

Este compendio de ciencia nos lo entregó el Dr. Guaner en el Seminario que organizamos en el CODEZ, en septiembre de 2017. Es el primer presidente que tuvo la SEPyP y un referente mundial en el estudio de la microbiota, los Probióticos y Prebióticos.

Por su interés y conceptos novedosos, lo publicamos hoy para tu conocimiento y estudio.

Dieta y Microbiota

Francisco Guarner Aguilar • Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR) francisco.guarner@vhir.org

PUNTOS CLAVE

- El animal hospedador ofrece hábitat y nutrición a las comunidades microbianas del intestino: la fracción no absorbible de la comida es un elemento fundamental en la simbiosis.
- Los ingredientes no absorbibles de la comida son los principales sustratos para la actividad metabólica de la microbiota intestinal, y constituyen un factor principal para modular sus funciones.
- La dieta condiciona y modula el establecimiento de la microbiota intestinal en los niños.
- Los hábitos dietéticos a largo plazo tienen un papel determinante en la composición y funciones de la microbiota intestinal del adulto.

SIMBIOSIS EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL

Hay evidencias fósiles de que diversas estirpes procariotas (arqueas y bacterias) han poblado la Tierra desde hace más de 3 mil millones de años, apareciendo aproximadamente mil millones de años después de que se formara el sistema solar. La célula eucariota y los animales aparecen en el registro fósil mucho más tarde que las bacterias, durante el período Cámbrico hace unos 600 millones de años. No es sorprendente por tanto que los animales hayan evolucionado en asociación permanente con comunidades microbianas transmitidas por herencia materna en el nacimiento o adquiridas del ambiente. Las asociaciones permanentes que se desarrollan durante largos períodos de tiempo suelen ser beneficiosas para todos los socios, el anfitrión u hospedador y sus huéspedes microbianos, y se agrupan bajo el concepto de “simbiosis”.

Es muy llamativo el hecho de que en los animales mamíferos los genes que codifican enzimas para la biosíntesis de aminoácidos esenciales o vitaminas se hayan perdido durante la evolución. La explicación de esta pérdida ancestral de genes sugiere que sus funciones han sido cubiertas de otro modo: los simbiontes microbianos que habitan el intestino de los mamíferos proporcionan esos compuestos orgánicos (aminoácidos y vitaminas esenciales) por transformación de los sustratos que el animal ingiere. Un ejemplo muy claro de ello es el caso de los rumiantes que comen plantas gramíneas de bajo contenido proteico pero cubren muy bien sus requerimientos de aminoácidos gracias a la actividad de las comunidades microbianas del rumen.

El tracto gastrointestinal de los animales es el hábitat natural de una gran colectividad de comunidades microbianas. Se han adquirido suficientes conocimientos para poder afirmar que las funciones del tubo digestivo, nutrición y defensa, dependen no sólo de las estructuras propias (barrera mucosa, glándulas secretoras, sistema inmune de las mucosas) sino también de la presencia y actividad de las comunidades microbianas que colonizan el intestino. La microbiota intestinal es un órgano más, perfectamente

integrado en la fisiología del individuo.

La dieta aparece como elemento clave para la relación simbiótica entre los microbios del intestino y el animal hospedador. El anfitrión proporciona hábitat y nutrición a las comunidades del tracto intestinal, y éstas contribuyen a la salud del anfitrión. Pero además, como los alimentos suministran sustratos diversos y variables para el metabolismo microbiano, la dieta puede influir y modular la estructura y composición de las comunidades microbianas.

PRIMERA COLONIZACIÓN Y LACTANCIA

La colonización del intestino comienza en el nacimiento, y el patrón inicial de la colonización se ve influido por el modo de nacimiento. Los bebés nacidos por vía vaginal se colonizan inicialmente por especies bacterianas que se encuentran en la vagina de su madre. Esto parece muy conveniente ya que la madre a través de la lactancia también le proporciona al bebé anticuerpos de defensa contra esas mismas bacterias. En cambio, los niños nacidos por cesárea son colonizados inicialmente por bacterias del tipo de las que se encuentran en la microbiota de la piel, y no se corresponden necesariamente con las bacterias de la piel de su propia madre. Puede haber desacoplamiento entre colonizadores y defensas del hospedador para control de la colonización, y se ha observado mayor incidencia de desregulación inmunitaria (atopias, etc.) en niños nacidos por cesárea.

Después de la inoculación primaria, los niños están expuestos a los microbios del medio ambiente, a través de contacto físico con otros individuos, alimentos, etc., y la diversidad aumenta rápidamente.

La lactancia materna es el gran paradigma que demuestra el impacto de la dieta en la promoción y formación de las comunidades microbianas en el intestino. La leche materna humana es probablemente el vehículo principal de transmisión micro-organismos beneficiosos de la madre para el bebé, por tanto la primera y más importante fuente de probióticos para el recién nacido. Además, se ha identificado un grupo variado de oligosacáridos no digeribles que constituyen la tercera fracción en cantidad entre los componentes de la leche humana. Se trata de glicanos no digeribles ni absorbibles en el intestino delgado, que transitan intactos a través del tracto intestinal hasta el colon, donde nutren a grupos específicos de bacterias, promoviendo principalmente el crecimiento selectivo de los miembros del género *Bifidobacterium*.

Numerosos estudios han demostrado un aumento de la proporción de bifidobacterias en los bebés alimentados con leche materna en comparación con los bebés alimentados con fórmula. Las bifidobacterias degradan los glicanos produciendo ácido láctico que constituye una fuente de energía recuperable por el anfitrión. Además, las bifidobacterias no son patógenas y generan un medio discretamente ácido que inhibe la proliferación de patógenos.

IMPACTO DE LA DIETA EN LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA

Lo que comemos influye mucho en la estructura y composición de las comunidades microbianas del intestino. La primera prueba de ello se obtuvo mediante la comparación de muestras de microbiota fecal de distintas especies de mamíferos. Se observó que hay similitud en la composición de la microbiota en relación a la dieta habitual. Las muestras de los mamíferos herbívoros, omnívoros o carnívoros mantienen semejanza en cuanto a su composición dentro de su propio grupo, aun perteneciendo a distintas especies. Pero la microbiota de los herbívoros se diferencia claramente de la de los omnívoros o carnívoros exclusivos, y estos dos grupos a su vez se diferencian entre sí. Por tanto, la dieta habitual parece ser el principal determinante de la composición microbiana intestinal cuando se comparan muestras de distintas especies. Así, la microbiota fecal humana es similar a la de especies de primates omnívoros. La variedad de alimentos de la dieta omnívora y el estilo de vida libre de nuestra especie son probablemente los principales factores que afectan la composición de la microbiota intestinal humana.

Se ha investigado el efecto de la dieta en personas humanas mediante estudios de intervención a corto plazo. Se observan cambios rápidos y estadísticamente significativos en la composición de la microbiota intestinal asociados a variaciones drásticas en la cantidad de fibra dietética. Sin embargo, la magnitud de los efectos es relativamente modesta en comparación con la variabilidad interindividual en la taxonomía microbiana y los cambios no son consistentes entre los distintos individuos, es decir que cada uno cambia, pero de modo distinto. El incremento de proteína y grasa animal junto con la ausencia de fibra dietética aumenta la abundancia de microorganismos tolerantes de las sales biliares (*Alistipes*, *Bilophila* y *Bacteroides*) y disminuye los niveles de Firmicutes que metabolizan los polisacáridos complejos de los vegetales (*Roseburia*, *Eubacterium rectale* y *Ruminococcus bromii*). Por el contrario, el consumo abundante de fibra dietética, frutas, verduras y otros vegetales se asocia con incrementos importantes y significativos en las especies fermentativas mencionadas anteriormente. En estudios controlados, se ha visto que el consumo de almidón resistente o de otros polisacáridos no digeribles incrementa la abundancia de especies fermentativas como *Ruminococcus bromii* y *Eubacterium rectale*.

Las diferencias dietéticas entre distintas poblaciones humanas podrían explicar la variabilidad en la taxonomía del ecosistema microbiano intestinal en las distintas poblaciones. La microbiota de niños africanos (Burkina Faso) tiene mayor presencia de especies del género *Prevotella*, menor presencia de especies de *Bacteroides*, mayor diversidad microbiana y mayor producción de ácidos grasos de cadena corta en comparación con la microbiota de niños europeos (Italia). Es razonable especular que la dieta agraria de Burkina Faso (rica en carbohidratos complejos, fibra y proteína no animal) en comparación con la dieta occidental (rica en proteínas y grasas animales, azúcares, almidones, y pobre en fibra) tiene un papel determinante en las diferencias observadas.

La relación inversa entre *Prevotella* y *Bacteroides* se ha reproducido en estudios que comparan la microbiota intestinal de los residentes de las sociedades agrarias con la de los residentes de las sociedades industrializadas. El consorcio MetaHIT propuso que las personas pueden ser clasificados en cuanto a los géneros dominantes en su microbiota intestinal en tres enterotipos según predomine *Prevotella*, *Bacteroides* o un tercer grupo con mayor proporción de *Ruminococcus* o *Bifidobacterium*. Estos tres enterotipos serían modelos ecológicos que ponen de relieve la organización jerárquica y estructura funcional de las comunidades microbianas en el hábitat intestinal, y parece que reflejan estados relativamente permanentes a lo largo de la vida adulta. Es interesante que la mayor proporción de *Prevotella* en la microbiota intestinal del humano adulto es un marcador de regímenes dietéticos propios de áreas rurales y cultura agraria, mientras que una mayor proporción de *Bacteroides* se asocia con residencia en regiones industrializadas y hábitos dietéticos propios de la vida urbana.

Una serie de publicaciones han asociado la diversidad microbiana en el intestino humano con dietas ricas en frutas, verduras y fibra, y el estado de salud. Se considera que la diversidad microbiana de un ecosistema es una característica beneficiosa para la estabilidad de dicho ecosistema. En los estudios de la microbiota intestinal humana, la diversidad se ha estimado bien a nivel taxonómico como la variedad de especies distintas en el ecosistema, o bien como la riqueza genética del ecosistema (la cantidad total de genes microbianos no-redundantes presentes en el ecosistema).

En personas de edad avanzada, las diferencias en la taxonomía de la microbiota intestinal se asociaron con su residencia en diferentes entornos. Se observaron diferencias extremas entre las personas mayores residentes en la comunidad frente a las que viven de modo permanente en residencias de tercera edad. Para explicar las diferencias se analizó con detalle las dietas habituales en los distintos entornos y se detectó que los que viven independientemente en la comunidad suelen consumir dietas altas en fibra y bajas en grasas. Además, las dietas altas en frutas, verduras y fibra se relacionaron con una serie de parámetros biológicos en sangre periférica sugestivos de menor susceptibilidad a enfermedades crónicas de tipo inflamatorio. Por tanto, los hábitos dietéticos se asocian con determinados patrones de la

composición de la microbiota y con parámetros de salud.

Otros estudios han identificado una vinculación entre riqueza de genes microbianos en el ecosistema intestinal y fragilidad del estado de salud, con mayor tendencia a sobrepeso, resistencia a la insulina y la dislipemia en las personas con baja riqueza genética.

DIETA Y METABOLÓMICA MICROBIANA

La dieta puede alterar el metabolismo funcional del microbioma intestinal. Muchos ingredientes de los alimentos no son absorbidos por el hospedador sino que son sustratos para la actividad metabólica de la microbiota intestinal, que luego puede producir otras moléculas útiles para el hospedador. Por ejemplo, los hidratos de carbono no digeribles en la dieta son fermentados por la microbiota intestinal para producir ácidos grasos de cadena corta, con un número de funciones beneficiosas para el anfitrión. Este es un campo poco conocido pero de gran interés científico y que abre un nuevo escenario imprescindible para comprender la importancia de la nutrición en la prevención de enfermedades crónicas no transmisibles. Muchos polifenoles y otras moléculas con función anti-oxidante y de alto interés biológico para el hospedador (resveratrol, licopeno) se absorben en distinta medida tras su procesamiento por las comunidades microbianas del intestino.

Un ejemplo negativo identificado en años recientes señala que la microbiota intestinal también puede contribuir al desarrollo de aterosclerosis mediante la producción de metabolitos de la fosfatidil-colina o la carnitina que se asocian con riesgo de enfermedad cardio-vascular. Los alimentos ricos en fosfatidil-colina, como la yema de huevo, o en carnitina, las carnes rojas, son una importante fuente de colina. El catabolismo de la colina por algunos miembros no identificados de la microbiota intestinal genera un metabolito llamado trimetilamina, que puede absorberse y metabolizarse por el hígado en óxido de trimetilamina (TMAO). Esta pequeña molécula está fuertemente asociada con mayor riesgo de enfermedad coronaria o de accidentes cerebro-vasculares secundarios a la aterosclerosis en seres humanos.

Como conclusión, hoy día contamos ya con muchos de datos científicos que indican la importancia de la dieta para el establecimiento, composición, estructura y actividad funcional de la microbiota intestinal humana. Los estudios funcionales en modelos animales, junto con los estudios descriptivos que identifican asociaciones entre microbiota y salud en los seres humanos, proporcionan pruebas que señalan el papel de la dieta en la patogenia de determinadas enfermedades a través de sus efectos sobre las comunidades microbianas del intestino. El reto al que nos enfrentamos será identificar los mecanismos concretos que vehiculan la influencia de la dieta sobre el microbioma intestinal y en último término sobre la fisiología humana.

BIBLIOGRAFÍA

- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011; 473: 174-80.
- Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012; 488: 178-84.
- David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505: 559-63.
- Domínguez-Bello MG, Blaser MJ, Ley RE, Knight R. Development of the human gastrointestinal microbiota and insights from high-throughput sequencing. *Gastroenterology*. 2011; 140(6): 1713-9.
- Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013; 500: 541-6.
- Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular

- risk. *New Eng J Med.* 2013; 368(17): 1575-84.
- Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science.* 2011; 334: 105-8.

ENLACES DE INTERÉS

Web de la Gut Microbiota for Health Section de la European Society of Neurogastroenterology and Motility:

<http://www.gutmicrobiotaforhealth.com/es/inicio/>

Web de la International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics:

<http://isappscience.org>

Artículo de interés: la dieta modifica marcadores de cáncer colorectal a través de cambios en la microbiota:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25919227>