



Nutrición Hospitalaria



Estrategias encaminadas a mejorar la situación nutricional de la población

Interacciones microbiota-dieta: hacia la personalización de la nutrición

Microbiota-diet interactions: towards personalized nutrition

Mar Larrosa¹, Sara Martínez-López¹, Liliana Guadalupe González-Rodríguez^{1,2}, Viviana Loria-Kohen^{1,2}, Beatriz de Lucas³

¹Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. ²Grupo de Investigación VALORNUT-UCM (920030). Universidad Complutense de Madrid. Madrid. ³Grupo Microbiota. Alimentación y Salud (MAS microbiota). Facultad de Ciencias Biomédicas. Universidad Europea de Madrid. Villaviciosa de Odón, Madrid

Resumen

La microbiota intestinal se ha revelado como un factor clave, por un lado, como mediador de los efectos de la dieta en la salud y, por otro lado, como fuente de intervariabilidad de respuesta a una dieta. Además, existe una fuerte interacción bidireccional entre nuestra salud y la microbiota que nos habita, determinando cada uno la presencia del otro. En esta revisión se nombran algunas de las funciones metabólicas en las que participa la microbiota y que tienen un impacto en nuestra salud, con especial hincapié en su capacidad para fermentar la fibra y producir ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que aportan numerosos beneficios a nuestra salud, pero que también se han relacionado con la obesidad. Por último, se nombran algunos ejemplos de intervención dietética en los que se ha demostrado que la microbiota cumple un papel fundamental en los resultados obtenidos.

Palabras clave:

Microbiota. Enterotipos.
Nutrición personalizada.

Abstract

The gut microbiota has emerged as a key factor on one hand as a mediator of the effects of diet on health and, on the other hand, as a source of intervariability of response to a diet. Moreover, there is a strong bidirectional interaction between our health and the microbiota that inhabit us, with each determining the presence of the other. In this review are named some of the metabolic functions in which the microbiota participates and which have an impact on our health, with particular emphasis on its ability to ferment fiber and produce short-chain fatty acids (SCFA) that provide numerous benefits to our health, but which have also been linked to obesity. Finally, some examples of dietary intervention in which the microbiota has been shown to play a key role in the results obtained are mentioned.

Keywords:

Microbiota. Enterotypes.
Personalized nutrition.

Conflicto de interés: las autoras declaran no tener conflictos de interés.

Larrosa M, Martínez-López S, González-Rodríguez LG, Loria-Kohen V, de Lucas B. Interacciones microbiota-dieta: hacia la personalización de la nutrición. *Nutr Hosp* 2022;39(N.º Extra 3):39-43

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04309>

Correspondencia:

Mar Larrosa. Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Plaza de Ramón y Cajal, s/n. 28040 Madrid
e-mail: mlarrosa@ucm.es

INTRODUCCIÓN

La microbiota se encuentra constituida por trillones de bacterias y otros microorganismos como virus, hongos y protozoos cuyo hábitat es nuestro cuerpo. Gracias al avance de las técnicas de secuenciación masiva, desde hace unos años están realizándose grandes avances en el conocimiento de la microbiota y su especial relevancia en nuestra salud. La interacción bidireccional que se produce entre la microbiota y nuestro organismo hace que nuestra salud dependa en parte de estos microorganismos, y a su vez, que dependiendo de nuestro estado de salud, seamos habitados por unos microorganismos u otros. Son numerosos los factores que determinan que en nuestro cuerpo haya una u otra microbiota, tanto factores intrínsecos, como pueden ser la edad, la genética o el sexo, como factores extrínsecos como, por ejemplo, nuestros hábitos dietéticos, de higiene, el estrés, la realización de ejercicio o la toma de medicamentos (1). De igual manera la presencia de una microbiota u otra hará que nuestros hábitos de comportamiento incidan de una u otra manera en nuestra salud. Muchas veces la microbiota es un factor mediador y determinante en este efecto. Por este motivo, determinar cómo la microbiota puede ser un factor influyente, su grado de implicación y los mecanismos mediante los cuales incide en nuestra salud son retos a los que actualmente se enfrenta la investigación y la sociedad.

En la actualidad, al igual que en el campo de la medicina, nos dirigimos hacia la nutrición que denominamos de las 4 pes: predictiva, preventiva, personalizada y participativa. Una nutrición que nos permita predecir, por ejemplo, en qué personas puede tener mayor éxito un tipo de intervención dietética u otro, una nutrición que facilite la prevención de enfermedades antes de su desarrollo, que sea personalizada en el sentido de que, para establecer los tratamientos dietéticos, se tenga en cuenta la mayor cantidad posible de características del individuo y, por último, que el individuo intervenga en su propio tratamiento.

Aunque son numerosos los estudios en los que se establece que la microbiota es un factor implicado en el desarrollo de enfermedades o que las enfermedades producen cambios en la microbiota, pocos son hasta ahora los estudios en los que se ha realizado una estratificación o individualización de la dieta con base en patrones de microbiota. Dado el interés que despierta la inclusión de la microbiota intestinal como factor influyente en las intervenciones nutricionales, y en última instancia en nuestra salud, este artículo tiene como objetivo revisar en qué aspectos relacionados con la nutrición puede tener una mayor importancia la microbiota intestinal y cómo puede influenciar el éxito de una intervención nutricional y su relación con la salud.

LA MICROBIOTA INTESTINAL COMO ÓRGANO METABOLIZADOR

Una de las funciones más importantes de la microbiota intestinal es su acción metabólica, de ahí que se le haya denominado el *órgano olvidado*, ya que hasta hace unos años poco se tenía en cuenta a la hora de estudiar el metabolismo de numerosos

nutrientes y otros compuestos, cuando su capacidad metabólica se asemeja a la del hígado (2). El metabolismo ejercido por la microbiota en nuestro organismo influye en numerosas de nuestras funciones fisiológicas. Algunas de las funciones metabólicas de la microbiota que pueden tener impacto en nuestra salud son, por ejemplo, la síntesis de vitamina K, su implicación en la síntesis de ácido linolénico conjugado (CLA), la transformación de colesterol a coprostanol o la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que se mencionará más adelante, en relación con la interacción fibra-microbiota. La microbiota intestinal, dependiendo de su composición, sintetiza más o menos cantidad de vitamina K, que es importante en los procesos de coagulación sanguínea (3). Bacterias de los géneros *Propionibacterium*, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* tienen la maquinaria enzimática suficiente para sintetizar CLA (4). Este hecho está cobrando importancia dadas las propiedades beneficiosas como anticancerígeno, antiaterogénico y antiobesogénico que se le han atribuido al CLA (5). Algunas cepas de los géneros *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Eubacterium* y *Lactobacillus* son capaces de metabolizar el colesterol de la dieta a coprostanol, que es menos absorbible y, por tanto, la microbiota que presente esas bacterias podría estar disminuyendo nuestros niveles de colesterol en sangre (6).

LA FIBRA COMO SUSTRATO MODIFICADOR DE LA MICROBIOTA Y DE LA PRODUCCIÓN DE ÁCIDOS GRASOS DE CADENA CORTA: RELACIÓN CON EL METABOLISMO ENERGÉTICO

Nuestra microbiota intestinal se alimenta, en última instancia, de lo que nosotros estamos ingiriendo y principalmente de lo que no absorbemos. Sobre estos sustratos que llegan al intestino delgado y al colon son sobre los que la microbiota ejerce su principal acción metabólica. El efecto de la fibra en la microbiota intestinal depende de las características de la fibra, de si es fermentable o no, de su solubilidad, viscosidad y también de su grado de polimerización. Las fibras no fermentables, como por ejemplo la celulosa y el plantago, causan efectos en la microbiota aumentando el tránsito intestinal y disminuyendo, por tanto, la disponibilidad de nutrientes para la microbiota y las poblaciones microbianas cuya tasa de crecimiento en la microbiota es menor. Además, las fibras no fermentables absorben los ácidos biliares, que son vertidos al intestino y que tienen un efecto antiproliferativo sobre bacterias sensibles a estos ácidos, interviniendo así en las poblaciones presentes en la microbiota.

Por otro lado, las fibras fermentables favorecen el crecimiento de aquellos microorganismos a los que sirven de sustrato. Sin embargo, no todas las bacterias tienen toda la maquinaria enzimática para romper todas las fibras. Por ejemplo, el género *Bifidobacterium* no es capaz de romper la inulina, que está formada por fructooligosacáridos (FOS). Sin embargo, si hay bacterias en la microbiota que rompan previamente la inulina en fructooligosacáridos las bifidobacterias podrán beneficiarse de los FOS (7). Por tanto, el efecto de la fibra en la microbiota intestinal dependerá

también de la microbiota residente, lo que puede aportar variabilidad en la respuesta de las personas a la ingesta de fibra y a los beneficios que ejerce en la salud.

La fermentación de la fibra por la microbiota intestinal da lugar a AGCC, que cumplen una miríada de funciones beneficiosas en nuestro organismo. Los AGCC sirven de fuente energética para los colonocitos en el intestino, pero también, por ejemplo, para los músculos, por lo que hay un mayor aprovechamiento de la energía (8). Los AGCC regulan el equilibrio entre la síntesis de ácidos grasos, la oxidación de ácidos grasos y la lipólisis en nuestro organismo (hígado, músculo y tejido adiposo marrón), cuyo resultado neto es una reducción de las concentraciones de ácidos grasos libres en el plasma (9). En cuanto al metabolismo de la glucosa, los AGCC aumentan su captación por los tejidos y disminuyen la gluconeogénesis hepática, normalizando los niveles sanguíneos de glucosa (9). Sin embargo, tanto en modelos animales como en personas la obesidad se correlaciona con una mayor producción de AGCC por parte de la microbiota (10,11), lo que hace pensar que el exceso de AGCC puede acumularse en forma de lípidos en nuestro organismo. Sin embargo, hasta el momento es difícil establecer los niveles de producción de AGCC óptimos por parte de la microbiota para regular el metabolismo energético y que probablemente dependerá del estado fisiológico del individuo.

LA MICROBIOTA INTESTINAL Y SU RELACIÓN CON LA OBESIDAD

La implicación de la microbiota en la obesidad se conoce desde que diversos experimentos científicos demostraron que la microbiota es capaz de transmitir el fenotipo obeso (12,13). A pesar de que esta relación se estableció hace años y se conocen ciertos géneros bacterianos asociados a la obesidad como *Prevotella* y *Ruminococcus* y otros asociados al normopeso como *Faecalibacterium*, *Akkermansia* y *Alistipes*, no todos los mecanismos implicados en la relación de la microbiota con la obesidad se conocen, aunque sí algunos de ellos (14). Por ejemplo, es posible que la microbiota pueda influir en nuestra sensación de saciedad y apetito y en la preferencia por un tipo de alimento u otro. Además de los efectos sobre la regulación metabólica de los AGCC mencionados anteriormente, otros factores sobre los que estos metabolitos tienen efecto son el factor adiposo inducido por el ayuno (FIAF), la regulación de la secreción de leptina y la modulación de la respuesta a la saciedad mediante la regulación del péptido YY y del péptido similar al glucagón-1 y 2 (GLP-1 y GLP-2) (15).

ESTRATIFICACIÓN DE POBLACIONES CON BASE EN LA MICROBIOTA INTESTINAL

La primera clasificación que se realizó de individuos con base en su microbiota dio como resultado la aparición de tres enterotipos (bacteroides, *Prevotella* y *Ruminococcus*), que se corre-

lacionaban con biomarcadores funcionales de los hospedadores (16). Posteriormente diversos estudios mostraron que quizás esta clasificación era demasiado simple y que posiblemente era mejor hablar de enterogradientes, ya que la microbiota no atendía a una clasificación discreta, sino continua, que además sufría variaciones en el tiempo (17) y de forma cuantitativa, lo que es obviado en las aproximaciones relativas (18). A pesar del gran número de estudios que se realizan actualmente sobre la microbiota, todavía no existe una clasificación o *clusterización* clara que pueda establecerse en función de la cual crear perfiles de microbiota que puedan ayudar a personalizar los tratamientos dietéticos, si bien es cierto que hay una serie de ratios, como el ratio de bacterias grampositivas-gramnegativas, el de los filos *Firmicutes*/bacteroidetes, el de los géneros *Prevotella*/bacteroides y de las especies *Fusobacterium nucleatum*/*Faecalibacterium prausnitzii*, que se proponen como posibles marcadores que puedan usarse con el fin no solo de diagnosticar, sino de utilizarlos para asegurar un mayor éxito en los tratamientos (19) (Fig. 1).

INTERVENCIONES NUTRICIONALES BASADAS EN LA MICROBIOTA

En los últimos años han surgido evidencias que indican que los cambios que las intervenciones dietéticas provocan en el metabolismo del hospedador son específicos de la persona y que esta heterogeneidad proviene de perfiles de microbiota únicos, además de la fisiología del hospedador. Un perfil de microbiota o la presencia de ciertas especies bacterianas en particular pueden ser predictores de la respuesta a una dieta.

Desde hace años se conoce que la disminución de síntomas asociados a la menopausia con el tratamiento de isoflavonas depende de la microbiota intestinal. Atendiendo a la producción de equol o a la presencia de las bacterias que lo sintetizan, las personas pueden clasificarse en respondedores al equol y no respondedores, y dentro de los respondedores también pueden encontrarse diversos grados de respuesta, lo que indica que la microbiota intestinal es un factor clave en los efectos de las isoflavonas y es una fuente de intervariabilidad en la respuesta. Además, la dieta de estas personas también influye en la producción de equol. Se ha observado una mayor incidencia de productores de equol en personas vegetarianas (59 %) frente a las no vegetarianas (25 %) (20), lo que indica que el perfil microbiano que el marco dietético de las personas establece es también clave en los efectos.

Se ha observado una distinta respuesta del metabolismo glucídico tras el consumo de pan hecho a base de granos de cebada con base en la microbiota. Aquellas personas cuyos niveles basales del género *Prevotella* eran altos se beneficiaban de la ingesta de este pan frente a un pan blanco: presentaban una menor respuesta glucídica (21).

Otro campo en el que se ha visto que la microbiota tiene un papel determinante es en el efecto de los probióticos en la salud. No todas las personas tienen igual grado de permisividad a la colonización por probióticos. Se han encontrado individuos

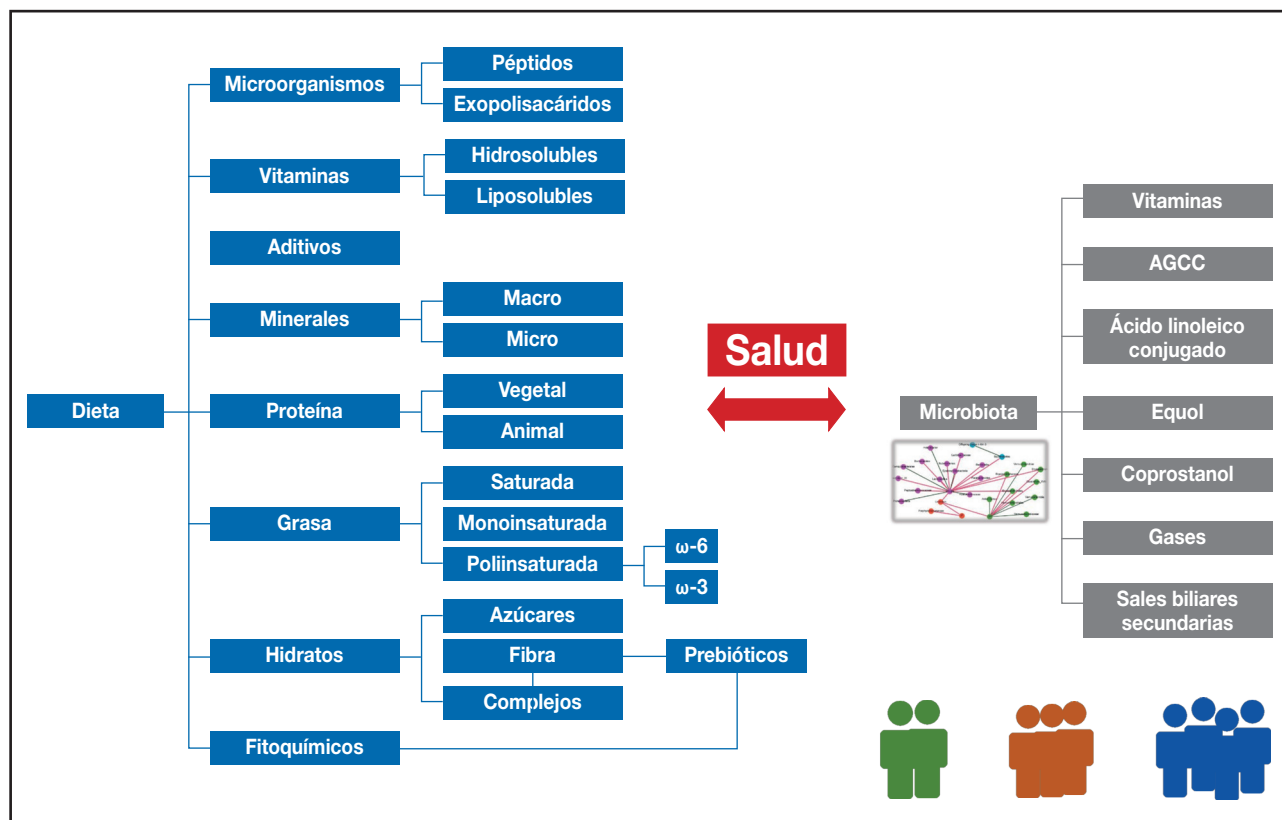


Figura 1. La estratificación de poblaciones con base en la microbiota como factor clave para asegurarnos el éxito de las intervenciones dietéticas.

con una alta permisividad y otros que son resistentes (22). Las características de la microbiota y los factores inherentes al hospedador son claves a la hora de determinar el grado de permisividad, por lo que habría que ahondar más en cuáles son las características de la microbiota y estos factores para asegurar un éxito en el tratamiento con probióticos.

CONCLUSIÓN

La microbiota intestinal es una fuente de intervariabilidad de respuesta a la dieta, por lo que es necesario tenerla en cuenta tanto a la hora de predecir el éxito de un tratamiento dietético como de establecer su efecto. Con estos fines es necesario ahondar más en el establecimiento de perfiles de microbiota que nos ayuden a establecer diferencias entre individuos.

BIBLIOGRAFÍA

- Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science* 2016;352(6285):560-4. DOI: 10.1126/science.aad3503
- O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006;7(7):688-93. DOI: 10.1038/sj.embor.7400731
- Karl JP, Margolis LM, Madslie EH, Murphy NE, Castellani JW, Gundersen Y, et al. Changes in intestinal microbiota composition and metabolism coincide with increased intestinal permeability in young adults under prolonged physiological stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017;312(6):G559-71. DOI: 10.1152/ajpgi.00066.2017
- Salsinha AS, Pimentel LL, Fontes AL, Gomes AM, Rodríguez-Alcalá LM. Microbial Production of Conjugated Linoleic Acid and Conjugated Linolenic Acid Relies on a Multienzymatic System. *Microbiol Mol Biol Rev* 2018;82(4):e00019-18. DOI: 10.1128/MMBR.00019-18
- Den Hartigh LJ. Conjugated Linoleic Acid Effects on Cancer, Obesity, and Atherosclerosis: A Review of Pre-Clinical and Human Trials with Current Perspectives. *Nutrients* 2019;11(2):370. DOI: 10.3390/nu11020370
- Juste C, Gérard P. Cholesterol-to-coprostanol conversion by the gut microbiota: What we know, suspect, and ignore. *Microorganisms* 2021;9(9):1881. DOI: 10.3390/microorganisms9091881
- De Vuyst L, Leroy F. Cross-feeding between bifidobacteria and butyrate-producing colon bacteria explains bifidobacterial competitiveness, butyrate production, and gas production. *Int J Food Microbiol* 2011;149(1):73-80. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2011.03.003
- Cerdá B, Tornero-Aguilera JF, Pérez M, Larrosa M, Pérez-Santiago JD, González-Soltero R, et al. Gut Microbiota Modification: Another Piece in the Puzzle of the Benefits of Physical Exercise in Health? *Front Physiol* 2016;7:51. DOI: 10.3389/fphys.2016.00051
- Den Besten G, Van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res* 2013;54(9):2325-40. DOI: 10.1194/jlr.R036012
- Rahat-Rozenbloom S, Fernandes J, Gloor GB, Wolever TMS. Evidence for greater production of colonic short-chain fatty acids in overweight than lean humans. *Int J Obes (Lond)* 2014;38(12):1525-31. DOI: 10.1038/ijo.2014.46

11. De la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Álvarez-Quintero R, Velásquez-Mejía EP, Sierra JA, Corrales-Agudelo V, et al. Higher Fecal Short-Chain Fatty Acid Levels Are Associated with Gut Microbiome Dysbiosis, Obesity, Hypertension and Cardiometabolic Disease Risk Factors. *Nutrients* 2018;11(1):51. DOI: 10.3390/nu11010051
12. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JL. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(3):979-84. DOI: 10.1073/pnas.0605374104
13. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013;341(6150):1241214. DOI: 10.1126/science.1241214
14. Xu Z, Jiang W, Huang W, Lin Y, Chan FKL, Ng SC. Gut microbiota in patients with obesity and metabolic disorders-a systematic review. *Genes Nutr* 2022;17(1):2. DOI: 10.1186/s12263-021-00703-6
15. Tokarek J, Gadzinowska J, Młynarska E, Franczyk B, Rysz J. What Is the Role of Gut Microbiota in Obesity Prevalence? A Few Words about Gut Microbiota and Its Association with Obesity and Related Diseases. *Microorganisms* 2021;10(1):52. DOI: 10.3390/microorganisms10010052
16. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473(7346):174-80. DOI: 10.1038/nature09944
17. Knights D, Ward TL, McKinlay CE, Miller H, González A, McDonald D, et al. Rethinking "enterotypes". *Cell Host Microbe* 2014;16(4):433-7. DOI: 10.1016/j.chom.2014.09.013
18. Vandeputte D, Falony G, Vieira-Silva S, Tito RY, Joossens M, Raes J. Stool consistency is strongly associated with gut microbiota richness and composition, enterotypes and bacterial growth rates. *Gut* 2016;65(1):57-62. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309618
19. Di Pierro F. Gut Microbiota Parameters Potentially Useful in Clinical Perspective. *Microorganisms* 2021;9(11):2402. DOI: 10.3390/microorganisms9112402
20. Mayo B, Vázquez L, Flórez AB. Equol: A Bacterial Metabolite from The Daidzein Isoflavone and Its Presumed Beneficial Health Effects. *Nutrients* 2019;11(9):2231. DOI: 10.3390/nu11092231
21. Sandberg J, Kovatcheva-Datchary P, Björck I, Backhed F, Nilsson A. Abundance of gut *Prevotella* at baseline and metabolic response to barley prebiotics. *Eur J Nutr* 2019;58(6):2365-76. DOI: 10.1007/s00394-018-1788-9
22. Zmora N, Zilberman-Schapira G, Suez J, Mor U, Dori-Bachash M, Bashirades S, et al. Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features. *Cell* 2018;174(6):1388-405.e21. DOI: 10.1016/j.cell.2018.08.041