

Nutrición Hospitalaria



**Modulación a través del estilo de
vida de la microbiota intestinal**

**Lifestyle modulation of gut
microbiota**

10.20960/nh.02805

Modulación a través del estilo de vida de la microbiota intestinal

Lifestyle modulation of gut microbiota

Beatriz de Lucas Moreno, Rocío González Soltero, Carlo Bressa, María Bailén y Mar Larrosa

Grupo Microbiota. Alimentación y Salud (MAS microbiota). Facultad de Ciencias Biomédicas. Universidad Europea de Madrid. Villaviciosa de Odón, Madrid

Correspondencia: Mar Larrosa. Facultad de Ciencias Biomédicas. Universidad Europea de Madrid. c/ Tajo, s/n. 28670 Villaviciosa de Odón, Madrid

e-mail: mar.larrosa@universidadeuropea.es

Agradecimientos: Esta investigación ha sido apoyada por el programa Ramón y Cajal (subvención 2012_11910) y el proyecto AGL2016-77288-R del Ministerio de Economía y Competitividad, España, y la Universidad Europea de Madrid (subvención 2017/UEM15).

RESUMEN

En los últimos años, el avance en el conocimiento de la microbiota intestinal nos ha demostrado que es clave en el desarrollo y en el estado de salud del ser humano. Son numerosos los factores que influyen sobre la microbiota intestinal y su equilibrio, y nuestro estilo de vida es uno de los factores claves. Existe una asociación entre la alimentación y la práctica de ejercicio físico. Las personas que tienen una vida activa tienen, además, una alimentación más saludable, más rica en fibra, verduras y frutas, mientras que el sedentarismo se asocia al consumo de dietas con mayor contenido de grasa y poca fibra. Nuestro estilo de vida, entendido como alimentación y realización de ejercicio físico, determina la diversidad microbiana, así

como la presencia de bacterias beneficiosas para nuestra salud. La influencia de estos factores está determinada por el estado del individuo (enfermedad/salud, obeso/delgado, joven/anciano), por lo que es necesaria más investigación para determinar cómo se producen los cambios en la microbiota en función del individuo, con el fin de poder avanzar hacia una nutrición y unas recomendaciones de ejercicio personalizadas acordes a las necesidades de cada persona.

Palabras clave: Ejercicio físico. Dieta alta en grasa. Dieta proteica. Diversidad microbiana.

ABSTRACT

In recent years, the advance in gut microbiota knowledge has shown that gut microbiota is key in the development and health status of humans. There are many factors that influence the gut microbiota and its balance, being our lifestyle one of the key factors. There is an association between eating and practicing physical exercise. People who have an active life have a healthier diet, richer in fiber, vegetables and fruits, while sedentary lifestyle is associated with diets with higher fat content and low fiber. Our feeding behavior and the practice of physical exercise, determine the microbial diversity, as well as the presence of beneficial bacteria for our health. The influence of these factors is determined by the physiological state of the individual (illness / health, obese / lean, young / old), thus more research is needed to determine how changes occur in the microbiota depending on the individual in order to be able to move towards nutrition and exercise recommendations customized according to the needs of each individual.

Key words: Physical exercise. High fat diet. Protein diet. Microbial diversity.

INTRODUCCIÓN

Nuestro cuerpo comprende una multitud de microorganismos metabólicamente activos que desempeñan un papel importante para nuestra salud. El conjunto de estos microorganismos se conoce como microbiota y engloba bacterias, virus, hongos, levaduras y protistas. Estos microorganismos colonizan la superficie externa e interna de nuestro cuerpo, principalmente la piel y las mucosas. En conjunto, el número de microorganismos supera entre 3 y 10 veces la cantidad de células del organismo humano, y del orden de 20-25 veces la cantidad de genes. Esto, unido a la estrecha relación y a la importancia de las funciones desempeñadas por la microbiota en nuestro organismo, hacen que el concepto del ser humano esté cambiando y lo consideremos como un superorganismo simbiote (1).

MICROBIOTA INTESTINAL

El conjunto de organismos que vive en el tracto gastrointestinal constituye la microbiota intestinal, cuyo número y abundancia de especies se va incrementando de forma longitudinal del estómago al colon. Se estima que en la microbiota intestinal hay del orden de 10 a 15 filos bacterianos. En un 90% está compuesta por especies de los filos *Bacteroidetes* (50-80%) y *Firmicutes* (25-50%), y en menor cantidad aparecen bacterias de los filos *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* y *Verrucomicrobia* (2).

FUNCIONES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA SALUD

Cada vez existe mayor evidencia del papel de la microbiota en la salud de los individuos. La microbiota cumple un papel protector y estructural en el intestino: protector, porque previene la colonización por microorganismos patógenos (mediante producción de bacteriocinas, mediante la inducción de inmunoglobulina A o

mediante competencia por el nicho ecológico); y estructural, porque favorece la integridad de la barrera intestinal, lo que refuerza las uniones intercelulares de la pared intestinal (2). La microbiota intestinal tiene una función metabólica equivalente al hígado. Participa en el metabolismo de carbohidratos no digeribles, síntesis de vitaminas (K y B), producción de ácido linolénico conjugado, reducción de los niveles de colesterol y oxalato en el intestino y en el metabolismo de xenobióticos y fármacos (3). Otra función esencial de la microbiota intestinal está relacionada con el sistema inmune, ya que la microbiota es fundamental para su desarrollo. El tejido linfoide asociado al intestino (*Gut-Associated Lymphoid Tissue*, GALT) comprende un extenso sistema inmune que permanece en constante contacto con la microbiota intestinal, lo que favorece su maduración, y a su vez, en una interacción bidireccional, el sistema inmune determina la composición de la microbiota intestinal (4).

FACTORES QUE AFECTAN A LA MICROBIOTA INTESTINAL

La microbiota intestinal está expuesta a numerosos factores, tanto intrínsecos (genética, edad, sexo...) como extrínsecos (modo de nacimiento, consumo de fármacos, estrés, ejercicio físico y la dieta), aunque hay una gran cantidad de factores que posiblemente afecten a la microbiota y que todavía están por determinar (5). Varios de estos factores pueden englobarse dentro del concepto "estilo de vida", y, más concretamente, la dieta y el ejercicio físico, ya que existe una asociación entre ellos. Un estilo de vida activo se asocia frecuentemente con un alto consumo de frutas y verduras, mientras que el sedentarismo está asociado con el consumo de calorías altas y los alimentos grasos (Fig. 1) (6). Sin embargo, muy pocos estudios en la literatura científica abordan estos dos factores de forma conjunta, y lo hacen de forma separada u obviando uno de ellos.

EFFECTOS DE LA DIETA EN LA MICROBIOTA INTESTINAL

Nuestra microbiota se alimenta de lo que nosotros ingerimos, por lo que nuestra dieta es un factor altamente determinante en su composición. En cuanto al consumo de hidratos de carbono, los complejos (principalmente fibra) son aquellos que más influyen en la microbiota. La fibra, tanto soluble como insoluble, promueve la presencia de bacterias beneficiosas en la microbiota intestinal, como son los géneros *Bifidobacterium* y *Roseburia*, y la especie *Faecalibacterium prautznii*, a la vez que disminuye la presencia de bacterias patógenas, como *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* y *Listeria spp* (7). Además, el consumo de fibra aumenta la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que tienen numerosos efectos beneficiosos en la salud (sirven como fuente energía para los colonocitos, previenen el cáncer de colon y regulan el metabolismo lipídico a nivel hepático, entre otros) (8).

Respecto al consumo de proteínas, en función del tipo, la cantidad y de qué se acompañen, pueden ser beneficiosas o perjudiciales. En general, el consumo de proteínas aumenta la diversidad microbiana, lo que se considera beneficioso para la salud, pero, por otro lado, puede aumentar la presencia de bacterias patógenas, la producción de compuestos tóxicos, como el amonio o derivados sulfurados, y la presencia en la circulación sistémica de óxido de trimetilamina (TMAO), un metabolito que se produce en el hígado y deriva de la síntesis de trimetilamina por la microbiota intestinal a partir de L-carnitina, y que se ha relacionado con el riesgo de enfermedad cardiovascular (9). Nuestros resultados indican que la suplementación con 20 g de proteínas de origen animal (mezcla de ternera y suero de leche) en atletas disminuye la presencia de bacterias beneficiosas, como la especie *Bifidobacterium longum*, el género *Roseburia* y el orden *Lactobacillales* (10).

Para finalizar con los macronutrientes, el consumo de grasa también afecta a la microbiota. Los efectos dependen de la cantidad de grasa ingerida y del tipo (saturada, monoinsaturada o poliinsaturada). Dietas con alto contenido en grasa disminuyen la diversidad

microbiana, con lo que decrece la presencia de bacterias protectoras (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Akkermansia muciniphila*) y aumenta la permeabilidad intestinal, lo que favorece el aumento de los niveles de lipopolisacárido en sangre (LPS) (presente en la membrana de las bacterias gram negativas), que producen inflamación sistémica (11).

EFFECTOS DEL EJERCICIO FÍSICO EN LA MICROBIOTA INTESTINAL

La realización de ejercicio físico presenta grandes beneficios para la salud: mejora la composición corporal, la salud cardiovascular y cerebral, regula la presión diastólica y sistólica, mejora el perfil lipídico, controla la glicemia, reduce la inflamación sistémica, produce adaptaciones estructurales en el sistema cardiovascular (12) y disminuye el riesgo de padecer otras enfermedades como la osteoporosis (13) y el cáncer (14). El sedentarismo, definido no solo como la ausencia de ejercicio físico, sino también como el tiempo que permanecemos sentados, se asocia con el riesgo de sufrir treinta y cinco enfermedades crónicas (15), y sus efectos no son contrarrestables con la práctica de ejercicio físico. La primera observación sobre la relación entre el ejercicio y la microbiota fue realizada por Bäckhed y cols. en el año 2007 en un estudio en el que observaron que los animales que carecían de microbiota presentaban una mayor actividad locomotora y un aumento de los niveles de AMPk-fosforilada (proteína quinasa activada por AMP) en músculo (16). Los mecanismos mediante los cuales la práctica de ejercicio físico puede ocasionar cambios en la microbiota intestinal son varios, y en la mayoría de ellos se trata de una interacción bidireccional. La práctica de ejercicio físico aumenta la producción de butirato por parte de la microbiota intestinal y, a su vez, los ácidos grasos de cadena corta producidos por la microbiota intestinal son capaces de aumentar los niveles de fosforilación de AMPK en músculo y su

consecuente regulación del metabolismo energético. La liberación de cortisol y norepinefrina que se produce con la práctica de ejercicio físico puede producir cambios en la microbiota intestinal a través del eje hipotalámico-adrenal. La microbiota comensal es capaz de producir hormonas y neurotransmisores como la serotonina y el ácido gamma amino-butírico y, a su vez, la microbiota intestinal presenta receptores para estas hormonas, por lo que existe una comunicación cerebro-intestino. La liberación de mioquinas que se produce en la práctica de ejercicio, la pérdida de peso, el aumento del tránsito intestinal, así como el aumento de la producción de inmunoglobulina A son algunos de los factores por los que el ejercicio podría modular la microbiota intestinal. Por otro lado, el lipopolisacárido (LPS), cuyos niveles circulantes dependen de la microbiota residente, también puede ejercer un efecto a nivel muscular uniéndose a receptores tipo *Toll-like*, que se encuentran en el músculo. La práctica de ejercicio físico disminuye la liberación de ácidos biliares intestinales, que tienen un efecto inhibitorio sobre ciertos grupos bacterianos, con lo que se modifica la microbiota. Por otra parte, el perfil de ácidos biliares depende de la microbiota intestinal existente, y estos funcionan como integradores metabólicos, activando receptores hormonales, como el receptor del farnesoide, que protege de la ganancia de peso y la deposición de grasa en el músculo (17) (Fig. 2). Aunque son numerosos los mecanismos mediante los cuales el ejercicio podría modificar la microbiota intestinal, hay pocos estudios hasta el momento que demuestren esta relación. Los estudios llevados a cabo en animales muestran, en términos generales, que la realización de ejercicio físico aumenta la diversidad bacteriana y la presencia de bacterias beneficiosas para la salud, y que estos cambios dependen de la dieta y del estado fisiológico del individuo (18,19). Los estudios en humanos son más escasos, y quedan todavía muchos factores por investigar.

El primer estudio en el que se relacionaron cambios en la microbiota con la realización de ejercicio fue un estudio observacional en el que

se comparaba la microbiota de jugadores de rugby profesionales con un grupo control. En este estudio se observó que la práctica de ejercicio aumentaba la diversidad microbiana y modificaba la abundancia de distintos géneros de la microbiota intestinal; sin embargo, la dieta de los jugadores de rugby era más rica en proteínas que la de sus controles, por lo que no pudo separarse de forma inequívoca el efecto del ejercicio en la microbiota (20). En un estudio de intervención con individuos sedentarios que presentaban sobrepeso/obesidad y realizaron un programa de entrenamiento de ejercicios aeróbicos y de resistencia durante 8 semanas, no hubo cambios realmente significativos en la microbiota, pero sí una tendencia al aumento de la α -diversidad bacteriana y una disminución de la diversidad de arqueas, aunque es cierto que 8 semanas es un periodo de intervención de ejercicio muy corto (21). Cuando se ha comparado la microbiota intestinal de mujeres activas frente a la de mujeres sedentarias, se ha observado que, aunque la población perteneciente al enterotipo *Bacteroides* era mayoritaria (relacionado con un mayor consumo de grasa y proteína animal y niveles más altos de lipoproteínas de baja densidad (LDL), dentro de la población activa había un mayor número de sujetos con el enterotipo *Prevotella* (relacionado con un mayor consumo de fibra y niveles más bajos de LDL) (6). No se vieron diferencias en la diversidad microbiana, pero sí que se detectaron niveles más altos en la microbiota de las mujeres activas de las especies microbianas consideradas como promotoras de la salud, como *Roseburia hominis*, *Akkermansia muciniphila* y *Faecalibacterium prausnitzii*. Tras el estudio de las diferencias en géneros mediante regresión múltiple, se relacionó la ruptura del sedentarismo con un aumento de la diversidad microbiana, y el índice de masa muscular con la presencia de *F. prausnitzii*. Petersen y cols. compararon la microbiota de ciclistas novatos y ciclistas profesionales sin encontrar diferencias entre las 2 categorías, pero sí una mayor proporción del género *Prevotella* en aquellos ciclistas que realizaban una mayor carga de

ejercicio semanal. Además, el metatranscriptoma mostró una mayor abundancia de la arquea *Methanobrevibacter smithii* en los ciclistas profesionales, lo que podría indicar un mejor aprovechamiento de la energía (22). Sin embargo, en este trabajo no se llevó a cabo un estudio pormenorizado de la dieta. Como ocurre en los estudios llevados a cabo en animales, Allen y cols. observaron que los cambios ocasionados por la realización de 6 semanas de ejercicio por personas sedentarias dependían del grado de obesidad de los sujetos, pero, en todos ellos, independientemente del grado de obesidad, el ejercicio producía un aumento de las bacterias beneficiosas productoras de butirato *Collinsella spp.*, *Faecalibacterium spp.* y *Lachnospira spp.* (23). En cuanto al efecto del ejercicio agudo, solo hay un estudio en la literatura que aborda esta cuestión, y que mide la microbiota antes y después de correr un maratón (24). En este estudio, la carrera produjo un aumento de los géneros *Pseudobutyrvibrio*, *Coprococcus*, *Collinsella* y *Mitsuokella*, además de aparecer afectados numerosos metabolitos, 15 de ellos relacionados con la familia *Coriobacteriaceae* (24). Por otro lado, Karl y cols. determinaron los cambios en la microbiota de soldados sometidos a estrés psicológico, por lo que supone la realización de cuatro días de marcha con esquís. Esta situación de ejercicio continuado y estrés psicológico produjo un aumento en la uniformidad de la abundancia de especies, pero no en su riqueza. A nivel de género se produjo un aumento de los géneros *Peptostreptococcus*, *Christensenella*, *Faecalibacterium* y *Staphylococcus*, que fue acompañado por un aumento en la permeabilidad intestinal y, consecuentemente, por un aumento de la inflamación y endotoxemia sistémica (25).

CONCLUSIONES

El hecho de que el estilo de vida influencia en la salud es un hecho conocido. En los últimos años todos los estudios indican que esa influencia también se ejerce a través de cambios que produce

nuestro estilo de vida en la microbiota intestinal. Una alimentación saludable, junto a la práctica de ejercicio físico, son claves en el mantenimiento de una microbiota saludable y en la preservación de la salud, ya que la microbiota intestinal impacta en el funcionamiento de todo el organismo humano. Hasta el momento son pocos los estudios que abordan ambos factores. Son necesarias más investigaciones con el fin de establecer la alimentación adecuada y la dosis y el tipo de ejercicio óptimo para cada persona.

BIBLIOGRAFÍA

1. Foster KR, Schluter J, Coyte KZ, et al. The evolution of the host microbiome as an ecosystem on a leash. *Nature* 2017;548(7665):43-51.
2. Panda S, Guarner F, Manichanh C. Structure and functions of the gut microbiome. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2014;14(4):290-9.
3. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006;7(7):688-93.
4. Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, et al. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature* 2012;489:231. DOI: 10.1038/nature11551
5. Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science* 2016;352(6285):565-9.
6. Bressa C, Bailen-Andrino M, Pérez-Santiago J, et al. Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. *PLoS One* 2017;12(2):e0171352.
7. Bosscher D, Breynaert A, Pieters L, et al. Food-based strategies to modulate the composition of the intestinal microbiota and their associated health effects. *J Physiol Pharmacol* 2009;60(Suppl.6):5-11.

8. Koh A, de Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell* 2016;165(6):1332-45.
9. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013;19(5):576-85.
10. Moreno-Pérez D, Bressa C, Bailén M, et al. Effect of a protein supplement on the gut microbiota of endurance athletes: A randomized, controlled, double-blind pilot study. *Nutrients* 2018;10(3):1-16.
11. Conlon MA, Bird AR. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients* 2014;7(1):17-44.
12. Fiuza-Luces C, Santos-Lozano A, Joyner M, et al. Exercise benefits in cardiovascular disease: beyond attenuation of traditional risk factors. *Nat Rev Cardiol* 2018;15(12):731-43.
13. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane database Syst Rev* 2011;(7):CD000333.
14. Ruiz-Casado A, Martín-Ruiz A, Pérez LM, et al. Exercise and the Hallmarks of Cancer. *Trends in cancer* 2017;3(6):423-41.
15. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol* 2012;2(2):1143-211.
16. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci* 2007;104(3):979-84.
17. Cerdá B, Pérez M, Pérez-Santiago JD, et al. Gut Microbiota Modification: Another Piece in the Puzzle of the Benefits of Physical Exercise in Health? *Front Physiol* 2016;7:51.
18. Queipo-Ortuno MI, Seoane LM, Murri M, et al. Gut microbiota composition in male rat models under different nutritional status and physical activity and its association with serum leptin and ghrelin levels. *PLoS One* 2013;8(5):e65465.

19. Denou E, Marcinko K, Surette MG, et al. High-intensity exercise training increases the diversity and metabolic capacity of the mouse distal gut microbiota during diet-induced obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2016;310(11):E982-93.
20. Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut* 2014;63(12):1913-20.
21. Cronin O, Barton W, Skuse P, et al. A Prospective Metagenomic and Metabolomic Analysis of the Impact of Exercise and/or Whey Protein Supplementation on the Gut Microbiome of Sedentary Adults. *mSystems* 2018;3(3):1-17.
22. Petersen LM, Bautista EJ, Nguyen H, et al. Community characteristics of the gut microbiomes of competitive cyclists. *Microbiome* 2017;5(1):1-13.
23. Allen JM, Mailing LJ, Niemi GM, et al. Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans. Vol. 50, *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2018;747-57.
24. Zhao X, Zhang Z, Hu B, et al. Response of gut microbiota to metabolite changes induced by endurance exercise. *Front Microbiol* 2018;9:1-11.
25. Karl JP, Margolis LM, Madslie EH, et al. Changes in intestinal microbiota composition and metabolism coincide with increased intestinal permeability in young adults under prolonged physiological stress. *Am J Physiol Liver Physiol* 2017;312(6):G559-71.

PIE DE FIGURAS

Figura 1. Factores del estilo de vida (dieta y ejercicio) que determinan el equilibrio en la microbiota intestinal.

Figura 2. Mecanismos de interacción entre la microbiota intestinal y el ejercicio. Adaptado de Cerdá y cols. (17). TLR4 receptor tipo Toll 4; FXR receptor farnesoide X.