los géneros *Firmicutes/Bacteroides* [58].

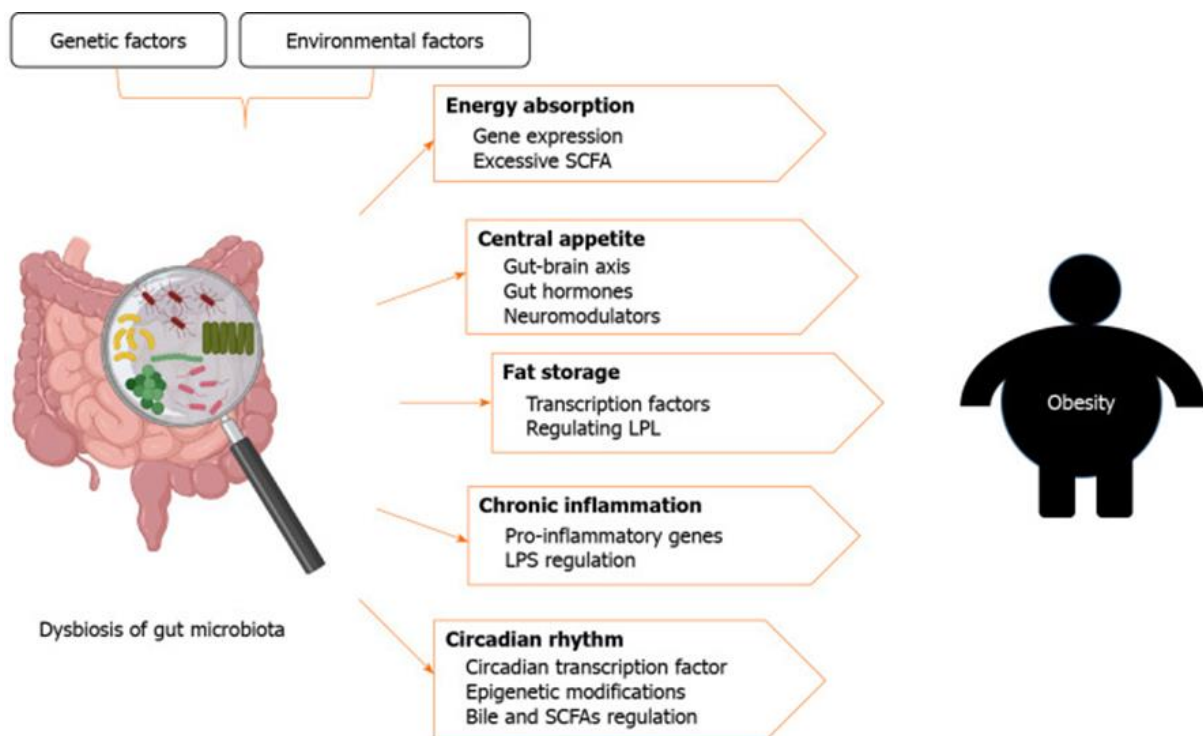
La microbiota intestinal puede repercutir en la obesidad del individuo mediante diferentes mecanismos de acción (Figura 9), entre ellos:

- Cambio en la recolección de energía y el metabolismo de los nutrientes: los ratones obesos consumen más carbohidratos y proteínas a través de la microbiota intestinal. La microbiota intestinal de tipo obeso tiene mayor capacidad para absorber energía de la dieta, aumentando la grasa corporal total a efectos de una misma dieta.
- Ácidos grasos de cadena corta (SCFA): principalmente de acetato, propionato y butirato. Los efectos beneficiosos se han observado sobre el peso corporal, la sensibilidad a la insulina, el equilibrio de la glucosa, regulan la saciedad y el apetito. Los individuos obesos presentan mayores cantidades de ácidos grasos de cadena corta en comparación con individuos delgados.
- Apetito central: la microbiota es un regulador clave de la función eje intestino-cerebro. El intestino y el cerebro se comunican entre sí a través de vías endocrinas, inmunitarias y neurales. La microbiota intestinal puede influir en la función gastrointestinal con la serotonina, en la saciedad con el lactato, regula la secreción de hormonas intestinales.
- Almacenamiento de grasa: la microbiota intestinal aumenta la absorción de glucosa en el intestino. Esto aumenta dos factores de transcripción básicos ChREBP y SREBP-1 que inducen la síntesis de grasas en el hígado.
- Inflamación: las bacterias intestinales pueden alterar los factores inflamatorios al modular la secreción de citoquinas inflamatorias y parecen estar relacionados con la obesidad. Los metabolitos de la microbiota cruzan la barrera intestinal provocando un estado de inflamación crónica.
- Ritmo circadiano: La interrupción del ritmo circadiano puede aumentar la incidencia de obesidad. La microbiota intestinal programa la acetilación de histonas en las células epiteliales intestinales para que la transcripción de Cd36 se vuelva rítmica, lo que promueve la absorción de lípidos y la obesidad. Los metabolitos de la microbiota también pueden afectar el sistema del ritmo del huésped. Las hidrolasas de sales biliares microbianas están relacionadas con la regulación del reloj circadiano y los genes relacionados con el metabolismo de los lípidos [59,60].

#### b) Diabetes:

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica que implica niveles de glucosa en sangre elevados. Tiene varias categorías incluyendo tipo 1, tipo 2, diabetes de inicio en la madurez del joven (MODY), diabetes gestacional y causas secundarias por endocrinopatías y uso de esteroides. Los principales subtipos son la DM1 en niños o adolescentes y la DM2 en adultos. La DM1 se caracteriza por la destrucción de las células beta del páncreas, por lo

tanto, la insulina está ausente o extremadamente baja. En la DM2 hay un desequilibrio en la sensibilidad a la insulina provocando una resistencia a esta de origen multifactorial (obesidad y envejecimiento). Los antecedentes genéticos para ambos tipos son críticos como factor de riesgo. De acuerdo con la Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA), un diagnóstico de diabetes es a través de: un nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c) de 6,5% o más o un nivel de glucosa en plasma en ayunas de 126 mg/dL o superior [61].



**Figura 9.** Microbiota intestinal y obesidad. Factores genéticos y/o ambientales pueden causar disbiosis de la microbiota intestinal, lo que a su vez puede conllevar a diferentes desórdenes regulatorios que de forma conjunta pueden aumentar la predisposición a la obesidad. SCFA: ácidos grasos de cadena corta; LPL: lipoproteína lipasa; LPS: lipopolisacárido. Fuente: DOI: 10.3748/wjg.v27.i25.3837

En los últimos años se han estudiado los cambios de la microbiota intestinal en pacientes con DM. Los resultados demuestran que la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* es mayor en diabéticos que en individuos sanos y variaciones de ciertas especies bacterianas. Los metabolitos de la microbiota tienen una fuerte influencia en la DM, a través de las relaciones con el metabolismo e implicación en varias vías. Hay una relación bidireccional, ya que la DM cambia la composición de la microbiota y esta influye en la fisiopatología de la enfermedad [62].

La lactancia materna, la nutrición, la vía de parto, el uso de antibióticos y la exposición al medio ambiente pueden provocar la alteración de la barrera intestinal y la respuesta inmunitaria conduciendo a la progresión de la DM1. La inflamación intestinal y reducción de



los SCFA causados por la disbiosis pueden ser cruciales para la patogenia de la DM1. El LPS es una endotoxina bacteriana y uno de los componentes de la membrana externa de las bacterias Gram-negativas, en un estudio se demostró que los pacientes con DM1 tienen niveles de LPS circulantes más altos que los individuos sanos.

La inflamación crónica contribuye al desarrollo de resistencia a la insulina, la genética, origen étnico, factores metabólicos y ambientales son importantes riesgos para la DM2. La DM2 se caracteriza por la disminución de producción de butirato, uno de los SCFA que contribuye a la activación de la gluconeogénesis intestinal favoreciendo como resultado a la homeostasis de la glucosa. Los pacientes que desarrollarán DM2 en el futuro muestran una reducción de BCAA y cambios en el metabolismo de los fosfolípidos. La endotoxemia metabólica desregula el tono inflamatorio y desencadena el aumento de peso corporal y la diabetes. Probablemente la microbiota intestinal tenga propiedades para modificar este estado de inflamación y endotoxemia mediante la afectación a la permeabilidad del intestino [63].

#### c) Hipertensión:

La definición actual de hipertensión (HTA) es valores de presión arterial sistólica (PAS) de 130 mm Hg o más y/o presión arterial diastólica (PAD) superior a 80 mm Hg. Es una de las comorbilidades más significativas que contribuyen al desarrollo de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y renal.

Uno de los factores descritos para el desarrollo de la hipertensión esencial es la capacidad genética del paciente para responder a la sal [64].

Estudios han correlacionado una mayor abundancia de microbiota Gram-negativa (*Klebsiella spp.* y *Streptococcaceae spp.*) y una mayor presión arterial. Un tratamiento con alto contenido de sal redujo *Lactobacillus spp.* condujo a un aumento de la presión arterial [65].

La microbiota intestinal podría generar productos metabólicos, como N-óxido de trimetilamina (TMAO), que aumentan la secreción de factores inflamatorios. Aumentando el riesgo de desarrollo de placas ateroscleróticas donde se ha encontrado ADN bacteriano. Se sugiere que un enterotipo rico en *Prevotella* podría estar presente en pacientes con prehipertensión e hipertensión. Se ha demostrado que los pacientes con presión arterial elevada tienen una mayor capacidad de bacterias lo que conlleva una inflamación intestinal [66].

En un estudio 45 géneros microbianos y 19 especies del género *Lactobacillus* se asociaron con índices de presión arterial. En conjunto parece que existe asociación entre la microbiota intestinal y la presión arterial (PA) pero varían entre las diferentes poblaciones étnicas [67].

d) Síndrome metabólico (SM):

El SM es una acumulación de varios trastornos que en conjunto aumentan el riesgo de que un individuo desarrolle enfermedad cardiovascular, resistencia a la insulina y diabetes mellitus. El trastorno metabólico se convierte en un síndrome si el paciente tiene tres o más de los siguientes:

- triglicéridos elevados 150 mg/dL en sangre o más
- colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) reducido a menos de 40 mg/dL en hombre o menos de 50 mg/dL en mujeres
- glucosa en ayunas elevada de 100 mg/dL o más
- valores de PAS de 130 mm Hg o superior y PAD de 85 mm Hg o superior
- circunferencia de la cintura de más de 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres

La etiología de este síndrome son el sobrepeso, la falta de actividad física y la predisposición genética. La acumulación de grasa visceral puede contribuir a la resistencia a la insulina más fuertemente que la grasa subcutánea [68].

Los mismos factores que se cree que son los impulsores de trastornos metabólicos también son los impulsores principales de la composición del microbioma intestinal; la dieta y el estilo de vida. Existe un vínculo entre el microbioma intestinal y eventos metabólicos que contribuyen al síndrome metabólico. La dieta inadecuada puede inducir disbiosis intestinal, lo que resulta en concentraciones elevadas de metabolitos que alteran la integridad de las uniones mediadas por GLP-2. Esta pérdida de integridad hace que el epitelio intestinal sea más permisivo al lipopolisacárido microbiano (LPS), la trimetilamina (TMA) y otros metabolitos que ingresan en la circulación. Contribuyendo a la inflamación crónica del hígado y del tejido adiposo que se relaciona con las condiciones del síndrome metabólico [69].

Varios estudios parecen mostrar un efecto beneficioso de la dieta tanto en la microbiota intestinal como en los marcadores de inflamación y resistencia a la insulina. Aunque es extremadamente complicado determinar qué efectos se deben a la dieta en sí misma y a cualquier pérdida de peso o efecto derivado de las bacterias intestinales [70].

Según resultados de estudios se sugiere que la microbiota puede mediar en los mecanismos que contribuyen a los fenotipos cardiometabólicos a través de mecanismos comunes. Los metabolitos del triptófano derivados de la microbiota intestinal desempeñan un papel en el desarrollo del síndrome metabólico. Los pacientes con este síndrome parecen tener composiciones de microbiota diferentes en comparación con los individuos sanos [71].

#### e) Hígado graso.

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) corresponde a la presencia de cambios macrovesiculares sin inflamación (esteatosis). Se puede dividir en dos grupos: hígado graso o simplemente esteatosis y NASH (Esteatohepatitis No Alcohólica). El hígado graso se asocia comúnmente con el síndrome metabólico, el 80 % de pacientes que SM tienen NAFLD. En esta enfermedad la grasa se acumula en el hígado por una mayor entrega de ácidos grasos libres (FFA) al hígado, una mayor síntesis de ácidos grasos en el hígado, una menor oxidación de FFA o una menor síntesis o secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). La resistencia a la insulina y niveles elevados de insulina son el principal defecto metabólico que conduce a la NAFLD, conducen a una acumulación de lípidos en los hepatocitos que causan esteatosis.

El diagnóstico solo se puede establecer con una biopsia hepática:

- Tipo 1: hígado graso solo; esteatosis macrovesicular
- Tipo 2: acumulación de grasa e inflamación lobular
- Tipo 3: acumulación de grasa y degeneración balonizante
- Tipo 4: acumulación de grasa, degeneración balonizante y fibrosis hialina de Mallory (El tipo 3 y el tipo 4 son NASH por definición) [72].

Se ha demostrado una relación entre sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO), obesidad y esteatosis hepática. Midiendo SIBO por aliento de hidrógeno comparándolo en obesos y delgados, se determinó que la prevalencia de SIBO es mayor en pacientes obesos y que está estrechamente relacionado con esteatosis hepática. Se ha descubierto que la acumulación de grasa saturada induce esteatosis hepática al crear cambios en el microbioma intestinal.

La disbiosis del intestino da como resultado un aumento de los niveles de alcohol endógeno, SCFA, factor adiposo inducido por el ayuno y una disminución de la producción del nutriente esencial colina, todo esto contribuye a NAFLD, esteatosis y en última instancia fibrosis o cirrosis [73].

Se han observado cambios en la composición microbiana intestinal en pacientes afectados con NAFLD, como menor porcentaje de *Bacteroidetes* y mayores concentraciones fecales de *Clostridium cocoides* [74].

#### 4.2.2. Enfermedad intestinal inflamatoria

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se caracteriza por episodios repetitivos de inflamación del tracto gastrointestinal causados por una respuesta inmune anormal a la

microbiota intestinal. El gen CARD15 se ha asociado con la EII. Abarca dos tipos de enfermedad intestinal idiopática que se diferencian por la ubicación y la profundidad de la afectación de la pared intestinal. Son la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (CD). La CU implica una inflamación difusa de la mucosa del colon, con mayor frecuencia afecta al recto pudiendo extenderse al sigmoide o incluir todo el colon hasta el ciego. La CD resulta en una ulceración transmural de cualquier porción del tracto gastrointestinal (GI) afectando con mayor frecuencia el íleon terminal y el colon. Ambas enfermedades se clasifican según su extensión (grave, moderada, leve) y ubicación. La CD también se clasifica por fenotipo: inflamatoria, estenosante o penetrante. Ambos trastornos tienen una predisposición genética, no se pueden erradicar, conllevan una elevada morbilidad y finalmente ambos aumentan el riesgo de cáncer colorrectal. La CD es un poco más frecuente en mujeres que en hombres, pero la CU parece estar igualmente presente en ambos sexos [75].

Existe una relación entre la patogenia de la CU y la microbiota intestinal. La disbiosis de la microbiota puede ser un factor contribuyente en algunas enfermedades y afecciones. Pudiendo causar respuestas inflamatorias intestinales, un aumento rápido de bacterias dañinas que dañan las células epiteliales, la liberación de enterotoxina que aumenta la permeabilidad intestinal y la producción de proteína inmunosupresora que produce disfunción inmunitaria. La bacteria *Akkermansia muciniphila* una de las más abundantes de la microbiota intestinal humana que representa entre el 1% y 5 % esta disminuida en pacientes con CU. Hay una reducción en bacterias *Firmicutes* específicas y aumento de *Bacteroidetes* y anaerobios facultativos [76].

La pérdida de células calciformes que segregan moco y proteína Muc2 es una característica típica de los cambios en la barrera epitelial después de la disbiosis en pacientes con CU. La diversidad de hongos intestinales en pacientes con CU se reduce significativamente, así como la composición, *Candida albicans* aumenta y *Saccharomyces cerevisiae* esta disminuida. Los trastornos en la barrera mucosa del colon también son una posible causa de CU [77].

Un número cada vez mayor de estudios ha destacado la importancia de los macronutrientes en la etiología de la EII. Se ha observado que en las dietas basadas en animales hay un aumento en la cantidad y actividad de *Bilophila wadsworthia* que puede estimular en el huésped la EII. Una dieta sin gluten (DSG) se ha utilizado como herramienta para controlar mejor los síntomas y brotes de la EII. Los estudios clínicos muestran que los ácidos grasos omega-3 pueden tener beneficios. Los pacientes con EII tienen deficiencia de n-3 y pueden tener papel antiinflamatorio [78].

Una dieta occidental rica en carne roja, azúcares refinados y ácidos grasos omega-6 y pobre en frutas y verduras se ha relacionado con menor diversidad microbiana y mayor invasividad de *Escherichia coli* que son características de los pacientes con CU. Una dieta mediterránea

se asocia con un microbioma saludable, aumenta especies como *Bifidobacterium* y un menor riesgo de CU.

El consumo de una dieta alta en proteínas y baja en carbohidratos durante periodos prolongados puede propiciar cambios negativos en la microbiota aumentando el riesgo de CU [79].

La patogénesis de CU es multifactorial e involucra predisposición genética, factores ambientales, disbiosis microbiana y respuestas inmunitarias desreguladas. Se cree que la CU es causada por una inactivación inmunitaria inapropiada a través de una barrera intestinal debilitada por la microbiota y el huésped [80].

En CD se ve una disminución en la abundancia relativa de *Bacteroides* y *Firmicutes*, especialmente bacterias Clostridiales productoras de butirato. El butirato es un SCFA que mejora la permeabilidad intestinal y tiene efectos antiinflamatorios. También se caracteriza por una mayor abundancia de *Ruminococcus gnavus* y *Gammaproteobacteria*, como *Escherichia coli*, que son bacterias invasoras asociadas a la mucosa. Los estudios en pacientes con CD muestran un aumento en la abundancia de la relación *Basidiomycota/Ascomycota* y *C. albicans* [81].

Está muy bien caracterizado que la disbiosis en CD es más pronunciada que en CU con una microbiota más alterada e inestable.

El manejo de la CD no debe centrarse en el uso de estrategias farmacológicas sino también incluir intervenciones nutricionales que es uno de los factores más importantes. Un estudio reciente identificó una dieta “saludable” (alto consumo de vegetales, frutas, legumbres, productos lácteos bajos en grasa, fibras, aves, pescado, nueces) como un factor protector contra la CD en desarrollo. El principal objetivo de este tipo de dietas es reducir los alimentos considerados como proinflamatorios (carne roja, carne procesada, azúcar, grasas, aditivos) [82].

Un aspecto importante que los investigadores no pueden resolver por completo es si la interrupción que conduce a la disbiosis es una causa o consecuencia de la enfermedad de Crohn. La eubiosis se caracteriza por una gran riqueza de especies que, junto con barreras secretoras y epiteliales y respuestas inmunitarias normales a la traslocación bacteriana fisiológica, son la base para una remisión estable. La fisiopatología de la enfermedad de Crohn se debe principalmente a la disbiosis y pérdida de grupos con predisposición genética y/o por el estilo de vida. Que conllevan a un aumento de la permeabilidad intestinal y exagerada respuesta inmune proinflamatoria que conduce a un círculo vicioso de traslocación bacteriana patológica y mayor agravamiento de la disbiosis [83].

#### 4.2.3. Cáncer

El cáncer se caracteriza por el crecimiento celular descontrolado y la adquisición de propiedades metastásicas. En la mayoría de los casos se conduce a una progresión descontrolada del ciclo celular y a la inactivación de los mecanismos apoptóticos. Los mecanismos por los que se producen estos cambios son la mutación, la traslocación o deleción cromosómica y la expresión o actividad desregulada de las vías de señalización. Estudios recientes sugieren que la alteración epigenética puede ser otra característica del cáncer por su papel en la generación de células progenitoras de cáncer y el posterior inicio de la carcinogénesis. Tales modificaciones son covalentes y pueden afectar a las histonas o a los residuos de ADN [84].

El microbioma de cada órgano es distinto además existe una variabilidad interindividual importante y funcionalmente relevante de los microbiomas que los convierte en un factor determinante potencial del desarrollo de enfermedades. Estas diferencias podrían ser una explicación para la aparición de enfermedades, por ejemplo, la mayor tasa de cáncer en el intestino grueso donde las densidades microbianas son mucho más altas que en el intestino delgado. El cáncer gástrico es el principal ejemplo de carcinogénesis impulsada por bacterias, la infección por *H. pylori* contribuye sustancialmente a la mortalidad por cáncer a nivel mundial. A diferencia de la carcinogénesis gástrica, los efectos promotores de tumores en el cáncer colorrectal (CCR) parecen ser causados por interacciones entre el huésped y la disbiosis. En particular la exposición hepática a MAMP (patrones moleculares asociados a patógenos) y metabolitos que promueven el cáncer aumenta el cáncer de hígado y se ha relacionado con la disbiosis. Un principio clave que permite la coexistencia simbiótica entre el huésped y la microbiota es la separación anatómica de las entidades microbianas del comportamiento del huésped mediante barreras multinivel. La falla de estos mecanismos de control de las barreras se ha asociado con la carcinogénesis. El ejemplo más conocido de falla de la barrera es la colitis ulcerosa, en la que los defectos en la barrera intestinal no solo contribuyen al desarrollo de la enfermedad, sino que también al riesgo de cáncer. La microbiota es detectada por múltiples receptores de reconocimiento de patrones (PRR), que controlan el estado microbiano, la integridad de la barrera y que inician respuestas reguladoras. Estos PRR pueden promover la resistencia a la muerte celular y desencadenar una inflamación que promueve el cáncer [85].

La disbiosis de la microbiota que implica la modulación de varios organismos está relacionada con la carcinogénesis. También se sabe que la disbiosis mediada por antibióticos desempeña un papel importante en la tumorigénesis en algunos estudios recientes. El patrón dietético tiene una fuerte influencia metabólica en la microbiota y de la carcinogénesis. Se sugiere que un exceso de ingesta de energía en comparación con el



requerimiento normal está relacionado con cáncer humano. El papel de la microbiota en la digestión de la fibra dietética y la producción de los metabolitos necesarios indica su participación en la regulación de la proliferación celular.

La terapia contra el cáncer también crea efectos en la microbiota. La modulación de la microbiota en la terapia contra el cáncer está ganando importancia y se realizan estudios para comprender y utilizar esto para mejorar los resultados. Numerosos medicamentos que se utilizan en la quimioterapia cambian la diversidad, traslocación y la composición de la microbiota a través de múltiples mecanismos incluida la eliminación de bacterias beneficiosas. Por el contrario, se sabe que los componentes de la microbiota alteran la respuesta de los fármacos quimioterapéuticos a través de la resistencia a los medicamentos, los inhibidores de puntos de control y modulación del metabolismo [86].

Estudios recientes han proporcionado evidencia de que se pueden detectar firmas únicas de ADN y ARN en muestras de sangre. Criterios de filtrado estrictos identificaron predictiva la firma de plasma microbiano en tipos de cáncer. Además del diagnóstico de cáncer descifrar las firmas de microbiomas clave dentro de las diferentes etapas de la progresión del cáncer puede ofrecer opciones para el tratamiento y la vigilancia de metástasis. La extracción de datos del microbioma también se puede utilizar para anticipar reacciones adversas a la inmunoterapia y la quimioterapia contra el cáncer [87].

#### **4.2.4. Enfermedades neurodegenerativas**

El intestino tiene una relación compleja y bidireccional con el SNC, denominada eje intestino-cerebro. Esto permite que las señales viscerales influyan en el SNC para regular cambios en la mente/estado de ánimo y a su vez el cerebro dirige señales para modular la fisiología intestinal. La creciente evidencia demuestra que la microbiota intestinal participa en este eje denominándose eje microbiota/intestino-cerebro. Por lo que una alteración en la composición bacteriana intestinal podría afectar a las funciones neurológicas y viceversa [88].

La disbiosis hace que se envíen señales al cerebro que posteriormente se manifiestan como una mayor degeneración celular, inflamación de bajo grado, estrés oxidativo y alteración del metabolismo energético que contribuye a la neurodegeneración. Los neurotransmisores también juegan un papel vital en esta comunicación bidireccional. La microbiota intestinal puede afectar la función cerebral mediante la modulación de neurotransmisores como las catecolaminas, serotonina, glutamina y ácido aminobutírico (GABA). Produciéndolos por sí misma o influir en su síntesis/metabolismo [89].

Los cambios cerebrales promovidos por la microbiota podrían ocurrir través de la regulación de la expresión génica y la transcripción neuronal. Alrededor del 90% de la serotonina (5-

HT) se sintetiza en el intestino, donde modula la motilidad GI y luego es a varios sitios del cuerpo por plaquetas actuando como una hormona pleiotrópica. La microbiota influye en las concentraciones de 5-HT periféricas y centrales. La modulación de las funciones gastrointestinales y la propia permeabilidad están influenciadas por el estrés psicológico, que a menudo sirve como desencadenante o inicio y empeoramiento de trastornos psiquiátricos. La maduración, activación y función de la microglía (implicada en la vigilancia inmunitaria del SNC) se ven afectadas por la composición de la microbiota. También se ha explorado la disbiosis intestinal inducida por antibióticos ya que causa cambios en la expresión de citoquinas, factor neurotrófico derivado del cerebro y transportador 5-HT lo que resultaría en un deterioro cognitivo. Por lo tanto, se ha formulado la hipótesis de que la flora intestinal está involucrada en el intestino permeable y “cerebro permeable” [90].

#### a) Enfermedad de Alzheimer:

La enfermedad de Alzheimer (EA), también conocida como simplemente “Alzheimer”, es el tipo más común de demencia y representa al menos dos tercios de los casos de demencia en personas mayores de 65 años. Es una enfermedad neurodegenerativa con inicio insidioso y deterioro progresivo de las funciones conductuales y cognitivas [91].

El perfil microbiano de las heces de los pacientes con EA muestra un número reducido de *Firmicutes* y *Actinobacteria* y un aumento de *Bacteroidetes*. Se ha dilucidado un papel relevante del patógeno oral *Porphyromonas gingivalis*, agente causante de la periodontitis, en la etiología de la EA. Se identificaron proteasas tóxicas producidas por esta bacteria en el cerebro de pacientes con EA [92]. Los pacientes con EA se caracterizan por un cambio significativo a favor de los taxones proinflamatorios a expensas de los antiinflamatorios más beneficiosos. Las disfunciones de la microbiota intestinal están involucradas en las primeras etapas de la enfermedad de la patogénesis de la EA, mejorando la inmunosenescencia, el estrés oxidativo, la secreción de citocinas y la neuroinflamación. Las diferencias entre las poblaciones de la microbiota influyen en los niveles de triptófano y serotonina en el cuerpo afectando a la síntesis de moléculas clave útiles para el cerebro. En consecuencia, también se produce una endotoxemia metabólica que desencadena la inflamación sistémica a través de TLR4 y promueve la interrupción de la barrera hematoencefálica fomentando neuroinflamación y deterioro cognitivo. La disbiosis puede contribuir al aumento de TMAO, un metabolito microbiano nocivo, promoviendo el paso de ácidos biliares producidos por bacterias y colesterol en el cerebro. La capacidad de algunas endobacterias para producir moléculas gaseotransmisoras parecen ser fundamentales para el correcto funcionamiento neuronal y su alteración contribuye en la patogenia de EA [93].

En las últimas décadas varios enfoques nutricionales han demostrado un impacto potencial de los factores dietéticos para prevenir o ralentizar la neurodegeneración. Podemos encontrar algunos beneficios para el rendimiento cognitivo de las vitaminas E, D, del grupo B, polifenoles, carotenoides, capsaicina, fibra, n-3 y patrones dietéticos. La evidencia acumulada indica que las combinaciones de alimentos y nutrientes pueden tener un efecto sinérgico, aportando beneficios a la función cognitiva sumado a una mejor composición de la microbiota en las personas que siguen una dieta saludable. La microbiota media en la interacción entre la dieta y el rendimiento cognitivo. Interactuando con factores dietéticos contribuyendo a la homeostasis y modulando la respuesta inflamatoria a través de metabolitos afectando la disponibilidad de nutrientes que son importantes para el funcionamiento cerebral [94].

#### b) Enfermedad de Parkinson:

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo que se presenta principalmente en la vejez con una ralentización generalizada de los movimientos y al menos otro síntoma de temblor o rigidez en reposo. Se asocia con la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la materia negra y la presencia de cuerpos de Lewy. La mayoría de los casos son idiopáticos, pero alrededor del 10% tienen una causa genética [95].

Estudios sugieren que junto a una microbiota alterada se produce un cambio en el estado proinflamatorio con posibles efectos perjudiciales en intestino y cerebro. Esto respalda la aparición frecuente de síntomas gastrointestinales años antes de que surjan los síntomas motores. Una agregación de la proteína alfa-sinucleína en el cerebro es sello distintivo de la patología de EP, esta se transporta por el nervio vago que es el conducto principal para las señales entre el intestino y cerebro. Hay evidencia que relaciona la infección por *H. pylori* con el desarrollo de síntomas de la EP a través de la degeneración de las neuronas dopaminérgicas. Y su erradicación coincide con la mejora del tratamiento de EP.

Utilizando las técnicas actuales de análisis de escopeta metagenómica, se determinó que existe un gran efecto de la medicación para la EP en el perfil de la microbiota. También se confirmó que el estado de EP por sí solo era responsable de alteraciones significativas en la microbiota. Todo esto ofrece una perspectiva tentadora para poder usar el perfil del microbiano intestinal como un biomarcador para la EP en el futuro [96].

El vínculo causal entre la microbiota disbiótica y el desarrollo de la EP aún no se ha establecido. El debate es si los cambios en la microbiota son el desencadenante de la EP o son una consecuencia, lo que sí está claro es que existe una correlación entre ellos [97].

En un estudio una microbiota sana se enriqueció en vías relacionada con la degradación de carbohidratos, mientras que la microbiota en la EP se enriqueció en vías relacionadas con la

degradación de ácidos nucleicos y el metabolismo de aminoácidos. La disbiosis causa el desarrollo y progresión de la EP mediante varios mecanismos. Cuando las fibras dietéticas son defectuosas degradan la capa de moco intestinal y aumenta su permeabilidad. En la EP las bacterias productoras de butirato y otros SCFA están disminuidas afectando negativamente a la capa de moco intestinal. Es probable que el aumento de permeabilidad intestinal exponga el plexo intestinal a toxinas como LPS y pesticidas causando agregación anormal de alfa-sinucleína. Además, los SCFA inducen a la expresión de citocinas antiinflamatorias. El acetato y propionato intestinales estimulan GPR41 y GPR43 para liberar PYY y GLP-1 que afectan a la saciedad y el tránsito intestinal [98].

La creciente evidencia sugiere que el efecto de la dieta en la salud del cerebro se debe a la composición de la dieta en el microbioma intestinal. Una dieta saludable puede aumentar las bacterias intestinales beneficiosas corrigiendo la disbiosis intestinal en la EP y aliviar los síntomas del parkinsonismo. Aunque la intervención nutricional no puede prevenir o retrasar directamente la progresión de la EP puede influir tanto en el eje microbiota-intestino-cerebro al modificar la composición de la microbiota como en las funciones neuronales del SNE y SNC [99].

#### 4.2.5. Enfermedades cutáneas

La piel constituye la barrera externa entre el cuerpo humano y el medio ambiente. Las variaciones en la temperatura de la piel, la humedad, la densidad de las glándulas sebáceas y el pH crean diferentes nichos ecológicos donde pueden prosperar microorganismos. EL microbioma de la piel comprende los microorganismos junto con sus elementos genéticos e interacciones ambientales [100].

La piel se compone de 3 hábitats principales: húmedo, sebáceo y seco. La piel sebácea incluye cara, pecho y espalda compuesta principalmente por varias especies de *Cutibacterium*, *Staphylococcus* y *Malassezia*. Los sitios de piel seca, como los brazos y las piernas están dominados por *Cutibacterium*, *Staphylococcus*, *Gammaproteobacteria* y *Betaproteobacteria*. Los sitios húmedos tienen más variabilidad con *Corynebacterium* y *Estafilococos*. La importancia de la diversidad del microbioma se destacó en una investigación que examina las asociaciones entre la microbiota del intestino, de la piel y sus afecciones dermatológicas. La biodiversidad del microbioma de la piel es importante y el sebo puede influir en el control de la diversidad. En áreas ricas en sebo, las bacterias lipofílicas son más dominantes y la piel más seca puede promover un microbioma más diverso. Sin embargo, los aumentos en la diversidad se pueden correlacionar con una mayor sequedad de la piel no siendo saludable [101].

La comunicación entre el intestino y la piel se produce a través de las actividades de los componentes inmunológicos que están presentes en ambos. El cortafuego de la mucosa limita la traslocación de bacterias comensales a los tejidos linfoides asociados al intestino (GALT), previniendo la inflamación del intestino y piel. Los GALT suelen ser tejidos linfoides asociados a la mucosa (MALT) que funcionan como una barrera entre el huésped y el medio ambiente. Los informes indican que la microbiota intestinal está detrás del mecanismo de desarrollo fundamental de los GALT. Los péptidos antimicrobianos (AMP) para el mantenimiento de la homeostasis microbioma-tejido en la dermis, son compuestos producidos por células epiteliales intestinales y células inmunológicas en el tracto digestivo. El subgrupo más común de células T que pueden identificar partículas bacterianas son las células T invariantes asociadas a la mucosa (MAIT), juegan un papel crucial en la eliminación de infecciones bacterianas y virales. Detectan antígenos a través de la proteína génica relacionado con el complejo mayor de histocompatibilidad de clase I. Cuando las células MAIT entran en contacto con bacterias, responden detectando los productos de la vía de biosíntesis de la vitamina B2 a través del reconocimiento del receptor de células T. Los mecanismos de interacción en el eje intestino-piel se ve influida por los componentes dietéticos, enfermedades, estilos de vida, prebióticos, probióticos, antibióticos y nuevos medicamentos biológicos que pueden alterar las comunidades microbianas intestinales. La alteración puede provocar disbiosis que disminuye la capa de moco intestinal, provoca el paso de microbios a través de la barrera intestinal, provoca la producción de productos tóxicos, induce efectos nocivos a los neurotransmisores de los microbios intestinales o del huésped, produce hiperreactividad de las células B, altera la diferenciación de células T y crea niveles bajos de secreción de IgA. Los microbios intestinales disbióticos, los productos tóxicos, los neurotransmisores y las células inmunes alteradas pasan a través del sistema circulatorio, lo que convierte la condición de la piel de sana a disbiótica. La piel sana posee una composición equilibrada de microbios y cantidades adecuadas de AMP humano y microbiano. El patógeno induce una condición disbiótica de la piel debido al funcionamiento inadecuado del sistema inmunitario y las bajas cantidades de AMP humano y microbiano. Los microbios disbióticos de la piel desencadenan la inflamación de la piel y pueden estar involucrados en la aparición de una variedad de enfermedades de la piel [102].

#### **4.2.6. Enfermedades del tracto respiratorio**

Los cambios que alteran la simbiosis entre las bacterias y el huésped creando condición disbiótica conducen a enfermedades. Como infecciones respiratorias, alergias y asma que se deben en parte a la primera colonización influenciada por la modalidad del parto y por la lactancia materna. La microbiota intestinal puede modular la actividad inmunológica del

pulmón: los lipopolisacáridos son capaces de unirse a los receptores tipo toll (TLR) de la mucosa intestinal provocando la activación de células dendríticas y estas a su vez a diversas células T. Posteriormente migración al pulmón a través del flujo linfático circulatorio. La migración de metabolitos bacterianos al pulmón a través del torrente sanguíneo da como resultado la regulación negativa de los PRR. A su vez los pulmones envían mediadores de la inflamación y linfocitos al intestino en caso de enfermedad.

La interconexión entre el microbioma pulmonar e intestinal es importante habiendo una modulación de la influencia. El microbioma intestinal puede modular la actividad inmunológica del pulmón mediante 3 modalidades: la producción de ligandos microbianos (LPS), la producción de metabolitos bacterianos y la migración de células inmunes [103].

#### a) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):

Ha sido demostrada una coexistencia de EPOC y enfermedades gastrointestinales crónicas como EII. Fumar es la causa principal de desarrollo de la EPOC. Se han encontrado una microbiota intestinal alterada en fumadores sanos en comparación con la de los no fumadores. Existe evidencia de que la microbiota intestinal puede desempeñar un papel vital en la EPOC inducida por el humo del cigarrillo [104].

#### b) Asma

El desarrollo de asma alérgica se asocia con una microbiota alterada en la infancia. La causalidad en esta patogenia, que involucra la microbiota del intestino y los pulmones es compleja y bidireccional. Pero una vez que se establece el asma su relación con la microbiota alterada es indiscutible. Hay típicamente una mayor diversidad comunitaria y enriquecimiento con miembros del filo *Proteobacteria* [105].

#### c) Infecciones respiratorias:

La comunidad microbiana pulmonar y la microbiota intestinal cambian en una variedad de trastornos respiratorios causados por una amplia gama de patógenos transportados por el aire. El uso de probióticos muestra un efecto prometedor en los trastornos respiratorios por los efectos beneficiosos sobre la resistencia de los patógenos y la activación de la inmunidad del huésped. Aunque no está claro si la disbiosis microbiana es una causa o consecuencia de la enfermedad infecciosa respiratoria.

#### d) Fibrosis quística (FQ)

La FQ es una enfermedad genética que afecta principalmente a los pulmones y al sistema digestivo. La evidencia muestra un vínculo entre la microbiota GI y la progresión de la enfermedad pulmonar en la FQ. Se ha detectado disminución significativa en la riqueza y diversidad de bacterias intestinales en niños. El aumento de *Streptococcus spp.* en niños con inflamación intestinal parece ser específico de la FQ y podría estar relacionado con alteraciones de la microbiota intestinal [106].

#### 4.2.7. Enfermedades periodontales

Las enfermedades periodontales son enfermedades inflamatorias orales que afectan los tejidos que sostienen y rodean los dientes. Los mecanismos de etiopatogenia de las enfermedades periodontales pueden ser perpetuada por varios patógenos orales y varios mediadores inflamatorios. La mala higiene oral está relacionada con las modificaciones de la microbiota oral. Las especies Gram-negativas pueden aumentar significativamente después de 2 a 3 semanas de acumulación de placa y a la inflamación de la encía.

El microbioma oral puede verse afectado por factores como la higiene bucal, el tabaquismo, el estrés mecánico y la nutrición. El consumo regular de bebidas y alimentos con niveles elevados de polifenoles inhibe algunas bacterias patógenas al contrario que los alimentos con alto contenido en sacarosa [107].

Varias bacterias orales pueden migrar al tracto GI principalmente a través de rutas hematógenas o entéricas provocando una respuesta inmune e inflamación intestinal. La conexión cada vez más clara entre la salud oral y sistémica se ve reforzada por el papel del eje oral-intestino-hígado en la patogenia de las enfermedades gastrointestinales y hepáticas. Las enfermedades periodontales y EII coexisten en personas y comparten rasgos inmunológicos y microbiológicos a través de la comunicación microbiana. Además, la detección de cepas idénticas en muestras colorrectales y de saliva de pacientes con CCR parecen estar relacionados con el desarrollo y patogenicidad [108].

Durante la periodontitis, el aumento de bacterias anaerobias genera alteraciones en la microbiota intestinal. Las bacterias orales ingeridas aumentan significativamente. Estas bacterias pueden sobrevivir al pH del estómago y llegar al intestino causando disbiosis alterando la integridad de la barrera intestinal e inflamación. La periodontitis podría estar asociada con eventos neuroinflamatorios por comunicación directa con el cerebro o indirectamente por la alteración de la hemodinámica intestinal [109].



#### 4.2.8. Enfermedades de la mucosa vaginal

La mucosa vaginal protege el tracto genital inferior de patógenos dañinos, incluido el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). La proteína surfactante A (SP-A) producida en la mucosa vaginal brinda defensa al huésped. El cambio en la calidad y la cantidad de SP-A estándar y la composición de la comunidad microbiana vaginal pueden afectar su propia vigilancia y hacerla más susceptible a las infecciones vaginales. A medida que la mujer envejece su composición microbiana vaginal cambia significativamente y se ha sugerido que las hormonas son los principales agentes [110].

Las especies de *Lactobacillus* son las especies bacterianas vaginales dominantes en la mayoría de las mujeres. Sin embargo, una proporción apreciable tienen una microbiota vaginal que carece de cantidades significativas de *Lactobacillus* y albergan una diversa gama de microorganismos facultativos y estrictamente anaeróbicos. Lo que desafía la sabiduría convencional de que la presencia de lactobacilos equivale a una microbiota vaginal normal y saludable [111].

La vaginosis bacteriana (VB) es trastorno polimicrobiano más común en mujeres de edad reproductiva. El diagnóstico es complicado por los diferentes orígenes raciales y su etiología polimicrobiana. La etiología de la VB sigue siendo desconocida, una forma de disbiosis vaginal marcada por el agotamiento de los lactobacilos y proliferación de bacterias gramnegativas y/o anaerobias. Los factores de riesgo para adquirirla son por transmisión sexual, duchas vaginales y tabaquismo. Más de la mitad de las mujeres con VB diagnosticable no tienen síntomas claros y pueden variar entre los pacientes [112].

Los efectos proinflamatorios de la microbiota intestinal alterada en los sistemas corporales distales son cada vez más reconocidos. Además, el intestino puede servir como reservorio extravaginal tanto para los lactobacilos como para las bacterias asociadas a la vaginosis bacteriana. Las deficiencias de hierro y vitamina D en el embarazo se han asociado con un mayor riesgo de vaginosis bacteriana. Otros estudios han demostrado una asociación entre el aumento de la grasa en la dieta, una mayor carga glucémica y una menor densidad nutricional con la vaginosis bacteriana. Y una asociación inversa entre la vaginosis bacteriana y un mayor consumo de folato, vitamina E y calcio [113].

Los microbiomas vaginales e intestinales están implicados en una amplia gama de trastornos y enfermedades que afectan a las mujeres a lo largo de su vida, incluido el síndrome de ovario poliquístico (SOP), la infertilidad, la obesidad y el cáncer de endometrio. La creciente evidencia sugiere que los esteroides femeninos y la microbiota intestinal actúan a través del eje intestino-cerebro e influyen en los cambios de salud incluida la mental. Pudiendo ocurrir a lo largo de las fases de la vida de las mujeres como la depresión, la depresión posparto y la ansiedad [114].

#### 4.3. Mecanismos epigenéticos asociados al microbioma humano

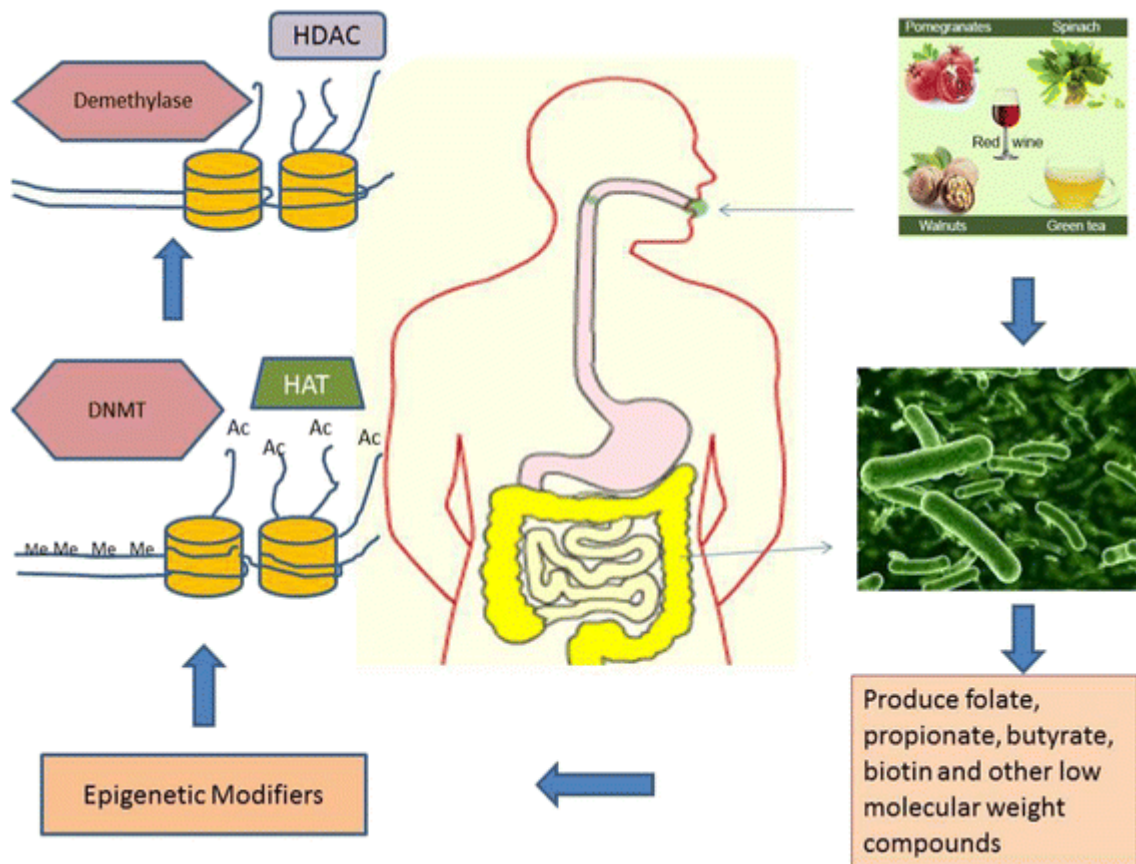
La evidencia acumulada demuestra que la interacción entre la microbiota intestinal y la epigenética del huésped desempeña un papel multifacético en el mantenimiento de la salud y la prevención de enfermedades. Factores adquiridos pueden regular las comunidades microbianas a través de enfoques epigenéticos, afectando a la homeostasis del huésped. Las modificaciones epigenéticas pueden afectar las condiciones patológicas del huésped al fabricar un perfil nutricional o dar forma a la estructura de la microbiota intestinal. Este mecanismo de interacción acompaña al ser humano desde el periodo fetal hasta el final de la vida. El huésped regula la diversidad y composición de la microbiota intestinal a través de microARN (miARN) y otros factores epigenéticos. La flora intestinal, junto con sus metabolitos, pueden regular múltiples vías epigenéticas como metilación del ADN, miARN o modificación de histonas.

Los miARN en la luz intestinal se derivan de las células epiteliales intestinales, así como las células calciformes y paneth excretándose a través de los exosomas. Los miARN pueden regular específicamente la transcripción de genes microbianos y luego afectar al crecimiento y estructura de la microbiota. También el epitelio intestinal secreta una variedad de miARN, que pueden ingresar a los microorganismos para afectar su transcripción y alterar el microbioma. La microbiota genera diferentes metabolitos que regulan el metabolismo del huésped (IMC, secreción de insulina, producción de lípidos). La ingesta dietética de nutrientes proporciona donantes de metilo que afectan a la metilación de ADN interfiriendo en el estado inflamatorio intestinal [115].

Los ARN no codificantes largos (lncARN) tienen una longitud de 200 nucleótidos o más. Los lncARN incluyen funciones en la dinámica cromosómica de alto orden, la biología de los telómeros y la organización estructural subcelular. Los exosomas son nanovesículas secretadas por las células epiteliales intestinales. A través de ellos se liberan proteínas, lípidos, ARNm y miARN. Los exosomas transportan moléculas involucradas en la adhesión y presentación de antígenos, entre ellas comprende al antígeno A33 esencialmente restringida al epitelio intestinal. Los exomas tienen efectos en la función de las células distantes o regulan las respuestas innatas locales en función de su lugar de secreción (apical o basolateralmente) [124].

Las modificaciones epigenéticas requieren sustratos para catalizar cambios en la cromatina. Por ejemplo, las ADN/histonas metiltransferasas (DNMT/HMT) y las histona acetiltransferasas (HAT) dependen de donantes metilo y acetilo para su actividad catalítica. La microbiota puede sintetizar sustratos epigenéticos, cofactores o reguladores para las actividades epigenéticas. La microbiota genera folato y otras vitaminas B (B2, B12) que donan grupos metilo para la metilación del ADN o histonas (Figura 10). El folato es

producido por numerosos microbios comensales, que generan S-adenosilmetionina (SAM) el sustrato principal para la metilación del ADN y las histonas. Los ácidos grasos de cadena corta son producidos por microbios comensales a través de la fermentación de la fibra y carbohidratos complejos no digeribles. Inhiben la actividad desacetilasa de las histonas dando como resultado cambios en la cromatina generalmente asociados con una mayor expresión de genes diana [116].



**Figura 10.** Influencia de la dieta y el microbioma en la modulación epigenética. La dieta condiciona la producción de diversos metabolitos de bajo peso molecular por parte del microbioma intestinal, incluyendo butirato, folato, propionato y biotina. Estos compuestos actúan directa o indirectamente sobre la expresión génica, ya sea mediante modificaciones epigenéticas como metilación del DNA o acetilación de histonas, pero también mediante la activación/inactivación de diferentes enzimas que participan en estos procesos epigenéticos. Fuente: DOI: 10.1186/s13148-015-0144-7.

Las histonas desacetilasas (HDAC) se clasifican en clases dependientes de  $\text{NAD}^+$  y clases dependientes de zinc. Las sirtuinas son proteínas de señalización que utilizan  $\text{NAD}^+$  como sustrato para eliminar los grupos acetilo unidos covalentemente. La actividad de las HAT combinada con la disminución de sirtuinas contribuye a la acetilación de histonas y a la alteración de la transcripción de genes. Se destacan como inhibidores de las HDAC el butirato y el sulforafano que tienen propiedades antiproliferativas. La familia de enzimas de traslocación diez-once son dioxigenasas que dependen de  $\alpha$ -cetoglutarato y  $\text{Fe}^{2+}$  para desmetilar los residuos de citosina del ADN. Son sintetizadas por microbios intestinales y

pueden inhibir las dioxigenasas dependientes  $\alpha$ -cetoglutarato. En consecuencia, hay un aumento de la metilación del ADN y de las histonas [117].

Las HAT utilizan acetil-CoA como sustrato para la acetilación de histonas. Por lo tanto, la disponibilidad de acetil-CoA determina la acetilación de histonas, una reacción asociada con el aflojamiento de la cromatina, el consiguiente aumento de la accesibilidad y la transcripción activa. La microbiota intestinal se considera un donante importante de grupos acetilo. Por ejemplo, el butirato, producido a partir de dietas ricas en fibra a través de la fermentación microbiana puede conducir a la formación de butiril-CoA. A su vez es un donante de grupos butirilo que se pueden transferir las histonas, modificándolas [121].

La interacción dieta-microbiota-epigenética determina la salud del anfitrión. Múltiples factores como la dieta y la epigenética podrían influir en la composición y función del microbioma intestinal y viceversa [118].

Los metabolitos derivados de la microbiota intestinal tienen un impacto en la epigenética del huésped de manera dependiente de la dieta. Los SCFA derivados de la microbiota modulan el fenotipo metabólico del huésped a través de receptores acoplados a proteína G. *Bacteroides* produce acetato y propionato que promueven la expresión de genes relacionados con la mucina. El butirato es un inhibidor de HDAC. *Clostridium* y *Eubacterium* pueden inducir modificaciones en la acetilación de histonas a través del butirato, mejorando así el desarrollo intestinal y homeostasis inmunitaria.

Otros metabolitos derivados de la microbiota intestinal son los nutrientes bioactivos. El folato es una vitamina hidrosoluble del grupo B metabolizada en la mucosa intestinal. El ácido fólico es un componente importante de la dieta y la microbiota intestinal siendo un donante esencial para la síntesis y metilación de ADN. *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* sintetizan ácido fólico para aumentar la metilación del ADN y el ARNm en el intestino. *Bacteroidetes*, *Fusobacteria* y *Proteobacteria* participan en la biosíntesis de las vitaminas B2, B6, B9 y B12 y regulan la expresión génica al interactuar con las histonas. El metabolismo del folato regula los cambios epigenéticos y participa en el establecimiento y funcionamiento de la microbiota intestinal.

Los polifenoles no absorbidos en el colon se pueden convertir en varios derivados de SCFA a través de la fermentación de la microbiota intestinal. Actualmente el resveratrol, la epigallocatequina (EGCG), la curcumina, las antocianidinas y la quercetina se utilizan como inhibidores epigenéticos después de ser producidos por metabolitos microbianos. La EGCG es un inhibidor de las DNMT, regula el grado de metilación de los marcadores de cromatina. La fisetina un componente dietético de los flavonoides reduce la expresión del gen CBP/300, el nivel de acetilación y la actividad HAT. La luteolina reduce la actividad de la histona acetiltransferasa, inhiben la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y aumentan la expresión de sirtuina [122].

La biotina es una vitamina que las células de los mamíferos no pueden producir y dependen de un suministro constante de biotina de la microbiota intestinal para mantener niveles normales de biotilación de proteínas. Es un proceso epigenético importante que implica la unión de biotina a las proteínas histonas, dando como resultado la represión génica y también desempeñando un papel en la reparación del ADN y la estructura de la cromatina.

La microbiota intestinal también contribuye a la absorción y excreción de minerales como zinc, yodo, selenio, cobalto y otros cofactores de enzimas que participan en procesos epigenéticos. Además, varias enzimas como metiltransferasas, acetiltransferasas, desacetilasas, BirA ligasa, fototransferasas, quinasas y sintetasas se derivan de la microbiota intestinal. Una serie de metabolitos energéticos clave incluido SAM, acetil-CoA, NAD<sup>+</sup>,  $\alpha$ -KG y ATP sirven como cofactores esenciales para la mayoría de las enzimas epigenéticas que regulan la metilación de ADN, las modificaciones de histonas postraduccionales y la posición del nucleosoma [124].

La regulación epigenética se reconoce cada vez más como un potente mecanismo a través del cual la microbiota influye en la fisiología del huésped a través de múltiples mecanismos: biosíntesis o metabolismo microbiano que influye en la disponibilidad de donantes químicos para modificaciones de histonas o ADN, regulación de la expresión y/o actividad de la enzima modificadora epigenética o activación de procesos intrínsecos de la célula huésped que dirigen vías epigenéticas. Los contribuyentes en la maquinaria epigenómica se forman durante el metabolismo energético en las mitocondrias, lo que significa que cualquier trastorno en estos procesos puede conducir a enfermedades asociadas con modificaciones epigenéticas.

Investigaciones recientes han destacado que la modificación epigenética del huésped por microbios comensales representa un papel amplio y fundamental de regulación durante el desarrollo temprano de la vida, la homeostasis y la enfermedad. Estudios recientes han revelado una asociación entre el predominio bacteriano y el perfil epigenético. Y se ha demostrado que la nutrición materna, neonatal y adulta tienen un impacto importante en el epigenoma de la descendencia, ya que los alimentos consumidos modulan la composición de la microbiota intestinal y los metabolitos que produce.

Las células del huésped integran señales microbianas beneficiosas que median estos procesos a través de vías epigenéticas. La implementación de enfoques multiómicos ha revelado que la microbiota es responsable de la producción de muchos más metabolitos biológicamente activos que pueden facilitar la modificación epigenética. Los patrones epigenéticos podrían servir como herramientas de diagnóstico para vincular la predisposición genética y la disbiosis microbiana con la patogénesis de enfermedad.

Finalmente, la manipulación genética de bacterias modificadoras epigenéticas o el control de los niveles de sustrato epigenético producido por microbios podría representar una nueva

vía para que los enfoques prebióticos o probióticos proporcionen un método localizado más específico para controlar las enzimas epigenéticas en el intestino [123].

## **5. CONCLUSIONES**

- 5.1. La dieta y los hábitos nutricionales influyen directamente en la estabilidad y diversidad del microbioma humano. Los diferentes patrones dietéticos y las dietas restrictivas de moda desempeñan un papel en la modulación de la microbiota intestinal. La ingesta de dietas ricas en proteínas animales o vegetales, carbohidratos o grasas pueden favorecer el crecimiento de algunos géneros microbianos sobre otros, lo cual puede repercutir en el estado inmunológico y la susceptibilidad a determinadas enfermedades.
- 5.2. El microbioma tiene gran repercusión no solo en el mantenimiento de un estado saludable, sino también en la susceptibilidad, progresión y pronóstico de una variedad de desórdenes y patologías, incluyendo cáncer, Parkinson, Alzheimer, obesidad, diabetes, síndrome metabólico, asma o enfermedades periodontales, entre otras.
- 5.3. La microbiota normal y el metaboloma que esta produce, influenciados en gran medida por la dieta ingerida, contribuye a la regulación de la expresión génica mediante diferentes mecanismos epigenéticos como la metilación del ADN, los miARN o la modificación de histonas. De esta forma, el eje dieta-microbiota-epigenética condiciona la salud del hospedador.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Jordi Salas-Salvadó. Nutrición y dietética clínica. 2da ed. Editor: ELSEVIER MASSON; 2008.
2. Tilman D, Clark M. Global diets link environmental sustainability and human health. *Nature*. 2014 Nov 27;515(7528):518-22.
3. Grzymisławska M, Puch EA, Zawada A, Grzymisławski M. Do nutritional behaviors depend on biological sex and cultural gender? *Adv Clin Exp Med*. 2020 Jan;29(1):165-172.
4. Tenelanda-López D, Valdivia-Moral P, Castro-Sánchez M. Eating habits and their relationship to oral health. *Nutrients*. 2020 Aug 27;12(9):2619.
5. Przybyłowicz KE, Danielewicz A. Eating habits and disease risk factors. *Nutrients*. 2022 Jul 30;14(15):3143.
6. Garduño-Espinosa Juan, Ávila-Montiel Diana, Quezada-García Ana G., Merelo-Arias Carlos A., Torres-Rodríguez Violeta, Muñoz-Hernández Onofre. La obesidad y el genotipo ahorrador. Determinismo biológico y social versus libre albedrío. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* [revista en la Internet]. 2019 Jun [citado 2023 Mar 22]; 76(3): 106-112.
7. Axelrod CH, Saps M. Global dietary patterns and functional gastrointestinal disorders. *Children (Basel)*. 2020 Sep 27;7(10):152.
8. Barrea L, Muscogiuri G, Frias-Toral E, Laudisio D, Pugliese G, Castellucci B, Garcia-Velasquez E, Savastano S, Colao A. Nutrition and immune system: from the mediterranean diet to dietary supplementary through the microbiota. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61(18):3066-3090.
9. López-Taboada I, González-Pardo H, Conejo NM. Western diet: implications for brain function and behavior. *Front Psychol*. 2020 Nov 23; 11:564413.
10. Corella D., Coltell O., Macian F., Ordovas JM. Avances en la comprensión de la base molecular del efecto de la dieta mediterránea. *Ciencia de los alimentos. Tecnología* 2018; 9 :227–249.
11. Finicelli M, Di Salle A, Galderisi U, Peluso G. The mediterranean diet: An update of the clinical trials. *Nutrients*. 2022 Jul 19;14(14):2956.
12. Tuttolomondo A, Simonetta I, Daidone M, Mogavero A, Ortello A, Pinto A. Metabolic and vascular effect of the mediterranean diet. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 23;20(19):4716.
13. Mehtab W, Agarwal A, Singh N, Malhotra A, Makharia GK. All that a physician should know about FODMAPs. *Indian J Gastroenterol*. 2019 Oct;38(5):378-390.
14. Therdtatha P, Shinoda A, Nakayama J. Crisis of the Asian gut: associations among diet, microbiota, and metabolic diseases. *Biosci Microbiota Food Health*. 2022;41(3):83-93.



15. Mithril C., Dragsted LO, Meyer C., Blauert E., Holt MK, Astrup A. Pautas para la nueva dieta nórdica. *Salud Pública Nutr.* 2012; 15 :1941–1947.
16. Cena H, Calder PC. Defining a Healthy Diet: Evidence for the role of contemporary dietary patterns in health and disease. *Nutrients.* 2020 Jan 27;12(2):334.
17. Massara P, Zurbau A, Glenn AJ, Chiavaroli L, Khan TA, Viguiouk E, Mejia SB, Comelli EM, Chen V, Schwab U, Risérus U, Uusitupa M, Aas AM, Hermansen K, Thorsdottir I, Rahelić D, Kahleová H, Salas-Salvadó J, Kendall CWC, Sievenpiper JL. Nordic dietary patterns and cardiometabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies and randomised controlled trials. *Diabetologia.* 2022 Dec;65(12):2011-2031.
18. Axelrod CH, Saps M. Global dietary patterns and functional gastrointestinal disorders. *Children (Basel).* 2020 Sep 27;7(10):152.
19. Filippou C, Tatakis F, Polyzos D, Manta E, Thomopoulos C, Nihoyannopoulos P, Tousoulis D, Tsioufis K. Overview of salt restriction in the dietary approaches to stop hypertension (DASH) and the mediterranean diet for blood pressure reduction. *Rev Cardiovasc Med.* 2022 Jan 19; 23(1):36.
20. Dhana K, James BD, Agarwal P, Aggarwal NT, Cherian LJ, Leurgans SE, Barnes LL, Bennett DA, Schneider JA. MIND Diet, Common brain pathologies, and cognition in community-dwelling older adults. *J Alzheimers Dis.* 2021;83(2):683-692.
21. Gomez-Delgado F, Katsiki N, Lopez-Miranda J, Perez-Martinez P. Dietary habits, lipoprotein metabolism and cardiovascular disease: from individual foods to dietary patterns. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2021;61(10):1651-1669.
22. Hargreaves SM, Raposo A, Saraiva A, Zandonadi RP. Vegetarian diet: An overview through the perspective of quality of life domains. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Apr 12;18(8):4067.
23. Masood W, Annamaraju P, Uppaluri KR. Dieta cetogénica. [Actualizado el 11 de junio de 2022]. En : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : Publicación de StatPearls; 2023 ene-. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499830/>.
24. Reid T., Schloss PD. Dinámica y asociaciones de tipos de comunidades microbianas en todo el cuerpo humano. *Naturaleza* \_ 2014; 509 (7500):357–360.
25. Hoeppli RE, Wu D., Cook L., Levings MK. El entorno de la biología de las células T reguladoras: citocinas, metabolitos y el microbioma. *Fronteras en Inmunología.* 2015; 6: pág. 61.
26. Morgan XC, Huttenhower C. Capítulo 12: análisis del microbioma humano. *PLoS Biología Computacional.* 2012; 8:12.
27. Ogunrinola GA, Oyewale JO, Oshamika OO, Olasehinde GI. The human microbiome and its impacts on health. *Int J Microbiol.* 2020 Jun 12; 2020:8045646.

28. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017 May 16;474(11):1823-1836.
29. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiaro GAD, Gasbarrini A, Mele MC. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*. 2019 Jan 10;7(1):14.
30. Dekaboruah E, Suryavanshi MV, Chettri D, Verma AK. Human microbiome: an academic update on human body site specific surveillance and its possible role. *Arch Microbiol*. 2020 Oct;202(8):2147-2167.
31. Skowron K, Bauza-Kaszewska J, Kraszewska Z, Wiktorczyk-Kapischke N, Grudlewska-Buda K, Kwiecińska-Piróg J, Walecka-Zacharska E, Radtke L, Gospodarek-Komkowska E. Human skin microbiome: Impact of intrinsic and extrinsic factors on skin microbiota. *microorganisms*. 2021 Mar 5;9(3):543.
32. Byrd, A., Belkaid, Y. & Segre, J. El microbioma de la piel humana. *Nat Rev Microbiol* 16, 143–155 (2018).
33. Hrnčir T. Gut microbiota dysbiosis: triggers, consequences, diagnostic and therapeutic options. *Microorganisms*. 2022 Mar 7;10(3):578.
34. Deo PN, Deshmukh R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2019 Jan-Apr;23(1):122-128.
35. Bacali C, Vulturar R, Buduru S, Cozma A, Fodor A, Chiş A, Lucaciu O, Damian L, Moldovan ML. Oral Microbiome: Getting to know and befriend neighbors, a biological approach. *Biomedicines*. 2022 Mar 14;10(3):671.
36. Natalini JG, Singh S, Segal LN. The dynamic lung microbiome in health and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2023 Apr;21(4):222-235.
37. Mathieu E, Escribano-Vazquez U, Descamps D, Cherbuy C, Langella P, Riffault S, Remot A, Thomas M. Paradigms of lung microbiota functions in health and disease, particularly, in asthma. *Front Physiol*. 2018 Aug 21; 9:1168.
38. Trifanescu OG, Trifanescu RA, Mitrica RI, Bran DM, Serbanescu GL, Valcauan L, Marinescu SA, Gales LN, Tanase BC, Anghel RM. The female reproductive tract microbiome and cancerogenesis: A review story of bacteria, hormones, and disease. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Feb 24;13(5):877.
39. Moreno I, Simon C. Deciphering the effect of reproductive tract microbiota on human reproduction. *Reprod Med Biol*. 2018 Nov 1;18(1):40-50.
40. Al Aboud NM, Tupper C, Jialal I. Genética, mecanismo epigenético. [Actualizado el 8 de agosto de 2022]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Publicación de StatPearls; 2023 ene-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532999/>.
41. Li Y. Modern epigenetics methods in biological research. *Methods*. 2021 Mar; 187:104-113.

42. Browne CJ, Godino A, Salery M, Nestler EJ. Epigenetic mechanisms of opioid addiction. *Biol psychiatry*. 2020 Jan 1;87(1):22-33.
43. Haroon Khan, Tarun Belwal, Thomas Efferth, Ammad Ahmad Farooqi, Ana Sanches-Silva, Rosa Anna Vacca, Seyed Fazel Nabavi, Fazlullah Khan, Hari Prasad Devkota, Davide Barreca, Antoni Sureda, Silvia Tejada, Marco Dacrema, Maria Daglia, İpek Sutar, Suowen Xu, Hammad Ullah, Maurizio Battino, Francesca Giampieri & Seyed Mohammad Nabavi (2021). Targeting epigenetics in cancer: therapeutic potential of flavonoids, *critical reviews in food science and nutrition*, 61:10, 1616-1639.
44. Wendy J. Dahl, Daniela Rivero Mendoza, Jason M. Lambert, Chapter Eight - Diet, nutrients and the microbiome, Editor(s): Jun Sun, *Progress in molecular biology and translational science*, academic press, Volume 171, 2020, Pages 237-263.
45. Leeming ER, Johnson AJ, Spector TD, Le Roy CI. Effect of diet on the gut microbiota: Rethinking intervention duration. *Nutrients*. 2019 Nov 22;11(12):2862.
46. Moles L, Otaegui D. The impact of diet on microbiota evolution and human health. Is diet an adequate tool for microbiota modulation? *Nutrients*. 2020 Jun 2;12(6):1654.
47. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Lopetuso LR, Scaldaferri F, Pulcini G, Miggiano GAD, Gasbarrini A, Mele MC. Food components and dietary habits: Keys for a healthy gut microbiota composition. *Nutrients*. 2019 Oct 7;11(10):2393.
48. Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, Abrouk M, Farahnik B, Nakamura M, Zhu TH, Bhutani T, Liao W. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med*. 2017 Apr 8;15(1):73.
49. Nova E, Gómez-Martínez S, González-Soltero R. The influence of dietary factors on the gut microbiota. *Microorganisms*. 2022 Jul 7;10(7):1368.
50. Boisseau N, Barnich N, Koechlin-Ramonatxo C. The nutrition-microbiota-physical activity triad: An inspiring new concept for health and sports performance. *Nutrients*. 2022 Feb 22;14(5):924.
51. Yang Q, Liang Q, Balakrishnan B, Belobrajdic DP, Feng QJ, Zhang W. Role of dietary nutrients in the modulation of gut microbiota: A narrative review. *Nutrients*. 2020 Jan 31;12(2):381.
52. Hadadi N, Berweiler V, Wang H, Trajkovski M. Intestinal microbiota as a route for micronutrient bioavailability. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2021 Sep 4; 20:100285.
53. Barone M, D'Amico F, Brigidi P, Turrone S. Gut microbiome-micronutrient interaction: The key to controlling the bioavailability of minerals and vitamins? *Biofactors*. 2022 Mar;48(2):307-314.
54. Bull MJ, Plummer NT. Part 1: The human gut microbiome in health and disease. *Integr Med (Encinitas)*. 2014 Dec;13(6):17-22.

55. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014 Mar 27;157(1):121-41.
56. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, Zhu D, Koya JB, Wei L, Li J, Chen ZS. Microbiota in health and diseases. *Signal transduct target Ther*. 2022 Apr 23;7(1):135.
57. Panuganti KK, Nguyen M, Kshirsagar RK. Obesidad. [Actualizado el 8 de agosto de 2022]. En : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : Publicación de StatPearls; 2023 ene-. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459357/>.
58. Sarmiento-Andrade Y, Suárez R, Quintero B, Garrochamba K, Chapela SP. Gut microbiota and obesity: New insights. *Front Nutr*. 2022 Oct 14; 9:1018212.
59. Liu BN, Liu XT, Liang ZH, Wang JH. Gut microbiota in obesity. *World J Gastroenterol*. 2021 Jul 7;27(25):3837-3850.
60. Aoun A, Darwish F, Hamod N. The influence of the gut microbiome on obesity in adults and the role of probiotics, prebiotics, and synbiotics for weight loss. *Prev Nutr Food Sci*. 2020 Jun 30;25(2):113-123.
61. Sapra A, Bhandari P. Diabetes Mellitus. [Actualizado el 26 de junio de 2022]. En : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : Publicación de StatPearls; 2023 ene-. Disponible en : <https://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/>.
62. Craciun CI, Neag MA, Catinean A, Mitre AO, Rusu A, Bala C, Roman G, Buzoianu AD, Muntean DM, Craciun AE. The relationships between gut microbiota and diabetes mellitus, and treatments for diabetes mellitus. *Biomedicines*. 2022 Jan 28;10(2):308.
63. Bielka W, Przekaz A, Pawlik A. The role of the gut microbiota in the pathogenesis of diabetes. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 1;23(1):480.
64. Iqbal AM, Jamal SF. Hipertensión esencial. [Actualizado el 4 de julio de 2022]. En : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : Publicación de StatPearls; 2023 ene-. Disponible en : <https://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539859/>.
65. Avery EG, Bartolomeaus H, Maifeld A, Marko L, Wiig H, Wilck N, Rosshart SP, Forslund SK, Müller DN. The gut microbiome in hypertension : Recent advances and futures perspectives. *Circ Res*. 2021 Apr 2 ;128(7) :934-950.
66. Tokarek J, Budny E, Saar M, Kućmierz J, Młynarska E, Rysz J, Franczyk B. Does the composition of gut microbiota affect hypertension ? Molecular mechanisms involved in increasing blood pressure. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 10;24(2):1377.
67. Palmu J, Lahti L, Niiranen T. Targeting gut microbiota to treat hypertension: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jan 30;18(3):1248.
68. Swarup S, Goyal A, Grigorova Y, et al. Síndrome metabólico. [Actualizado el 24 de octubre de 2022]. En : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : Publicación de StatPearls ; 2023 ene-. Disponible en : <https://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459248/>.

69. Dabke K, Hendrick G, Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2019 Oct 1;129(10):4050-4057.
70. Alveirinho M, Freitas P, Faleiro ML. Role of gut microbiota in metabolic syndrome: a review of recent evidence. *Porto Biomed J.* 2020 Dec 3;5(6): e105.
71. Araujo R, Borges-Canha M, Pimentel-Nunes P. Microbiota modulation in patients with metabolic syndrome. *Nutrients.* 2022 Oct 25;14(21):4490.
72. Antunes C, Azadfard M, Hoilat GJ, et al. Hígado graso. [Actualizado el 1 de enero de 2023]. En : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : Publicación de StatPearls; 2023 ene-. Disponible en : <https://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441992/>.
73. Campo L, Eiseler S, Apfel T, Pysopoulos N. Fatty liver disease and gut microbiota : A comprehensive update. *J Clin Transl Hepatol.* 2019 Mar 28 ;7(1) :56-60.
74. Festi D, Schiumerini R, Eusebi LH, Marasco G, Taddia M, Colecchia A. Gut microbiota and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014 Nov 21;20(43):16079-94.
75. McDowell C, Farooq U, Haseeb M. Enfermedad inflamatoria intestinal. [Actualizado el 27 de junio de 2022]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Publicación de StatPearls; 2023 ene-. Disponible en: <https://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470312/>.
76. Shen ZH, Zhu CX, Quan YS, Yang ZY, Wu S, Luo WW, Tan B, Wang XY. Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation. *World J Gastroenterol.* 2018 Jan 7;24(1):5-14.
77. Hu Y, Ye Z, Wu M, She Y, Li L, Xu Y, Qin K, Hu Z, Yang M, Lu F, Ye Q. The communication between intestinal microbiota and ulcerative colitis: An exploration of pathogenesis, animal models, and potential therapeutic strategies. *Front Med (Lausanne).* 2021 Dec 13; 8:766126.
78. LeBlanc JF, Segal JP, de Campos Braz LM, Hart AL. The microbiome as a therapy in pouchitis and ulcerative colitis. *Nutrients.* 2021 May 23;13(6):1780.
79. Roberto de Paula do Nascimento, Ana Paula da Fonseca Machado, Julio Galvez, Cinthia Baú Betim Cazarin, Mario Roberto Maróstica Junior. Ulcerative colitis: Gut microbiota, immunopathogenesis and application of natural products in animal models, *Life Sciences*, Volume 258,2020,118129.
80. Zou J, Liu C, Jiang S, Qian D, Duan J. Cross talk between gut microbiota and intestinal mucosal immunity in the development of ulcerative colitis. *Infect Immun.* 2021 Aug 16;89(9): e0001421.
81. Rashed R, Valcheva R, Dieleman LA. Manipulation of gut microbiota as a key target for crohn's disease. *Front Med (Lausanne).* 2022 Jun 16; 9:887044.
82. Núñez-Sánchez MA, Melgar S, O'Donoghue K, Martínez-Sánchez MA, Fernández-Ruiz VE, Ferrer-Gómez M, Ruiz-Alcaraz AJ, Ramos-Molina B. Crohn's disease, host-

- microbiota interactions, and immunonutrition: Dietary strategies targeting gut microbiome as novel therapeutic approaches. *Int J Mol Sci.* 2022 Jul 28;23(15):8361.
83. Caparrós E, Wiest R, Scharl M, Rogler G, Gutiérrez Casbas A, Yilmaz B, Wawrzyniak M, Francés R. Dysbiotic microbiota interactions in Crohn's disease. *Gut Microbes.* 2021 Jan-Dec;13(1):1949096.
  84. Sarkar S, Horn G, Moulton K, Oza A, Byler S, Kokolus S, Longacre M. Cancer development, progression, and therapy: an epigenetic overview. *Int J Mol Sci.* 2013 Oct 21;14(10):21087-113.
  85. Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013 Nov;13(11):800-12.
  86. Khan AA, Sirsat AT, Singh H, Cash P. Microbiota and cancer: Current understanding and mechanistic implications. *Clin Transl Oncol.* 2022 Feb;24(2):193-202.
  87. Cullin N, Azevedo Antunes C, Straussman R, Stein-Thoeringer CK, Elinav E. Microbiome and cancer. *Cancer Cell.* 2021 Oct 11;39(10):1317-1341.
  88. Suganya K, Koo BS. Gut-brain axis: Role of gut microbiota on neurological disorders and how probiotics/prebiotics beneficially modulate microbial and immune pathways to improve brain functions. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 13;21(20):7551.
  89. Bashir Y, Khan AU. The interplay between the gut-brain axis and the microbiome: A perspective on psychiatric and neurodegenerative disorders. *Front Neurosci.* 2022 Oct 28; 16:1030694.
  90. Marazziti D, Buccianelli B, Palermo S, Parra E, Arone A, Beatino MF, Massa L, Carpita B, Barberi FM, Mucci F, Dell'Osso L. The microbiota/microbiome and the gut-brain axis: How much do they matter in psychiatry? *Life (Basel).* 2021 Jul 28;11(8):760.
  91. Kumar A, Sidhu J, Goyal A, et al. Enfermedad de Alzheimer. [Actualizado el 5 de junio de 2022]. En : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : Publicación de StatPearls ; 2023 ene-. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/>.
  92. Rutsch A, Kantsjö JB, Ronchi F. The Gut-brain axis: How microbiota and host inflammasome influence brain physiology and pathology. *Front Immunol.* 2020 Dec 10; 11:604179.
  93. Varesi A, Pierella E, Romeo M, Piccini GB, Alfano C, Bjørklund G, Oppong A, Ricevuti G, Esposito C, Chirumbolo S, Pascale A. The potential role of gut microbiota in alzheimer's disease: From diagnosis to treatment. *Nutrients.* 2022 Feb 5;14(3):668.
  94. Romanenko M, Kholin V, Koliada A, Vaiserman A. Nutrition, gut microbiota, and alzheimer's disease. *Front Psychiatry.* 2021 Aug 5; 12:712673.
  95. Zafar S, Yaddanapudi SS. Enfermedad de Parkinson. [Actualizado el 8 de agosto de 2022]. En : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : Publicación de StatPearls; 2023 ene-. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470193/>.

96. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, Codagnone MG, Cusotto S, Fulling C, Golubeva AV, Guzzetta KE, Jaggar M, Long-Smith CM, Lyte JM, Martin JA, Molinero-Perez A, Moloney G, Morelli E, Morillas E, O'Connor R, Cruz-Pereira JS, Peterson VL, Rea K, Ritz NL, Sherwin E, Spichak S, Teichman EM, van de Wouw M, Ventura-Silva AP, Wallace-Fitzsimons SE, Hyland N, Clarke G, Dinan TG. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev.* 2019 Oct 1;99(4):1877-2013.
97. Keshavarzian A, Engen P, Bonvegna S, Cilia R. The gut microbiome in Parkinson's disease: A culprit or a bystander? *Prog brain res.* 2020; 252:357-450.
98. Hirayama M, Ohno K. Parkinson's disease and gut microbiota. *Ann Nutr Metab.* 2021;77 Suppl 2:28-35.
99. Zhu M, Liu X, Ye Y, Yan X, Cheng Y, Zhao L, Chen F, Ling Z. Gut microbiota: A novel therapeutic target for Parkinson's disease. *Front Immunol.* 2022 Jun 24; 13:937555.
100. Carmona-Cruz S, Orozco-Covarrubias L, Sáez-de-Ocariz M. The human skin microbiome in selected cutaneous diseases. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Mar 7; 12:834135.
101. Ellis SR, Nguyen M, Vaughn AR, Notay M, Burney WA, Sandhu S, Sivamani RK. The skin and gut microbiome and its role in common dermatologic conditions. *Microorganisms.* 2019 Nov 11;7(11):550.
102. Mahmud MR, Akter S, Tamanna SK, Mazumder L, Esti IZ, Banerjee S, Akter S, Hasan MR, Acharjee M, Hossain MS, Pirttilä AM. Impact of gut microbiome on skin health: gut-skin axis observed through the lenses of therapeutics and skin diseases. *Gut Microbes.* 2022 Jan-Dec;14(1):2096995.
103. Santacroce L, Charitos IA, Ballini A, Inchingolo F, Luperto P, De Nitto E, Topi S. The human respiratory system and its microbiome at a glimpse. *Biology (Basel).* 2020 Oct 1;9(10):318.
104. Chunxi L, Haiyue L, Yanxia L, Jianbing P, Jin S. The gut microbiota and respiratory diseases: New evidence. *J Immunol Res.* 2020 Jul 31; 2020:2340670.
105. Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The microbiome and the respiratory tract. *Annu Rev Physiol.* 2016; 78:481-504.
106. Zhang D, Li S, Wang N, Tan HY, Zhang Z, Feng Y. The cross-talk between gut microbiota and lungs in common lung diseases. *Front Microbiol.* 2020 Feb 25; 11:301.
107. Ferrillo M, Giudice A, Migliario M, Renó F, Lippi L, Calafiore D, Marotta N, de Sire R, Fortunato L, Ammendolia A, Invernizzi M, de Sire A. Oral-gut microbiota, periodontal diseases, and arthritis: Literature overview on the role of probiotics. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 27;24(5):4626.



108. Di Stefano M, Santonocito S, Polizzi A, Mauceri R, Troiano G, Lo Giudice A, Romano A, Mascitti M, Isola G. A reciprocal link between oral, gut microbiota during periodontitis: The potential role of probiotics in reducing dysbiosis-induced inflammation. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 6;24(2):1084.
109. Sansores-España LD, Melgar-Rodríguez S, Olivares-Sagredo K, Cafferata EA, Martínez-Aguilar VM, Vernal R, Paula-Lima AC, Díaz-Zúñiga J. Oral-gut-brain axis in experimental models of periodontitis: Associating gut dysbiosis with neurodegenerative diseases. *Front Aging.* 2021 Dec 10; 2:781582.
110. Kalia N, Singh J, Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020 Jan 28; 19(1): 5.
111. Ma B, Forney LJ, Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. *Annu Rev Microbiol.* 2012; 66:371-89.
112. Lev-Sagie A, De Seta F, Verstraelen H, Ventolini G, Lonnee-Hoffmann R, Vieira-Baptista P. The vaginal microbiome: II. Vaginal dysbiotic conditions. *J Low Genit Tract Dis.* 2022 Jan 1;26(1):79-84.
113. Lewis FMT, Bernstein KT, Aral SO. Vaginal microbiome and its relationship to behavior, sexual health, and sexually transmitted diseases. *Obstet Gynecol.* 2017 Apr;129(4):643-654.
114. Graham ME, Herbert WG, Song SD, Raman HN, Zhu JE, Gonzalez PE, Walther-António MRS, Tetel MJ. Gut and vaginal microbiomes on steroids: implications for women's health. *Trends Endocrinol Metab.* 2021 Aug;32(8):554-565.
115. Wu Y, Wang CZ, Wan JY, Yao H, Yuan CS. Dissecting the interplay mechanism between epigenetics and gut microbiota: Health maintenance and disease prevention. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 28;22(13):6933.
116. Woo V, Alenghat T. Epigenetic regulation by gut microbiota. *Gut Microbes.* 2022 Jan-Dec;14(1):2022407.
117. Reva K, Laranjinha J, Rocha BS. Epigenetic modifications induced by the gut microbiota may result from what we eat: Should we talk about precision diet in health and disease? *Metabolites.* 2023 Mar 2;13(3):375.
118. Dan Li, Yujuan Li, Shengjie Yang, Jing Lu, Xiao Jin, Min Wu. Diet-gut microbiota-epigenetics in metabolic diseases: From mechanisms to therapeutics, biomedicine & pharmacotherapy, Volume 153,2022,113290.
119. Michels, N, Zouiouich, S, Vanderbauwhede, B, Vanacker, J, Indave Ruiz, BI, Huybrechts, I. Human microbiome and metabolic health: An overview of systematic reviews. *Obesity Reviews.* 2022; 23(4): e13409.

120. Da Silva TF, Casarotti SN, de Oliveira GLV, Penna ALB. The impact of probiotics, prebiotics, and synbiotics on the biochemical, clinical, and immunological markers, as well as on the gut microbiota of obese hosts. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61(2):337-355.
121. Reva K, Laranjinha J, Rocha BS. Epigenetic modifications induced by the gut microbiota may result from what we eat: Should we talk about precision diet in health and disease? *Metabolites*. 2023; 13(3):375.
122. Li D, Li Y, Yang S, Lu J, Jin X, Wu M. Diet-gut microbiota-epigenetics in metabolic diseases: From mechanisms to therapeutics. *Biomed Pharmacother*. 2022 Sep; 153:113290.
123. Woo V, Alenghat T. Epigenetic regulation by gut microbiota. *Gut Microbes*. 2022 Jan-Dec;14(1):2022407.
124. Paul B, Barnes S, Demark-Wahnefried W, Morrow C, Salvador C, Skibola C, Tollefsbol TO. Influences of diet and the gut microbiome on epigenetic modulation in cancer and other diseases. *Clin Epigenetics*. 2015 Oct 16; 7:112.