



---

**Universidad de Valladolid**

**Microbiota intestinal asociada a  
enfermedades en relación con los  
patrones alimentarios en un contexto  
actual, histórico y geográfico**

**Grado en Nutrición Humana y Dietética**

**Trabajo de Fin de Grado**

**Alumna:**

Elsa Schumann Pérez

**Tutora:**

Sara Cuesta Sancho

Curso 2022-2023

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradezco a mi tutora, Sara Cuesta Sancho, su inmensa dedicación y apoyo en todo momento durante estos meses. Muchas gracias por haberme dado la oportunidad de trabajar contigo y por tus consejos, comentarios y esfuerzos para que este Trabajo Final de Grado sea su mejor versión posible.

También quiero agradecer a mis queridos padres, Mila y Heinz, y a Clara, la mejor hermana, su apoyo y confianza incondicionales durante este camino y siempre.

A mis amigas de la carrera, Blanca, Isabel, Teresa, Cristina, Elisa, Clara, Elizabeth, Paula y María, por compartir conmigo risas, lágrimas y experiencias inolvidables a lo largo de estos 4 años. Nuestros interminables debates, trabajos en grupo, videollamadas y conversaciones con un café han enriquecido mi aprendizaje, me han dado fuerzas para seguir y han convertido esta experiencia académica en única e inmejorable.

Y, por último, pero no por ello menos importante, quiero expresar mi gratitud a los profesores del Grado por su implicación y pasión en su labor docente. Gracias por ponerme a prueba, por motivarme a dar lo mejor de mí y por compartir una parte de vuestro conocimiento con nosotros.

## RESUMEN

**Introducción:** La microbiota intestinal humana desempeña una amplia variedad de funciones sobre diferentes sistemas y procesos fisiológicos del huésped con implicaciones en su salud. Entre los factores que determinan la composición de la microbiota intestinal se encuentran la dieta, el estilo de vida y los factores ambientales. El estudio de dichos factores desde un contexto actual, histórico y geográfico ofrece nuevos conocimientos acerca de sus efectos sobre la microbiota intestinal y las enfermedades.

**Objetivo:** El objetivo principal consistió en la elaboración de una revisión bibliográfica acerca de los cambios que se producen en la microbiota intestinal humana y la salud en relación con los hábitos alimentarios en un contexto actual, histórico y geográfico.

**Material y métodos:** Se trata de una revisión bibliográfica realizada en bases de datos especializadas (PubMed, Web of Science y Scopus) desde febrero hasta junio de 2023. Para la búsqueda se utilizaron varias palabras clave, se establecieron unos criterios de inclusión y exclusión y se revisaron manualmente las bibliografías de los artículos incluidos. Una vez seleccionados los artículos que más se adecuaban al objetivo, se recopiló información sobre ellos en una hoja de cálculo estructurada para estudiar su calidad y resultados según los criterios establecidos. Tras este análisis, se realizó una síntesis narrativa con los hallazgos más relevantes.

**Resultados:** La dieta ha demostrado ser uno de los principales factores que determinan la composición, estructura y función de la microbiota intestinal humana. Los diferentes macro y micronutrientes y algunos patrones alimentarios actuales como la dieta vegetariana y vegana, cetogénica, sin gluten, baja en FODMAP, occidental y mediterránea modulan la microbiota intestinal y dan lugar a una gran variedad de efectos beneficiosos o nocivos tanto para la microbiota intestinal como para la salud del huésped.

La evolución histórica de la microbiota intestinal muestra su capacidad de adaptación al entorno y, en particular, a los hábitos alimentarios de cada época. El cambio de una dieta y un estilo de vida basados en la caza y recolección de alimentos a la dieta y el medio ambiente de las sociedades actuales industrializadas ha dado lugar a una pérdida de la diversidad y funcionalidad microbiana intestinal, así como de especies bacterianas beneficiosas. En consecuencia, ha aumentado la incidencia de enfermedades crónicas en las sociedades modernas.

La geografía y el origen étnico también influyen en la modulación de la microbiota intestinal y las enfermedades, sobre todo, a través de los hábitos alimentarios de cada zona y etnia geográficas. En el caso de occidente y otras regiones industrializadas, su patrón dietético y estilo de vida se han relacionado con efectos negativos sobre la microbiota intestinal y una mayor prevalencia de enfermedades. Ocurre prácticamente lo contrario en las dietas y los estilos de vida oriental, mediterráneo y africano tradicionales y no industrializados.

**Conclusiones:** El estudio de la microbiota intestinal puede aportar información importante para comprender los vínculos entre los nutrientes, los patrones alimentarios actuales, la microbiota y la salud humana. El enfoque histórico del tema muestra que la evolución de la dieta y el estilo de vida tienen consecuencias sobre la composición microbiana y el desarrollo de enfermedades relacionadas. La ubicación geográfica y el origen étnico determinan los hábitos dietéticos y los estilos de vida, de manera que también influyen en la microbiota intestinal y la salud.

**Palabras clave:** microbiota intestinal, microbioma, dieta, patrón alimentario, salud, enfermedades.

## ABSTRACT

**Introduction:** The human gut microbiota plays a wide variety of roles in different physiological systems and processes of the host, with implications for their health. Factors such as diet, lifestyle, and environmental influences determine the composition of the gut microbiota. Studying these factors from a current, historical, and geographical context provides new insights into their effects on the gut microbiota and diseases.

**Objective:** The main objective was to conduct a bibliographic review on the changes occurring in the human gut microbiota and health in relation to dietary habits within the current, historical, and geographical context.

**Material and Methods:** This bibliographic review was conducted using specialized databases (PubMed, Web of Science, and Scopus) from February to June 2023. Several keywords were employed for the search, along with established inclusion and exclusion criteria while the bibliographies of the included articles were manually reviewed. Articles that best aligned with the objective were selected, and information was compiled into a structured spreadsheet to assess their quality and results based on the established criteria. Following this analysis, a narrative synthesis was performed, incorporating the most relevant findings.

**Results:** Diet has demonstrated to be one of the key factors determining the composition, structure, and function of the human gut microbiota. Various macronutrients, micronutrients, and current dietary patterns such as vegetarian, vegan, ketogenic, gluten-free, low FODMAP, Western and Mediterranean diets modulate the gut microbiota, resulting in a wide range of beneficial or harmful effects on both, the gut microbiota and host health.

The historical evolution of the gut microbiota shows its adaptability to the environment, particularly to the dietary habits of each era. The transition from a hunter-gatherer diet and lifestyle to the diet and environment of modern industrialized societies has led to a loss of gut microbial diversity and functionality, including beneficial bacterial species. Consequently, the incidence of chronic diseases has increased in modern societies.

Geography and ethnic origin also influence the modulation of the gut microbiota and diseases, primarily through the dietary habits within different geographic regions and ethnicities. In Western and other industrialized regions, dietary patterns and lifestyles have been associated with negative effects on the gut microbiota and a higher prevalence of diseases. Conversely, traditional and non-industrialized Eastern, Mediterranean, and African diets and lifestyles exhibit the opposite effect.

**Conclusions:** The study of the gut microbiota can provide important insights into the links between nutrients, dietary patterns, microbiota, and human health. The historical perspective reveals that dietary and lifestyle changes have consequences for microbial composition and the development of related diseases. Geographic location and ethnic origin determine dietary habits and lifestyles, thereby also influencing the gut microbiota and health.

**Key words:** gut microbiota, microbiome, diet, dietary pattern, health, diseases.

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	6
1.1. Definición y funciones de la microbiota intestinal.....	6
1.2. Factores que influyen en la composición de la microbiota intestinal y en su relación con la salud o la enfermedad .....	6
1.3. Evolución de la composición de la microbiota a lo largo de la historia.....	7
1.4. Influencia geográfica en la composición de la microbiota.....	8
<b>2. JUSTIFICACIÓN</b> .....	8
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	8
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	9
<b>5. RESULTADOS</b> .....	10
5.1. Contexto actual.....	10
5.1.1. Microbiota intestinal, salud y enfermedades .....	10
5.1.2. Influencia general de la dieta sobre la microbiota intestinal y la salud.....	11
5.1.2.1. Efecto de los macronutrientes .....	11
5.1.2.2. Efecto de los micronutrientes .....	15
5.1.2.3. Influencia de los polifenoles .....	16
5.1.2.4. Efecto de los probióticos y prebióticos.....	17
5.1.2.5. Influencia de los aditivos alimentarios .....	19
5.1.3. Efecto de los patrones alimentarios sobre la microbiota intestinal y las enfermedades .....	20
5.2. Contexto histórico.....	25
5.2.1. Influencia de la evolución humana sobre los patrones alimentarios, la microbiota intestinal y las enfermedades relacionadas.....	25
5.3. Contexto geográfico.....	29
5.3.1. Patrones alimentarios, microbiota intestinal y enfermedades relacionadas .....	29
<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	34
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	34

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Definición y funciones de la microbiota intestinal

La microbiota intestinal humana es un complejo ecosistema que se encuentra a lo largo de todo el tubo digestivo, si bien se localiza en una mayor concentración en el intestino grueso, especialmente en el colon (1). Está formada por miles de microorganismos de diferentes tipos: bacterias, arqueas, eucariotas, virus, parásitos, hongos y protozoos (2) (3) (4). A diferencia de otros microorganismos, no son identificados por nuestro sistema inmunológico como patógenos, sino que coexisten simbióticamente con los enterocitos (2) (3).

Los microorganismos más abundantes de la microbiota intestinal son las bacterias (90%) (5), siendo los filos predominantes *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* y *Cyanobacteria*. De ellos, *Firmicutes* y *Bacteroidetes* constituyen, aproximadamente, el 90% de la población bacteriana total. La mayoría de las bacterias del filo *Firmicutes* pertenecen a los géneros *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Lactobacillus* y *Eubacteria/Eubacterium*, mientras que la mayoría de las *Bacteroidetes* pertenecen a los géneros *Bacteroides* y *Prevotella*. El filo *Actinobacteria* es el tercero en términos de abundancia y está representado, principalmente, por el género *Bifidobacterium*. El filo *Proteobacteria* presenta lipopolisacáridos en la membrana externa. Dentro de este filo encontramos dos ejemplos muy importantes debido a su influencia en la salud del huésped, que son *Escherichia* y *Helicobacter*. Existen otros filos en menor abundancia, pero igualmente importantes en la eubiosis de la microbiota intestinal, como es el caso de *Akkermansia muciniphilla*, la única especie de *Verrucomicrobia* (2) (5) (6) (7).

La microbiota intestinal desempeña una amplia variedad de funciones con importantes implicaciones sobre el sistema inmunitario, el sistema nervioso, el metabolismo y diferentes procesos fisiológicos del huésped humano. Como consecuencia de ello, un desequilibrio en las especies bacterianas podría dar lugar a un estado de enfermedad (4) (5) (7) (8) (9) (10).

Recientemente se ha establecido el papel central de la microbiota intestinal en las conexiones intestino-cerebro, dando lugar al eje intestino-cerebro y a la relación de la microbiota intestinal con diversas enfermedades neurológicas (5) (11) (12). Además, se ha comprobado la comunicación de la microbiota con otras estructuras del cuerpo como los huesos o el sistema cardiovascular. Estas conexiones muestran los efectos que ejercen la microbiota intestinal y sus productos metabólicos sobre la salud humana (13) (14).

Otra de las funciones de la microbiota intestinal es la función barrera, por la cual se encarga de mantener una composición bacteriana beneficiosa y comensal impidiendo la colonización de bacterias patógenas al inhibir su crecimiento, consumir los nutrientes disponibles, producir bacteriocinas y/o mantener la integridad del epitelio intestinal. Asimismo, las bacterias intestinales sintetizan diversos metabolitos con actividad local o sistémica. Los más estudiados son los ácidos grasos de cadena corta, las vitaminas y los ácidos biliares secundarios; los cuales, a su vez, interactúan con ella y modulan su composición (4) (5) (7) (9).

## 1.2. Factores que influyen en la composición de la microbiota intestinal y en su relación con la salud o la enfermedad

La composición y diversidad de la microbiota intestinal depende, en gran medida, de diferentes factores ambientales, fisiológicos, de la dieta y del estilo de vida de la persona, pudiendo variar significativamente de un individuo a otro (2) (3) (5) (9) (10) (15). Otro factor que influye en la composición de la microbiota intestinal es la edad (6) (16). Después de la infancia, la microbiota

intestinal permanece relativamente estable en la edad adulta, pero su composición sigue viniendo determinada por la dieta, el medio ambiente, la genética, el estilo de vida, la fisiología intestinal, los tratamientos con antibióticos o la ubicación geográfica (1) (7) (8) (17).

En los adultos mayores de 65 años la composición y función de la microbiota intestinal puede verse afectada por alteraciones en la digestión y la absorción de nutrientes y la debilidad de la actividad inmunológica. Esto podría producir cambios en la microbiota intestinal como la disminución de la diversidad bacteriana y provocar alteraciones inflamatorias y metabólicas, dando lugar a enfermedades inflamatorias intestinales, como el colon irritable o la colitis por *Clostridium difficile*; obesidad; neurodegeneración; enfermedades autoinmunes; enfermedades cardiovasculares; atrofia vulvovaginal; carcinoma colorrectal; deterioro físico y cognitivo; fragilidad; Diabetes Mellitus tipo 2; etc. (2) (3) (7) (11) (16). Algunas de las bacterias que se reducen son *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium*, *Akkermansia* y el número de bacterias inmunorreguladoras, como las productoras de ácidos grasos de cadena corta. Por otro lado, se han observado mayores niveles de bacterias proinflamatorias, como *Fusobacterium*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Enterobacteria*, así como un aumento del filo *Proteobacteria*, de *Roseburia* y de *Bacilli*, con diversidad en los patrones de abundancia de *Clostridium* (2) (3) (7) (11) (17).

En función de la composición de la microbiota intestinal, ésta puede establecer relaciones favorables con las células epiteliales e inmunitarias del huésped y dar lugar a un estado homeostático saludable, o bien puede actuar de forma negativa sobre la funcionalidad celular del individuo y dar lugar a procesos oxidativos e inflamatorios crónicos en condiciones de disbiosis intestinal y, por lo tanto, a la estabilización de enfermedades (5) (17). En concreto, cuando se produce una respuesta inflamatoria por parte de la microbiota (5) (9), ésta puede dar lugar a ciertas enfermedades que surgen como consecuencia de una inflamación crónica de bajo grado, como la diabetes mellitus tipo II (3), enfermedades cardiovasculares como la hipertensión (14), así como otras condiciones alérgicas, autoinmunes, digestivas y neurológicas (18).

### **1.3. Evolución de la composición de la microbiota a lo largo de la historia**

La microbiota intestinal humana ha sido estructurada por su interacción biológica con el huésped, y el ecosistema resultante es la consecuencia de miles de años de evolución (1) (8) (11) (19).

Debido a que ninguna especie viva hoy en día tiene una microbiota ancestral, la calidad de los datos para su estudio es baja y los conocimientos de muestras antiguas (fosilizadas, desecadas, momificadas o congeladas) son limitados, pero dan una idea de cómo han evolucionado los microbiomas a lo largo del tiempo. Los contenidos intestinales momificados aportan uno de los mejores conocimientos sobre la composición de la microbiota intestinal ancestral permitiendo, por ejemplo, estudiar el impacto de la dieta moderna en la microbiota del huésped. A pesar de ello, estas muestras a menudo no se conservan bien y no todas las analizadas incluyen microorganismos intestinales. También deben tenerse en cuenta las posibles alteraciones post mortem en las comunidades bacterianas en la interpretación de los resultados (6) (8) (19) (20).

Otro método para inferir las características de una microbiota ancestral consiste en estudiar muestras derivadas de poblaciones con un estilo de vida tradicional, como poblaciones de cazadores-recolectores modernos o poblaciones rurales no industrializadas. Aunque estas poblaciones son genéticamente tan modernas como las poblaciones industrializadas, se considera que albergan microbiotas similares a las ancestrales debido a la ausencia de industrialización (8) (19) (20).

Algunas de las características de la evolución humana que pueden haber influido sobre la composición de la microbiota intestinal y sobre la salud de las sociedades modernas son el desarrollo agrícola, la cría de animales, el cocinado de los alimentos como consecuencia del control del fuego, la industrialización, el estrés físico y fisiológico, los cambios evolutivos en la dieta y el estilo de vida, la urbanización, la escasa actividad física de las sociedades modernas, los progresos en la medicina, la exposición generalizada a antibióticos, una mayor higiene y saneamiento y las cesáreas (6) (8) (11) (19).

#### **1.4. Influencia geográfica en la composición de la microbiota**

La composición de la microbiota intestinal es única para cada individuo, pero está determinada por factores comunes que incluyen la dieta, la edad, el género, los medicamentos, el medio ambiente, el estilo de vida, la geografía y el origen étnico (9) (15) (21) (22) (23).

Se ha comprobado que la geografía afecta a la composición de la microbiota intestinal de manera que puede observarse una gran variación microbiana entre las poblaciones de diferentes regiones, así como entre los diferentes grupos étnicos dentro de la misma zona geográfica (9) (22) (24).

Algunos de los determinantes geográficos que influyen en la composición de la microbiota intestinal de poblaciones de distintas zonas son el estilo de vida, los factores genéticos, culturales, climatológicos, la topografía y los hábitos alimentarios de la región (17) (25). El clima influye sobre la vegetación y las prácticas agrícolas y da lugar a dietas específicas en cada región por lo que, de manera indirecta, produce cambios estructurales en la microbiota intestinal (26).

La composición microbiana intestinal difiere según los hábitos alimentarios de la población, los cuales están estrechamente relacionados con la ubicación geográfica. Esto sugiere la necesidad de investigar ambos factores para poder obtener resultados que ayuden en el estudio de la composición de la microbiota intestinal humana en función de la geografía (22).

## **2. JUSTIFICACIÓN**

Existe un creciente interés en comprender el impacto actual de la microbiota intestinal en la salud humana y, por ende, en su relación con las enfermedades. Además, en los últimos años se ha observado que los patrones alimentarios desempeñan un papel fundamental en la composición y diversidad de la microbiota intestinal. Sin embargo, a pesar de los avances en este campo, todavía hay aspectos clave en este tema que requieren una revisión exhaustiva y una síntesis de la literatura existente, como es el caso de los contextos histórico y geográfico.

## **3. OBJETIVOS**

El objetivo principal consiste en la elaboración de una revisión bibliográfica acerca de los cambios que se producen en la microbiota intestinal humana y la salud en relación con los hábitos alimentarios en un contexto actual, histórico y geográfico.

Específicamente, se abarcarán los siguientes objetivos:

- Describir los efectos de los nutrientes y componentes alimentarios actuales sobre la microbiota intestinal y la salud humanas.

- Determinar la influencia de los patrones alimentarios actuales sobre la microbiota intestinal humana y sus efectos sobre la salud.

- Relacionar el tipo de microbiota intestinal humana con los hábitos alimentarios y su impacto sobre la salud dependiendo del contexto histórico.

- Analizar la composición de la microbiota intestinal humana, los patrones alimentarios y la prevalencia de enfermedades según la situación geográfica.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **1. Estrategia de búsqueda**

La investigación para la presente revisión bibliográfica tuvo lugar desde febrero hasta junio de 2023 y se realizó en tres bases de datos electrónicas reconocidas: PubMed, Web of Science y Scopus. Para garantizar la exhaustividad de la búsqueda se han empleado varios términos en inglés referentes a los objetivos, estos son: "microbiota", "gut microbiota", "microbiome", "diet", "dietary patterns", "disease", "health", "evolution", "dysbiosis", "composition", "geography", "ethnicity". Se han combinado las palabras anteriores junto con los operadores booleanos AND y OR, con el objetivo de que se obtuviese la mayor cantidad de referencias adecuadas a los objetivos: ("microbiota" OR "gut microbiota" OR "microbiome") AND ("diet" OR "dietary patterns" OR "health" OR "disease" OR "evolution" OR "dysbiosis" OR "composition" OR "geography" OR "ethnicity"). Además, se completó la búsqueda electrónica con la revisión manual de las bibliografías de los artículos incluidos finalmente para identificar estudios adicionales de interés.

### **2. Criterios de selección**

La búsqueda se limitó a artículos escritos en inglés o español y publicados en los últimos cinco años (desde 2019 hasta 2023), con algunas excepciones de hasta 1 año de diferencia debido a la relevancia de la información aportada (es decir, desde 2018 hasta 2023). De todos los artículos encontrados se han seleccionado aquellos que mejor se adecuaban a los objetivos del trabajo y que cumplían los criterios de inclusión establecidos, de manera que, finalmente, se han incluido revisiones, estudios observacionales y un artículo de opinión basado en la evidencia científica, todos ellos relacionados con el tema de interés.

Estos artículos seleccionados fueron evaluados según los siguientes criterios de inclusión: (1) relevancia directa para abordar los objetivos de la investigación, (2) presentaban resultados relevantes, (3) disponibilidad del artículo completo y (4) han sido publicados en revistas de alto impacto. Se excluyeron aquellos artículos que no cumplían con estos criterios, así como aquellos que se consideraron poco rigurosos como editoriales, opiniones de expertos que carecían de evidencia científica y resúmenes de congresos. También se excluyeron los estudios realizados en animales y aquellas partes de los artículos seleccionados con hallazgos de la microbiota intestinal de animales.

### **3. Extracción de datos:**

Se diseñó una hoja de cálculo de Excel estructurada en la que se recopiló la información relevante de los artículos seleccionados para su posterior análisis y síntesis. Los datos extraídos fueron los siguientes: autor(es), año de publicación, título, revista o fuente, diseño del estudio, principales resultados, factor de impacto de la revista en la que se publicó y cuartil al que pertenece.

#### **4. Análisis y síntesis de la evidencia:**

Se llevó a cabo un análisis exhaustivo de los artículos seleccionados, considerando tanto su contenido como la calidad de las revistas en las que fueron publicados. Para contextualizar la relevancia y la influencia de los artículos se tuvieron en cuenta los factores de impacto y los cuartiles de las revistas. Seguidamente, se realizó una síntesis narrativa para resumir los principales hallazgos de los artículos incluidos en relación con el objetivo de la investigación, se compararon unos artículos con otros para identificar discrepancias, inconsistencias o convergencias en los resultados y se identificaron las lagunas de conocimiento existentes en el tema de esta revisión.

#### **5. Evaluación de la calidad:**

La búsqueda se limitó a artículos publicados en revistas científicas indexadas y se estableció un periodo de tiempo específico (5-6 años) para incluir los estudios actualizados. Se prestó especial atención a la calidad científica de los estudios, así como a la validez y relevancia de los resultados presentados. Se buscó asegurar una representación equilibrada de diferentes enfoques y perspectivas en el tema de investigación, incluyendo diferentes tipos de estudios.

Los indicadores bibliométricos utilizados para evaluar la calidad y relevancia de los artículos incluidos en la bibliografía fueron el factor de impacto y el cuartil de las revistas científicas. Para obtener la información actualizada sobre el factor de impacto de las revistas, se consultaron las bases de datos relevantes y se utilizó la categorización por cuartiles para clasificar las revistas en función de su impacto relativo en el campo de estudio. Estos indicadores brindaron un marco objetivo para considerar la influencia y el prestigio de las revistas científicas, ayudando a respaldar la rigurosidad del presente Trabajo Fin de Grado. Durante el proceso de selección de la bibliografía se evitó el sesgo de la inclusión de artículos basados únicamente en su factor de impacto, de manera que finalmente se incluyen artículos del primer y segundo cuartiles.

## **5. RESULTADOS**

### **5.1. Contexto actual**

#### **5.1.1. Microbiota intestinal, salud y enfermedades**

Hasta la fecha, no hay un consenso sobre la composición de una microbiota “normal” o “saludable” debido a su gran complejidad y variabilidad interindividual sobre la que influyen el estilo de vida, el sexo, la edad, los hábitos dietéticos y culturales, el ejercicio, el índice de masa corporal, los relojes circadianos, la ubicación geográfica, el origen étnico, etc. (3) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (15) (16) (27). Sin embargo, se ha encontrado una asociación entre la riqueza, la diversidad y la estabilidad de los microorganismos intestinales y la salud (7) (8) (9) (28). Cuanto más rica y diversa sea la microbiota, mejor será el estado de salud del huésped y mejor responderá a las amenazas externas. Asimismo, un equilibrio saludable entre el huésped y los microorganismos de la microbiota intestinal permite que las funciones metabólicas e inmunitarias se puedan llevar a cabo de manera óptima previniendo el desarrollo de enfermedades (7) (8) (9).

En los últimos años, muchos estudios han comprobado que existe una gran relación entre la disbiosis de la microbiota intestinal, definida como una alteración o desequilibrio del estado homeostático de la microbiota intestinal, y diferentes enfermedades no transmisibles,

inflamatorias, no inflamatorias e infecciosas (9) (16), así como con su patogenia, progresión y tratamiento (15). Esto es lo que ocurre en las enfermedades cardiovasculares (6) (8) (10) (27), la diabetes mellitus (5) (6) (7) (8) (10) (16) (27) (29), la prediabetes (29), la obesidad (5) (6) (7) (8) (10) (27) (29), el síndrome metabólico (8) (16), enfermedades autoinmunes (10) (16) e inflamatorias, algunos tipos de cáncer (como el colorrectal) (6) (7) (8) (10) (16) (27) (28), trastornos intestinales (como la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn o el síndrome del intestino irritable) (6) (7) (8) (10) (16) (27), hipertensión arterial (10) (14) (16), enfermedad renal crónica (10) (16) (28), alergias (8) y trastornos neurológicos (como la enfermedad de Parkinson (6) (7) (11) (12) (27), de Alzheimer (7) (8) (11) (12), la esclerosis múltiple (8) (12) o los trastornos del espectro autista (6) (7) (8) (27)).

Hasta la fecha, no está claro si las alteraciones en la composición de la microbiota intestinal humana son la causa o la consecuencia de las enfermedades (7) (18) (27) (30) (31). Algunas investigaciones recientes indican que ambas ideas son correctas, ya que la disbiosis intestinal puede deberse tanto a una situación fisiopatológica como a la adaptación de la microbiota intestinal a las condiciones desfavorables (5) (8).

Además, la resiliencia de la microbiota intestinal a la disbiosis depende de la capacidad de respuesta de los principales taxones para volver a su estado y función normales. Si bien esta resiliencia al cambio puede evitar la pérdida de taxones clave, también puede inhibir la mejora de una microbiota intestinal alterada (1).

### **5.1.2. Influencia general de la dieta sobre la microbiota intestinal y la salud**

La evidencia científica actual ha demostrado que la dieta es uno de los principales factores que determinan la composición, estructura y función de la microbiota intestinal humana tanto a corto como a largo plazo (3) (4) (5) (9) (10) (15) (17) (18) (27) (28) (32), lo cual puede tener efectos en la fisiología humana y sobre los procesos de enfermedad, siempre que la dieta se mantenga en el tiempo (3) (8) (10) (28).

Sin embargo, cabe destacar que los cambios producidos por la dieta en la composición de la microbiota intestinal humana son muy variables entre individuos, en ocasiones, con diferencias entre sexos, edades, orígenes étnicos y dependen de la composición microbiana de base que tenga cada persona (1) (15) (32). Una mayor diversidad microbiana intestinal de base se asocia con una mayor resiliencia a los cambios dietéticos. De esta manera, los hábitos alimentarios previos podrían influir potencialmente en la respuesta de la microbiota intestinal a las intervenciones dietéticas (15), ya que se ha observado que, cuando se interrumpe la dieta, los efectos moduladores de la misma desaparecen y la microbiota intestinal tiende a volver a su estado original (8).

También se ha comprobado que la composición de la dieta promueve el crecimiento de ciertos grupos o especies bacterianas sobre otras (3) (5) (15), así como cambios en el pH intestinal, en el contenido de ácidos biliares, en la permeabilidad intestinal y en los metabolitos bacterianos. Por lo tanto, la dieta influye directamente en la homeostasis o disbiosis de la microbiota intestinal, así como en sus procesos biológicos; pero también influye de forma indirecta a través de los metabolitos derivados de la fermentación microbiana de los nutrientes, en particular los ácidos grasos de cadena corta (27) (28).

#### **5.1.2.1. Efecto de los macronutrientes**

Los diferentes patrones alimentarios que siguen las personas difieren en la composición de nutrientes. Se ha observado que estas variaciones provocan cambios significativos en la

microbiota intestinal humana (15). Al estudiarse de forma aislada los componentes de los alimentos, se ha evidenciado que los macronutrientes (hidratos de carbono, grasas y proteínas) sirven como fuente de energía para los microorganismos que componen la microbiota intestinal y son capaces de influir en su composición en términos de riqueza y diversidad, así como en las funciones que desempeña (4) (7) (9) (15) (22) (33) (34).

Los macronutrientes, en particular, los hidratos de carbono, son los mejor descritos en el estudio de la influencia de la dieta sobre la microbiota intestinal, mientras que las proteínas y las grasas lo están menos (5) (15) (34). Esto puede deberse a que los hidratos de carbono complejos no digeribles son los principales componentes de los alimentos metabolizados y digeridos por la microbiota intestinal (10) (15) (28).

### **Hidratos de carbono**

Los hidratos de carbono son los compuestos orgánicos más abundantes en los cereales, las frutas, verduras, hortalizas, legumbres y los azúcares refinados y constituyen una importante fuente de energía para el huésped y la microbiota intestinal (22).

El efecto de los hidratos de carbono sobre la microbiota intestinal es complejo y depende de la cantidad y el tipo ingeridos (15) (22). En humanos se ha encontrado una mayor presencia del género *Prevotella* en el intestino de personas que siguen una dieta rica en hidratos de carbono (8) (15) (28) o una dieta basada en plantas, como la de los vegetarianos (4) (8).

Los hidratos de carbono complejos no digeribles, entre los que se encuentran el almidón resistente, los oligosacáridos y la fibra dietética, pueden modular positivamente una variedad de microorganismos intestinales que son beneficiosos para la salud. Éstos ejercen diferentes funciones como el mantenimiento de la integridad de la barrera epitelial intestinal y la prevención de la colonización e invasión por especies patógenas. La fibra dietética influye en la composición microbiana del intestino humano y es fermentada, principalmente, por los filos *Bacteroidetes* (especies de *Prevotella*), *Firmicutes* y *Actinobacteria*, lo que resulta en una mayor abundancia de éstos si la dieta es alta en fibra (4) (10) (14) (15). Dicha fermentación da lugar a ácidos grasos de cadena ramificada y de cadena corta, lactato, etanol, hidrógeno y dióxido de carbono (4) (10) (14).

Se ha comprobado que, a mayor ingesta de fibra dietética, mayores concentraciones de ácidos grasos de cadena corta (butirato, acetato y propionato) podrán observarse en adultos (15) (16) (35). Estos metabolitos se consideran importantes por su influencia en la homeostasis intestinal, el pH y la prevención del crecimiento de bacterias potencialmente patógenas (8) (16). También llevan a cabo diversas funciones beneficiosas para el organismo gracias a sus efectos antiinflamatorios, anticancerígenos e inmunomoduladores; contribuyen a la integridad de la barrera intestinal y son elementos clave del eje intestino-cerebro (8) (10) (15) (33) (35). De ellos, el butirato es uno de los ácidos grasos de cadena corta más abundantes e importantes para la salud intestinal, ya que constituye la principal fuente de energía de los colonocitos (10) (14) (15).

En cambio, cuando la ingesta de fibra dietética es baja, se altera la composición de la microbiota intestinal, y con ella la producción de ácidos grasos de cadena corta se reduce. En este caso, la microbiota intestinal utiliza sustratos menos favorables, como los aminoácidos y las mucinas del huésped, para obtener energía, y esto contribuye a la proliferación de bacterias que digieren la capa de moco intestinal, aumentando la permeabilidad intestinal. Ello supone la entrada de microorganismos y sus sustancias a la circulación sistémica y la activación de un estado inflamatorio crónico similar al que se observa en enfermedades cardiovasculares y en hipertensión arterial (4) (14).

En cuanto a los hidratos de carbono simples, como la fructosa o la sacarosa, la evidencia científica actual de estudios en humanos proviene, principalmente, de investigaciones sobre las dietas occidentales, enriquecidas con azúcares refinados, que dan lugar a una menor diversidad de bacterias y a una modulación negativa de la microbiota intestinal y del sistema inmunitario. Se ha observado un aumento de la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* y una disminución de productores de butirato como *Lachnobacterium*. Asimismo, los azúcares añadidos provocan un aumento de la permeabilidad intestinal y endotoxemia, lo que da lugar a inflamación y complicaciones sistémicas. Debido a los efectos negativos que tienen los azúcares refinados sobre la salud, la investigación en humanos sobre sus efectos aislados es muy escasa (5) (17).

### Grasas

Las grasas se encuentran, principalmente, en aceites, frutos secos, carnes, aves, pescados, productos lácteos, mantequilla, margarina y manteca de cerdo (22).

Se ha observado que una dieta rica en grasas da lugar a una mayor abundancia de *Bilophila*, *Alistipes*, *Bacteroides*, *Blautia* y varios géneros de *Gammaproteobacteria*, así como un aumento de los cometabolitos fecales p-cresol e indol. Una elevada ingesta de grasas en la dieta también se asocia con una disminución de *Bacteroides*, *Clostridium*, *Roseburia* y de especies de *Faecalibacterium* (15) (32). Todas estas alteraciones se asocian a trastornos cardiovasculares y metabólicos (15). También se ha observado una correlación entre una dieta rica en grasas, una reducción de *Bacteroidetes* y un aumento de *Firmicutes* y *Proteobacteria*, lo cual podría provocar disbiosis intestinal (4) (8).

Dicha disbiosis intestinal inducida por una dieta alta en grasa podría dar lugar a alteraciones en la barrera intestinal. En concreto, las bacterias reductoras de sulfato y las productoras de sulfuro, como *Bilophila wadsworthia*, son más abundantes en las microbiotas de personas que consumen una dieta alta en grasa. Este tipo de bacterias puede reducir los enlaces disulfuro del moco, que tienen un papel clave en la estabilidad de la capa de moco y en la reparación de la mucosa intestinal (27).

Varios estudios han demostrado que las modificaciones que produce una dieta alta en grasas sobre la microbiota intestinal humana dan lugar a una menor riqueza y diversidad bacterianas convirtiéndose en un factor de riesgo para enfermedades como la obesidad, la diabetes y el síndrome metabólico, las cuales están relacionadas con cambios significativos en la composición de la microbiota intestinal (10) (32).

Cabe destacar que no solo la cantidad de grasa influye en la composición de la microbiota intestinal, sino también el tipo de grasa (17) (27) (32) (33). Una revisión sistemática mostró que las dietas ricas en ácidos grasos monoinsaturados no tienen efecto sobre los índices de riqueza/diversidad, sobre la distribución de filos ni sobre la relación entre *Bacteroidetes* y *Firmicutes*. Sin embargo, se ha comprobado que las dietas ricas en ácidos grasos monoinsaturados (como la dieta mediterránea) podrían estar positivamente correlacionadas con los géneros *Prevotella*, *Parabacteroides* y *Turicibacter* y la familia *Enterobacteriaceae*, y negativamente, con el género *Bifidobacterium* (27) (33). Un aporte excesivo de estos ácidos grasos podría dar lugar a una disminución del número total de bacterias y alterar negativamente la microbiota intestinal (5).

En cuanto a los ácidos grasos poliinsaturados, se ha evidenciado que los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 pueden ejercer una acción positiva sobre la microbiota intestinal, restaurando una composición saludable y aumentando la producción de compuestos antiinflamatorios. La evidencia científica actual sugiere que, en personas sanas, el consumo de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 da lugar a una mayor abundancia de varias bacterias productoras de butirato, a lo cual se suman los efectos anticancerígenos y antiinflamatorios

propios de los ácidos grasos omega-3. Varios estudios han demostrado que también pueden restaurar la proporción de *Firmicutes/Bacteroidetes* y aumentar los taxones de *Lachnospiraceae*, ambos asociados con una mayor producción de butirato (5) (15) (27) (33). Asimismo, se ha observado que la suplementación aislada de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 promueve el aumento de bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Roseburia*, pero disminuye *Fecalibacterium*, que también se considera una bacteria beneficiosa para la salud intestinal por sus efectos antiinflamatorios (5) (17). Los ácidos grasos omega-3 también limitan el crecimiento de *Enterobacterias* productoras de LPS, lo cual tiene efectos positivos sobre las propiedades antiinflamatorias (5).

Por otro lado, la alta proporción de ácidos grasos poliinsaturados omega-6/omega-3, prevalente en la dieta actual de muchas sociedades, se ha asociado con enfermedades cardiovasculares y crónicas, así como con una mayor permeabilidad de la barrera intestinal y endotoxemia metabólica a través de un mecanismo impulsado por la microbiota intestinal. Se cree que restaurar esta proporción aumentando el aporte dietético de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y reduciendo los omega-6 podría mejorar la composición de la microbiota intestinal y, como resultado, reducir la endotoxemia metabólica (5) (15) (27) (33)

En cuanto a las grasas saturadas, personas con una dieta baja en ácidos grasos saturados mostraron un aumento en los taxones bacterianos vinculados a efectos beneficiosos para la salud (32). En cambio, una ingesta elevada de grasas saturadas se ha relacionado con una menor riqueza y diversidad de la microbiota (4) (15). Se ha comprobado que una dieta rica en grasas animales saturadas puede alterar la microbiota intestinal al aumentar los lipopolisacáridos, el N-óxido de Trimetilamina (TMAO) y disminuir los ácidos grasos de cadena corta (4). Además, en un estudio se observó que las personas con un elevado consumo de grasas saturadas presentaban una mayor concentración de *Anaerotruncus*, *Eisenbergiella*, *Lachnospiraceae*, *Campylobacter*, *Flavonifractor* y *Erysipelatoclostridium*, los cuales se relacionan con el aumento de peso y con el desarrollo de algunas enfermedades como la obesidad, el cáncer colorrectal, el lupus eritematoso, las alergias y ciertas enfermedades intestinales (32).

Por último, se ha demostrado que los ácidos grasos trans pueden causar disbiosis intestinal. Son grasas no saludables y como tales, se han relacionado con la disfunción intestinal por medio de la alteración de las células enteroendocrinas, la promoción de la permeabilidad intestinal y la inflamación. La endotoxemia que se produce podría estar directamente relacionada con una inflamación crónica de bajo grado, lo que daría lugar al desarrollo de enfermedades no transmisibles (5).

### **Proteínas**

Las proteínas dietéticas se encuentran en la carne, el pescado, en derivados de carne o pescado, en el huevo, en lácteos y en frutos secos y legumbres en cantidades más pequeñas (22).

Al igual que los hidratos de carbono y las grasas, el contenido de proteínas de la dieta influye en la composición de la microbiota intestinal humana. Los aminoácidos que fermentan en el colon distal lo hacen por los principales filos microbianos, es decir, por *Firmicutes*, *Bacteroidetes* y *Proteobacteria* (15).

Se ha observado que los efectos de las proteínas sobre la composición de la microbiota intestinal varían según el tipo de proteína. Una dieta rica en proteínas de origen animal (en especial, carnes rojas y productos lácteos) puede dar lugar a un aumento en la abundancia de bacterias anaerobias tolerantes a la bilis, como *Bacteroides*, *Alistipes* y *Bilophila*. Esto da lugar a una mayor producción de TMAO, un compuesto conocido por su potencial proaterogénico, que desempeña un papel en las enfermedades cardiovasculares. Por otro lado, las dietas ricas en proteínas de

origen animal disminuyen la abundancia de las especies *Roseburia*, *Lactobacillus*, *Eubacterium rectale* y *Ruminococcus bromii* (4) (15) (27) (33).

Otro estudio mostró que el alto consumo de proteínas de origen animal podría aumentar el riesgo de enfermedades inflamatorias intestinales, debido a la producción acumulada de sulfuro de hidrógeno por bacterias reductoras de sulfato, como *Desulfovibrio*, a partir de azufre inorgánico y de aminoácidos sulfurados (metionina, cisteína y taurina) procedentes de dichas proteínas de la dieta. Además, parece que la fermentación de proteínas de origen animal reduce la abundancia de *Bifidobacterium* y la producción de ácidos grasos de cadena corta, lo que se ha relacionado con un mayor riesgo de enfermedades inflamatorias intestinales, entre otras (27).

En cambio, se ha observado que el consumo de proteínas de origen vegetal aumenta significativamente los niveles de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, estimula la producción de ácidos grasos de cadena corta y disminuye los niveles de *Bacteroides fragilis* y *Clostridium perfringens* patógenos (15) (27) (33).

#### 5.1.2.2. Efecto de los micronutrientes

Los micronutrientes (vitaminas y minerales) también desempeñan un papel clave en la composición de la microbiota intestinal, con los efectos que ello implica para la salud (5) (10) (27). Las deficiencias de micronutrientes son bastante comunes en la actualidad y determinan la fisiopatología de algunas inmunodeficiencias y enfermedades inflamatorias, por ejemplo, las enfermedades no transmisibles como la obesidad, la Diabetes Mellitus tipo 2, las enfermedades cardiovasculares, el síndrome metabólico y la enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras. Por otro lado, las deficiencias de micronutrientes y, en ocasiones, también los excesos, pueden determinar el brote de un patógeno oportunista, así como la reducción de bacterias beneficiosas como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (5). Además, se ha comprobado que la microbiota regula tanto la síntesis como el metabolismo de varios micronutrientes (33).

#### Vitaminas

Diferentes estudios han sugerido que las interacciones entre la microbiota intestinal y la proporción de vitaminas presentes en la dieta son significativas para la función inmunológica del huésped. Se ha comprobado que los déficits de vitaminas alteran la función de barrera y la respuesta inmunitaria del tejido linfoide asociado al intestino (5).

La relación entre las vitaminas y la microbiota parece ser bidireccional. Diferentes vitaminas obtenidas de la dieta dan forma a la composición microbiana y son determinantes para el desarrollo de diferentes funciones bacterianas (34). Al mismo tiempo, la microbiota intestinal humana puede sintetizar numerosas vitaminas del grupo B como tiamina, riboflavina, niacina, biotina, ácido pantoténico, folato y vitamina B12, así como vitamina K (10) (15) (27) (33) (34). Las vitaminas del grupo B se sintetizan gracias a la acción conjunta de varias bacterias intestinales, por ejemplo, todas las bacterias de los filos *Bacteroidetes*, *Fusobacteria* y *Proteobacteria* poseen las vías necesarias para la síntesis de riboflavina y biotina. Además, parece que todas las *Fusobacterias* son productoras de vitamina B12 (27).

Varios estudios han demostrado que las vitaminas A y D tienen un papel importante en el adecuado funcionamiento del sistema inmunitario y en el mantenimiento de la homeostasis intestinal, modulando la microbiota y fortaleciendo la función de barrera (5) (27) (34). Se ha observado que el déficit de estas dos vitaminas da lugar al aumento de *Proteobacteria* y a una gran reducción de *Bacteroidetes* (5).

Por otro lado, la riboflavina (B2) presenta características antioxidantes, antienvjecimiento, antiinflamatorias y anticancerígenas. Algunos estudios muestran las ventajas de su suplementación en enfermedades como la de Crohn, dando lugar a una disminución de *Enterobacteriaceae* y, en consecuencia, a una mejora del estado de disbiosis intestinal (5).

Otra vitamina que tiene la capacidad de regular la inmunidad intestinal es el ácido pantoténico (B5), de manera que su ingesta adecuada fortalece las funciones de barrera intestinal. La evidencia científica actual sugiere que es un coadyuvante de las defensas del huésped y que la mayoría de las especies de *Bifidobacterium* y algunas especies de *Lactobacillus* la necesitan como combustible. También se ha comprobado que el déficit de folato provoca una mayor inflamación intestinal (5).

### **Minerales**

Por su parte, los minerales, al igual que las vitaminas, están implicados en diferentes procesos fisiológicos bacterianos que afectan a la microbiota intestinal humana (33) (34). Por ejemplo, el déficit de zinc es un factor de riesgo de mortalidad en casos de diarrea infantil en países en desarrollo y da lugar a un aumento de las poblaciones bacterianas patógenas (34). Los estudios en adultos son limitados y se necesita seguir investigando la interacción entre la microbiota intestinal y el zinc para obtener resultados concluyentes. Lo mismo ocurre con el selenio. A pesar de que algunos estudios han demostrado que la presencia de selenio en la dieta aumenta la diversidad microbiana, se necesitan más estudios para poder afirmarlo (5).

Un elevado consumo de sal (NaCl) se ha relacionado con enfermedades cardiovasculares e hipertensión en las dietas occidentales. En cuanto al efecto del elevado consumo de sal sobre la microbiota intestinal, investigaciones recientes sugieren que está relacionado con niveles reducidos de *Lactobacillus* y aumentados de bacterias proinflamatorias, lo que podría estar relacionado con la producción alterada de ácidos grasos de cadena corta (5) (34). Otras poblaciones afectadas negativamente son *Oscillibacter*, *Pseudoflavonifractor*, *Clostridium XIVa*, *Johnsonella* y *Rothia*, mientras que aumentan otras especies como *Parasutterella*, el género *Erwinia*, *Christensenellaceae*, *Corynebacteriaceae*, *Lachnospiraceae* y *Ruminococcus*. Estos cambios en la microbiota intestinal podrían explicar los efectos desfavorables en el organismo de un alto consumo de sal (5).

Por otro lado, el hierro ayuda a que en el intestino crezcan bacterias comensales, pero también bacterias patógenas, probablemente aumentando la inflamación. Además, en condiciones de inflamación, como ocurre en las enfermedades inflamatorias intestinales, el metabolismo del hierro se interrumpe, lo que favorece el crecimiento de patógenos y provoca anemia en el huésped. Los efectos secundarios de no absorber el exceso de hierro en la luz intestinal tendrán consecuencias en las interacciones entre el huésped y los microbios sanos. Sin embargo, la familia *Bifidobacteriaceae* tiene la capacidad de unirse al hierro en el intestino grueso y, de esta manera, reducir el daño causado por los radicales libres producidos en el metabolismo de este mineral. Por ello, las deficiencias de minerales pueden verse beneficiadas no solo con su suplementación, sino también con la de probióticos (5).

#### **5.1.2.3. Influencia de los polifenoles**

Diferentes investigaciones han demostrado que los compuestos fenólicos, un grupo de compuestos bioactivos presentes en alimentos de origen vegetal, pueden conducir a un aumento de microorganismos beneficiosos e inhibir el crecimiento de especies patógenas (1) (2) (16) (27) (33). La evidencia actual también sugiere que los polifenoles están asociados con una

variedad de actividades de promoción de la salud y con un menor riesgo de enfermedades crónicas (1).

Los polifenoles ejercen un efecto doble sobre la composición de la microbiota intestinal, ya que pueden inhibir el crecimiento de algunos taxones específicos y, al mismo tiempo, pueden mejorar el crecimiento de otros que les ayuden a metabolizarse en sustratos biodisponibles para el huésped. Estas interacciones recíprocas entre la microbiota intestinal y los compuestos fenólicos tienen un importante impacto sobre la biodisponibilidad y las propiedades de los compuestos fenólicos aportados por la dieta (anticancerígenas, antiinflamatorias y antioxidantes) al modular su transformación en metabolitos más pequeños (1) (3) (27). Además, los compuestos fenólicos pueden desempeñar una actividad prebiótica y, por ello, es importante profundizar en el estudio de sus efectos estimulantes o inhibitorios sobre las bacterias beneficiosas o patógenas de la microbiota (27).

Se ha comprobado que las proantocianidinas podrían ejercer acciones beneficiosas locales sobre las células epiteliales del colon, lo que resultaría en efectos protectores contra enfermedades mediadas por la inflamación, como el cáncer colorrectal. Por otro lado, se cree que las antocianinas estimulan el crecimiento de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Enterococcus*, lo cual sugiere que pueden seleccionar positivamente a las bacterias beneficiosas de la comunidad microbiana intestinal (4) (27) (33). También se ha observado que la suplementación con quercetina altera la composición de la microbiota intestinal en diferentes niveles taxonómicos, como la proporción relativa de *Firmicutes/Bacteroidetes* y la inhibición del crecimiento de especies bacterianas asociadas con la obesidad inducida por la dieta, como *Erysipelotrichaceae*, *Bacillus* y *Eubacterium cylindroides* (27) (33).

En cuanto al efecto antiinflamatorio de los polifenoles, otro estudio realizado en humanos encontró una reducción en la endotoxina LPS y una mayor producción de ácidos grasos de cadena corta tras el consumo de mango rico en polifenoles (4). Además, se ha comprobado que los polifenoles pueden desintoxicar los metabolitos intestinales y reprimir el crecimiento de bacterias patógenas, como *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* y *Bacteroides* (2).

#### **5.1.2.4. Efecto de los probióticos y prebióticos**

Los prebióticos se definen como el sustrato que es utilizado selectivamente por los microorganismos intestinales del huésped que proporciona beneficios para su salud a través de la modulación de su microbiota intestinal (1) (8) (16) (33) (36). Es decir, los prebióticos son nutrientes resistentes a la secreción de ácido gástrico y enzimas digestivas que, una vez en el intestino, son metabolizados por la microbiota intestinal y estimulan el crecimiento y/o la actividad de bacterias beneficiosas (1) (2) (8) (31). El metabolismo de estos componentes alimentarios por parte de la microbiota intestinal produce ácidos grasos de cadena corta que reducen la respuesta proinflamatoria de las células del epitelio intestinal e inhiben el crecimiento de organismos patógenos, contribuyendo al mantenimiento de la homeostasis intestinal (1) (2) (31) (36).

Los prebióticos se encuentran de forma natural en alimentos de origen vegetal (frutas, verduras, legumbres, cereales, frutos secos) o de producción sintética a través de la conversión enzimática de azúcares. Suelen ser estructuras de hidratos de carbono o fibras dietéticas solubles metabolizadas selectivamente por la microbiota intestinal humana (1) (16). Algunos de los prebióticos más habituales son la inulina, la oligofructosa, la lactulosa, los fructooligosacáridos, los galactooligosacáridos, la dextrina y el almidón resistente (1) (5) (8) (16) (31) (36). Además de estos compuestos, cualquier componente alimentario que no haya sido absorbido, llegue al

intestino grueso y provoque un efecto selectivo sobre el crecimiento microbiano dando lugar a beneficios para la salud del huésped también se considera prebiótico (1).

La evidencia científica actual indica que los prebióticos, además de tener efectos positivos en la composición de la microbiota intestinal, también dan lugar a beneficios para la salud en diferentes partes del cuerpo a través de los metabolitos beneficiosos que producen al ser utilizados por la microbiota intestinal (1) (2) (31). Existe una creciente evidencia científica acerca de su potencial antiinflamatorio y algunos estudios recientes han demostrado que la suplementación con inulina reduce el LPS y el TNF- $\alpha$  en la Diabetes Mellitus tipo 2 y reduce el riesgo de padecer síndrome metabólico (5).

El consumo de prebióticos se ha asociado con el crecimiento de las especies *Bifidobacterium* y de *Lactobacillus* (1) (8) (16) (31) (33) (36) y con la reducción de *Coprococcus*, *Dorea*, *Ruminococcus*, *Phascolarctobacterium*, *Enterobacter*, *Turicibacter*, *Salmonella*, *Dehalobacterium*, *Synergistes* y *Holdemania* (8) (31) (36). Además, se ha observado que dan lugar a un aumento en el intestino de *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroidetes*, *Akkermansia muciniphila*, *Allobactum*, *Oscillospira*, entre otros (8).

Se ha indicado que las personas cuya dieta habitual es alta en fibra presentan una mayor respuesta a los prebióticos en comparación con las personas con una baja ingesta de fibra dietética, cuyas probabilidades de beneficiarse de las propiedades de los prebióticos son menores (36). En cambio, algunos estudios han afirmado que la suplementación con prebióticos puede dar lugar a la disminución de ciertas bacterias productoras de butirato, como *Phascolarctobacterium* o *Ruminococcus* (5), u otras bacterias beneficiosas como *Akkermansia muciniphila* (9), así como al aumento de bacterias comensales como *Escherichia coli* CCFM 8331, contribuyendo a su colonización intestinal, lo cual puede suponer un riesgo para la salud humana. Esto indica que las intervenciones nutricionales sobre el microbioma intestinal deben encontrar un equilibrio de prebióticos para alcanzar los efectos beneficiosos deseados individualmente (1).

Por otro lado, los probióticos se definen como los microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, dan lugar a beneficios en la salud del huésped (1) (2) (8) (16) (28). Al igual que los prebióticos, resisten a la digestión y absorción y llegan al colon, donde crecen y se hacen metabólicamente activos, en parte, gracias a los prebióticos (1) (28).

Los probióticos ingeridos por la dieta tienen la capacidad de colonizar y proliferar dentro del tracto gastrointestinal de manera que influyen sobre la composición de la microbiota intestinal, producen metabolitos beneficiosos y favorecen el mantenimiento de la homeostasis intestinal (1) (5) (16) (28). Además, tienen un efecto antimicrobiano, secretan una serie de sustancias antibacterianas que ayudan a reducir el recuento de patógenos, su metabolismo y la producción de toxinas por medio de la reducción del pH y la producción de ácidos grasos de cadena corta (2). Algunos ejemplos de alimentos probióticos son el yogur, las leches fermentadas (16) o vegetales fermentados como el chucrut, el tempeh o el kimchi.

En general, los microorganismos probióticos más utilizados son los géneros bacterianos *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Streptococcus*, así como levaduras del género *Saccharomyces*, solos o en combinación (2) (5) (8) (16) (17). Parece que son potentes inductores de la respuesta inmunitaria y que activan una amplia variedad de células inmunitarias específicas en función de la cepa, la dosis, la forma y frecuencia de administración, la duración del tratamiento, así como del estado de salud de la persona y de la función fisiológica que desempeña la cepa en el huésped (5) (8). La mayoría de las cepas de probióticos colonizan el intestino de forma transitoria y desaparecen en las heces unos días después de cesar la ingesta de manera que sus efectos sobre la microbiota intestinal dependen de su ingesta continua (17).

A pesar de que actualmente la evidencia científica sobre los probióticos es limitada, los resultados de algunos estudios han indicado la existencia de beneficios de los probióticos sobre la salud humana y las enfermedades. Parece que los probióticos ayudan en la prevención o el tratamiento de diferentes enfermedades como la enterocolitis necrotizante, la diarrea asociada a infecciones y antibióticos, la colitis, la gastroenteritis aguda, la obesidad, la diabetes, la enfermedad inflamatoria intestinal (1) (8) (10), la enfermedad cardiovascular, el cáncer e incluso favorecen que el envejecimiento sea saludable (2) (5). Asimismo, según algunos estudios, las bacterias probióticas *Bifidobacterium* y *Lactobacilli* mejoran el estado de salud de personas con trastornos psiquiátricos como la ansiedad, la depresión, el trastorno del espectro autista, el trastorno obsesivo-compulsivo y las capacidades de memoria (2).

La administración de prebióticos y probióticos ha sido ampliamente utilizada en las últimas décadas para manipular la microbiota intestinal, sin embargo, muchos de sus efectos parece que son transitorios y sería necesario su consumo continuado para obtener los resultados positivos para la salud a los que dan lugar (1) (8) (16). Actualmente, su eficacia a largo plazo y sus efectos secundarios (distensión abdominal, flatulencia y molestias gastrointestinales generalizadas) aún están siendo investigados (8) (16).

#### 5.1.2.5. Influencia de los aditivos alimentarios

También se ha demostrado que varios aditivos dietéticos, como los emulsionantes y los edulcorantes artificiales no calóricos, inducen cambios en la composición de la microbiota intestinal humana que alteran la homeostasis intestinal y tienen consecuencias negativas sobre la salud humana (5) (9) (15) (29) (33) (34).

Estudios observacionales han hallado una baja presencia de bacterias intestinales en los consumidores de edulcorantes como aspartamo y acesulfame K en comparación con los no consumidores (17). También se ha evidenciado que los edulcorantes artificiales no calóricos pueden alterar la microbiota intestinal induciendo una menor tolerancia a la glucosa, un aumento de *Bacteroides*, *Enterobacteria* y *Actinobacteria* y la disminución de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* (5) (15) (17) (27) (33) (34). En el caso de las bacterias *Clostridiales*, se han observado tanto su aumento como su disminución ante la ingesta de edulcorantes artificiales no calóricos (27). El consumo de edulcorantes artificiales no calóricos, incluso en bajas dosis, se ha relacionado con una mayor permeabilidad intestinal, inflamación y cambios en la composición de la microbiota intestinal, promoviendo la reducción de bacterias beneficiosas (*Bifidobacterium* y *Lactobacillus*) y aumentando el número de patógenas (*Enterobacteria*) (5). La demanda de estos aditivos está aumentando y es probable que las personas que padecen enfermedades metabólicas elijan dichos productos antes que el azúcar refinado (29).

Por su parte, los emulsionantes dietéticos, según estudios in vitro, parece que podrían aumentar la traslocación bacteriana a través del epitelio, promoviendo la inflamación sistémica y alterando la composición y localización bacterianas de la microbiota (27) (33). Además, investigaciones recientes indican que los emulsionantes pueden dar lugar a un aumento de los factores de virulencia y, por lo tanto, a un mayor potencial proinflamatorio de la microbiota. Dicha inflamación de bajo grado puede promover, entre otras, la carcinogénesis de colon (29). También se ha observado que la ingesta de emulsionantes altera la diversidad microbiana intestinal al reducir la abundancia de *Bacteroides* y aumentar la abundancia de *Verrumicrobia* (*Akkermansia muciniphila*), *Proteobacteria* y las unidades taxonómicas operativas mucolíticas, incluida *Ruminococcus gnavus*. Estas alteraciones de la microbiota provocan disbiosis e inflamación intestinal crónica en sujetos, lo que puede favorecer la aparición de la colitis y el síndrome metabólico (27).

En general, tanto los efectos de los edulcorantes artificiales no calóricos como los de los emulsionantes sobre la microbiota intestinal y el sistema inmunitario son confusos y no deben generalizarse debido a que hay diferentes tipos con una gran diversidad estructural y funcional (5) (29) (34).

### **5.1.3. Efecto de los patrones alimentarios sobre la microbiota intestinal y las enfermedades**

Dado que se ha visto que existe una clara interacción entre la composición de la dieta, la microbiota intestinal, el sistema inmunológico y la salud humana, un cambio en los hábitos alimentarios podría alterar el mutualismo entre el huésped humano y las bacterias de la microbiota intestinal, influir en la composición de la misma, afectar a las funciones de la barrera intestinal, a la función inmunitaria y metabólica, así como influir en las enfermedades relacionadas con ella. Debido a que la dieta es un factor modificable, una adecuada intervención nutricional puede ser el mejor enfoque terapéutico para desarrollar una microbiota intestinal sana y un sistema inmunitario fuerte como tratamiento adyuvante de enfermedades, para prevenirlas o simplemente para garantizar una mejor calidad de vida en poblaciones sanas (1) (5) (15) (27) (28) (33).

La combinación específica de cantidades de macro y micronutrientes que llegan a través de la dieta al ecosistema intestinal es diferente en cada patrón alimentario, lo cual puede influir fuertemente en la composición de la microbiota intestinal y tener consecuencias sobre la salud (5) (17) (27) (33). Por ejemplo, la occidentalización de la dieta puede reducir la diversidad microbiana intestinal en términos de filo y género, lo que da lugar a la disbiosis y, como consecuencia, al aumento del riesgo de aparición de ciertas enfermedades crónicas. En las dietas de eliminación, como las dietas sin gluten o bajas en FODMAP, si bien pueden mejorar los síntomas de los pacientes con enfermedades como la celiaca o el síndrome del intestino irritable, los efectos a largo plazo sobre la microbiota intestinal requieren estudiarse en profundidad, habiéndose observado pérdidas de bacterias beneficiosas difíciles de revertir, así como el aumento de bacterias típicamente asociadas a una mala salud. Hasta la fecha, la dieta mediterránea es una de las mejores opciones para obtener una microbiota diversificada y estable que asegure la adecuada actividad de las funciones inmunitarias del huésped y, por lo tanto, se asocia a diversos beneficios para la salud (1) (13) (27) (33). A continuación, se incluyen los resultados encontrados acerca de la influencia de algunas dietas actuales e innovadoras sobre la microbiota intestinal y la salud.

#### **Dieta vegetariana y vegana**

Mientras que los vegetarianos no consumen ningún tipo de carne, pescado ni mariscos, los veganos, además de la carne, el pescado y los mariscos, también excluyen de su dieta productos de origen animal como huevos, lácteos y miel. En general, las dietas vegetarianas y veganas son ricas en fibra y proteína vegetal con diversidad en la cantidad y calidad de las grasas. Todo ello es determinante para la composición de la microbiota intestinal (17) (27) (33).

Las investigaciones muestran que las dietas vegetarianas y veganas dan lugar a una microbiota diferente a la de las omnívoras, con solo una diferencia marginal entre las veganas y vegetarianas. Una dieta basada en plantas equilibrada parece ser beneficiosa para la salud humana al promover el desarrollo de un sistema microbiano intestinal diferente. Las dietas basadas en plantas constituyen una gran fuente de hidratos de carbono accesibles para la microbiota de manera que ésta estará especializada en su fermentación (34).

En general, los vegetarianos y veganos presentan una riqueza microbiana intestinal significativamente mayor en comparación con los omnívoros, con proporciones más altas de *Prevotella* (asociada positivamente con la ingesta de fibra y con un menor riesgo de cáncer de colon), *Bacteroides*, *Klebsiella pneumoniae*, *Clostridium clostridioforme* y *Faecalibacterium prausnitzii* (relacionada con la degradación de la fibra y efectos antiinflamatorios), y proporciones más bajas de *Clostridium cluster XIVa* (su abundancia está asociada con la ingesta dietética de grasa y con una mayor secreción de ácidos biliares secundarios) y *Bilophila wadsworthia* que los omnívoros (27) (33) (37).

Otro estudio ha demostrado que tanto los vegetarianos como los veganos presentan recuentos menores de especies de *Bifidobacterium* y *Bacteroides*. Sin embargo, no se ha detectado diferencia entre veganos y omnívoros en la cuantificación de los niveles fecales de ácidos grasos de cadena corta ni en la producción de metano a través de la respiración. Estos resultados sugieren que las dietas veganas y vegetarianas podrían disminuir la diversidad de la microbiota intestinal, pero no suponen una reducción de los niveles de ácidos grasos de cadena corta y metano. Además, deben tenerse en cuenta los efectos de los polifenoles sobre la modulación de la microbiota intestinal, ya que están muy presentes en los alimentos vegetales y, por lo tanto, en las dietas basadas en plantas. Se ha observado que los polifenoles aumentan la abundancia de bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, que tienen efectos antipatogénicos, antiinflamatorios y aportan protección vascular (27) (33) (37).

La evidencia científica actual afirma que son necesarios más estudios para aclarar la relación entre las dietas vegetarianas y veganas, la microbiota intestinal y los resultados de salud, ya que la complejidad del ecosistema microbiano, las diferencias entre individuos (genética, edad, género, IMC, etc.) y otros factores dificultan el poder aislar los efectos de una dieta basada en plantas en comparación con una dieta omnívora (34) (37). A pesar de ello, varios estudios que comparan los hábitos alimentarios han demostrado que las personas que siguen una dieta omnívora tienen una mayor diversidad de especies bacterianas que los vegetarianos o veganos, probablemente debido a la mayor variedad de productos en la dieta y a la inclusión de todos los grupos de alimentos en ella (22). Actualmente, se considera que las dietas basadas en plantas producen cambios en las especies microbianas porque la producción de ácidos grasos de cadena corta suele estar aumentada en los vegetarianos (34). Además, las dietas vegetarianas y veganas dan lugar a una menor presencia de bacterias que codifican las enzimas necesarias para la síntesis de N-óxido de trimetilamina (TMAO), un compuesto que está asociado con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (15).

### **Dieta sin gluten**

En la actualidad, la dieta sin gluten es el único tratamiento de la enfermedad celiaca. Algunos científicos han estudiado los efectos sobre la microbiota intestinal de una dieta sin gluten administrada a sujetos sanos durante un mes, encontrando una disminución de *Bifidobacterium*, *Clostridium lituseburense* y *Faecalibacterium prausnitzii* y un aumento de *Enterobacteriaceae* y *Escherichia coli* (bacterias asociadas comúnmente con una mala salud) (1) (27) (33). Otros han mostrado que las variaciones más fuertes en la microbiota intestinal ocurren en la familia *Veillonellaceae*, disminuyendo significativamente su abundancia en los intestinos de personas que siguen una dieta sin gluten (27) (33).

Aunque la mayoría de los estudios que evalúan los cambios en la microbiota tras la adopción de una dieta sin gluten tienen limitaciones importantes, entre las que se incluyen el pequeño tamaño de las muestras y el uso de técnicas de bajo rendimiento, se ha observado una

disminución de bacterias beneficiosas, como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, lo que conlleva una menor producción de ácidos grasos de cadena corta y, como consecuencia, una disminución de sus efectos metabólicos e inmunitarios beneficiosos para el huésped. Además, en varios estudios se demostró que una dieta sin gluten daba lugar al aumento de especies perjudiciales como *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Salmonella*, *Shigella* y *Klebsiella*, lo cual podría influir en los perfiles microbianos y afectar a la homeostasis de la mucosa intestinal de sujetos sanos a largo plazo (27) (33).

### **Dieta cetogénica**

La dieta cetogénica es una dieta alta en grasas, normocalórica y muy baja en hidratos de carbono, por lo que da lugar a un estado de cetosis. Se usa, principalmente, en personas con epilepsia refractaria al tratamiento farmacológico o con el síndrome de deficiencia de GLUT1 y, en ocasiones, en personas con sobrepeso, obesidad, diabetes mellitus tipo 2 o enfermedades neurodegenerativas (como el trastorno del espectro autista, Alzheimer), entre otras (27) (33) (34) (38).

Algunos estudios llevados a cabo en humanos en los que se examinaron las dietas cetogénicas, sugieren consecuencias negativas sobre la ecología microbiana y la salud intestinal. Sin embargo, estos estudios se realizaron en cohortes pequeñas que presentaban determinadas características metabólicas, lo que impide la generalización de los resultados obtenidos (34).

Varios estudios observaron que la dieta cetogénica, al implicar una menor ingesta de hidratos de carbono y, por ende, de fibra, da lugar a la disminución de bacterias beneficiosas en la microbiota intestinal, lo cual afecta a la diversidad bacteriana. Principalmente, se reducen *Bifidobacterium*, *Eubacterium rectale*, *Firmicutes*, *Lactobacillus*, *Desulfovibrio*, *Lachnobacterium*, *Turicibacter*, *Roseburia* y *Faecalibacterium prausnitzii*, algunas de ellas responsables de la fermentación de hidratos de carbono no digeribles y productoras de butirato (4) (38). El butirato, junto con los demás ácidos grasos de cadena corta, actúa como enlace de la microbiota intestinal con el sistema inmunitario del huésped a través de diferentes vías de señalización. Se han detectado niveles reducidos de butirato fecal en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa y cáncer colorrectal (4) .

Por otro lado, un estudio que comparó la composición de la microbiota fecal de pacientes antes y a los 3 meses de tratamiento con dieta cetogénica, demostró un enriquecimiento en *Desulfovibrio*, implicado en la exacerbación de la inflamación intestinal (27) (33).

Además, se han observado niveles elevados de *Bacteroides* (4) (8) (28), Bacteroidetes (38), *Alistipes*, *Biophila*, *Lactobacillus* (4) (38), *Akkermansia* (4) (27) (33) (38) y *Escherichia coli* en personas que siguen una dieta cetogénica. Esto indica un posible efecto perjudicial de las dietas altas en grasa sobre la barrera mucosa intestinal con una reducción de las concentraciones y de la diversidad bacteriana (27) (33) (38). Sin embargo, los efectos a largo plazo de la dieta cetogénica sobre la composición de la microbiota intestinal y, en consecuencia, sobre la homeostasis de la capa mucosa y sobre las funciones inmunitarias aún no se conocen (27) (33). Son necesarios más estudios para examinar los efectos a largo plazo sobre la microbiota intestinal de las dietas cetogénicas, cuya popularidad está en aumento (34).

### **Dieta baja en FODMAP**

Los FODMAP (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables) son un grupo de hidratos de carbono y polioles altamente fermentables, pero poco absorbibles. La mayor parte de los FODMAP ingeridos llegan intactos al íleon distal y al colon, de manera que están

disponibles para ser utilizados por la microbiota intestinal. En los últimos años, se ha utilizado la dieta baja en FODMAP especialmente para el tratamiento de enfermedades como el síndrome del intestino irritable y la enfermedad inflamatoria intestinal (27) (31) (33).

Hasta la fecha, hay pocos datos del efecto de la dieta baja en FODMAP sobre la microbiota intestinal, pero parece que reduce la abundancia de grupos específicos de bacterias intestinales como *Akkermansia muciniphila* y de bacterias pertenecientes al grupo *Clostridium XIVa*, que incluye a los productores de butirato (*Roseburia intestinalis* y *Eubacterium rectale*), que son importantes para la salud de la microbiota asociada a las mucosas. En cambio, parece que la dieta baja en FODMAP da lugar a mayores proporciones de las especies bacterianas *Bacteroidaceae*, *Erysipelotrichaceae* y *Clostridiales*, responsables del metabolismo sacarolítico (15), y aumenta la abundancia relativa de *Ruminococcus torques* mucolítico, lo que puede llevar a una degradación excesiva de la mucosidad y a la invasión bacteriana (31).

Un estudio mostró que los pacientes con síndrome del intestino irritable tratados con una dieta baja en FODMAP tenían concentraciones similares de ácidos grasos de cadena corta y una reducción de la abundancia bacteriana del 47% en comparación con una dieta habitual. Una dieta baja en FODMAP también podría reducir los prebióticos, dando lugar a una disminución de bacterias beneficiosas de la microbiota intestinal. Para contrarrestar estos desequilibrios y restablecer los niveles de *Bifidobacterium*, la integración de una dieta baja en FODMAP con probióticos podría ser una buena solución (27) (33).

También se ha investigado el efecto de una dieta baja en FODMAP en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y se ha observado una disminución significativa en la abundancia de bifidobacterias, en particular, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentia* y *Faecalibacterium prausnitzii*. Dicha reducción puede dar lugar a efectos negativos debidos a las propiedades inmunoregulatoras de estas bacterias (31).

Sin embargo, se necesitan estudios más amplios para confirmar los efectos a largo plazo de las dietas bajas en FODMAP sobre la composición de la microbiota intestinal y sobre los beneficios potenciales de la suplementación con probióticos (27) (33).

### **Dieta occidental**

La dieta occidental, típica de los países occidentales, se caracteriza por un alto consumo de grasas saturadas, proteínas animales, azúcares refinados y sal. Varios estudios han demostrado los efectos nocivos de la dieta occidental sobre la microbiota intestinal, dando lugar a una alteración estructural y funcional de la misma, a una menor diversidad microbiana, a efectos negativos sobre la mucosa intestinal y a un estado de disbiosis. Se ha demostrado que este patrón alimentario estimula el crecimiento de bacterias patógenas en detrimento de las beneficiosas, con un efecto directo sobre el sistema inmunológico pudiendo dar lugar a una inflamación sistémica. Esto podría favorecer mecanismos de inmunotolerancia, alterar aquellos que mantienen el equilibrio energético, contribuir a la obesidad y a enfermedades metabólicas, así como afectar a la producción de butirato e inducir respuestas inflamatorias que dañan la permeabilidad de la barrera intestinal y promueven síntomas intestinales como flatulencia o hinchazón (5) (17) (28) (29) (33).

El elevado consumo de proteína animal aumenta los niveles de microorganismos tolerantes a la bilis, como *Alistipes*, *Bilophila* y *Bacteroides* y disminuye la abundancia de *Firmicutes* como *Roseburia*, *Eubacterium rectale* y *Ruminococcus bromii*, que metabolizan los polisacáridos vegetales (33). Además, en general, la dieta occidental da lugar a una disminución en la proporción de *Firmicutes/Bacteroides* (28).

Por otro lado, la microbiota intestinal de personas que siguen este patrón alimentario también se caracteriza por una mayor presencia de *Anaerotruncus*, *Eisenbergiella*, *Lachnospiraceae*, *Campylobacter*, *Erysipelactoclostridium* y *Flavonifractor*. Estas bacterias podrían estar relacionadas con algunas enfermedades crónicas (32).

La dieta occidental suele presentar una baja ingesta de fibra, lo que disminuye la disponibilidad de sustratos de fermentación para las bacterias, altera la composición de la microbiota intestinal y podría influir en el desarrollo de enfermedades inflamatorias, metabólicas y relacionadas con la obesidad. Esto puede deberse al aumento de bacterias productoras de endotoxinas, que dan lugar a la endotoxemia metabólica (1) (17) (32). En cambio, se ha comprobado que una dieta baja en grasas y rica en fibra tiene la capacidad de alterar la composición microbiana intestinal de forma positiva al aumentar las bacterias beneficiosas *Prevotella* y *Bacteroides* y disminuir *Firmicutes* (4).

Además, este patrón alimentario, generalmente, aumenta los niveles de ácidos grasos omega-6, en parte, debido a su elevado contenido de aceites refinados y alimentos ultraprocesados. Esto altera la relación omega-6/omega-3 y, en consecuencia, aumenta la endotoxemia metabólica y se promueve el desarrollo de *Enterobacteriaceae* y *Clostridium*, lo que da lugar a un entorno proinflamatorio (5).

### **Dieta mediterránea**

La dieta mediterránea, común en las poblaciones que viven en torno al mar mediterráneo, se ha relacionado con una gran cantidad de beneficios para la salud, como la reducción del riesgo de mortalidad y la prevención de muchas enfermedades como las cardiovasculares, la diabetes, el síndrome metabólico, el cáncer, el deterioro cognitivo y la depresión. Esta dieta, que se centra en el consumo de frutas, verduras, cereales integrales, aceite de oliva, frutos secos y legumbres, junto con un consumo moderado de pescado, carnes blancas y lácteos, aporta altas cantidades de fibra dietética, hidratos de bajo índice glucémico, proteínas de origen vegetal más que animal, ácidos grasos mono y poliinsaturados, vitaminas, minerales, polifenoles y otros antioxidantes (3) (5) (17) (27) (28) (33) (34). Diferentes estudios afirman que el hincapié debe hacerse en el mayor consumo de alimentos de origen vegetal más que en un menor consumo de productos de origen animal (27).

En personas sanas, una dieta variada y equilibrada, como es el caso de la mediterránea, puede asegurar una buena composición de la microbiota intestinal, con una gran diversidad de especies bacterianas que vivan en un ambiente adecuado y estén en equilibrio (1) (5) (28). La dieta mediterránea es rica en fibra, la cual es beneficiosa para mantener la diversidad de la microbiota intestinal (10). Además, es rica en ácidos grasos omega-3, polifenoles y micronutrientes, que parecen aportar beneficios para la salud a través de la modulación de la microbiota intestinal (5) (33).

Se ha observado una correlación positiva entre una mayor adherencia a la dieta mediterránea, el aumento de bacterias totales y una mayor riqueza y diversidad de la microbiota intestinal, lo cual tiene un impacto positivo sobre la salud humana. En personas con una gran adherencia a la dieta mediterránea se han encontrado mayores niveles de *Bacteroides*, *Bacteroidetes*, *Bifidobacterias*, *Candida albicans*, *Lactobacillus*, de ciertos grupos beneficiosos de *Clostridium*, *Faecalibacterium*, *Oscillospira* y de ácidos grasos de cadena corta totales (los cuales se relacionan con un mayor consumo de alimentos de origen vegetal), así como la disminución de los niveles de *Escherichia coli*, *Ruminococcus* y *Coprococcus*. Asimismo, una mayor adherencia a la dieta mediterránea se relaciona con una menor proporción de *Firmicutes/Bacteroidetes* (4) (5) (27) (28) (33) (34), así como con la disminución de *Proteobacteria* y *Bacillaceae phyla* (5).

Además, *Prevotella* y *Firmicutes*, que degradan la fibra, se relacionan con un mayor consumo de nutrientes de origen vegetal y, por lo tanto, con un mayor seguimiento de la dieta mediterránea, con mayores niveles de ácidos grasos de cadena corta y con efectos beneficiosos sobre la microbiota intestinal (4) (8) (27) (33). Por otro lado, el alto contenido en polifenoles de este patrón alimentario se ha relacionado con la presencia de clusters específicos de *Clostridium (XIVa)* y *Faecalibacterium*, capaces de sintetizar butirato y dotados de una acción antiinflamatoria, como *Akkermansia* (28).

Al comparar la composición de la microbiota intestinal en función de la adherencia a la dieta mediterránea u occidental se descubrió que el microbioma de las personas que consumían alimentos incluidos en la dieta mediterránea era significativamente más diverso, presentaba una mayor producción de ácidos grasos de cadena corta y una reducción de citocinas inflamatorias en comparación con el de los sujetos que consumían alimentos de la dieta occidental (4).

## **5.2. Contexto histórico**

### **5.2.1. Influencia de la evolución humana sobre los patrones alimentarios, la microbiota intestinal y las enfermedades relacionadas**

A pesar de las dificultades en el estudio de la microbiota antigua debido al escaso número de muestras biológicas ancestrales disponibles, algunos estudios sugieren que los cambios que han ocurrido en la microbiota intestinal a lo largo de la evolución humana son pronunciados y preocupantes (8).

Los estudios que han examinado la evolución de la microbiota intestinal desde las poblaciones cazadoras-recolectoras hasta las industrializadas han comprobado que los cambios en los hábitos y el estilo de vida influyen en la composición de la microbiota intestinal, de manera que en las poblaciones industrializadas se está observando una pérdida de la diversidad y funcionalidad microbianas intestinales en comparación con las poblaciones tradicionales (6) (8) (19) (39) (40).

Dentro de los cambios en los hábitos que han tenido lugar desde el origen de la humanidad, la dieta parece ser uno de los principales impulsores de las variaciones en la composición de la microbiota intestinal (6) (8) (11) (18) (34) (40). Se ha observado que las modificaciones en la dieta a lo largo de la historia no solo han generado cambios en la composición y diversidad microbiana, sino que también han condicionado la evolución de las especies dentro de la comunidad microbiana (18) (19). La remodelación que ha sufrido la microbiota se denomina “industrialización” u “occidentalización” (6) (8) (19).

La dieta ha cambiado sustancialmente desde la época de los primeros homínidos hasta el presente y, por lo tanto, la forma en la que ahora los seres humanos obtienen las calorías es diferente. Durante millones de años, los humanos obtenían los alimentos exclusivamente de la caza y la recolección, por ello, la dieta de los primeros homínidos era rica en fibra al basarse en el consumo de vegetales crudos recolectados de la naturaleza y en un bajo aporte de proteínas de origen animal. Este tipo de dieta se relaciona con el crecimiento de bacterias intestinales beneficiosas (6) (8) (11) (19) (40).

Tras miles de años de evolución, la dieta moderna de las sociedades industrializadas se caracteriza por un mayor consumo de calorías, de alimentos procesados y refinados, una mayor disponibilidad de proteínas animales, grasas, azúcares, sal, y por la inclusión en los alimentos de productos químicos no alimentarios como conservantes, pesticidas, aditivos y emulsionantes, que pueden tener un profundo impacto en las interacciones huésped-microbiota. Al mismo

tiempo, las dietas modernas han disminuido uniformemente la cantidad de hidratos de carbono accesibles para la microbiota, como la fibra (8) (11) (19) (40).

Este cambio de consumir alimentos obtenidos, principalmente, de la caza y la recolección a consumir alimentos semiprocesados y ultraprocesados ha tenido un impacto significativo en las especies microbianas comensales que habitan en la microbiota intestinal humana y, por lo tanto, en la fisiología digestiva, inmune y neural. Estas alteraciones en la fisiología humana se correlacionan con una mayor prevalencia de enfermedades crónicas. La falta de experiencia evolutiva que tiene la fisiología humana con estos alimentos modernos es una posible explicación de su impacto negativo en la salud humana. También debe tenerse en cuenta que la composición de macronutrientes de los alimentos ha cambiado profundamente incluso en aquellos consumidos tanto por las sociedades antiguas como por las actuales (11).

En general, se ha observado una tendencia a perder diversidad microbiana, así como parte de la funcionalidad de los microorganismos intestinales en las personas que siguen dietas modernas occidentales (6) (8) (20) (39). La mayoría de las poblaciones tradicionales de cazadores-recolectores presentaba una mayor diversidad microbiana y un conjunto similar de taxones. La abundancia de *Prevotella*, *Treponema* y *Eubacterium* y la escasez de *Bacteroides* en la microbiota de estas poblaciones puede ser una de las características comunes de la microbiota ancestral (6) (8) (18) (19) (20). La abundancia del enterotipo *Prevotella* se asocia estrechamente con los hidratos de carbono complejos (como la fibra) y los azúcares simples, nutrientes habituales en las dietas de las poblaciones de cazadores-recolectores. Por el contrario, el enterotipo *Bacteroides* se ha asociado con una variedad de aminoácidos de proteínas animales y grasas saturadas y, por lo tanto, con las dietas occidentales (8) (20).

En el microbioma entérico de las personas que siguen dietas occidentales se ha observado un aumento en la abundancia de *Firmicutes*, *Bacteroides* y de la familia *Enterobacteriaceae* (6) (8). En cambio, algunos taxones que son raros o están ausentes en las poblaciones industrializadas son las familias *Prevotella*, *Spirochaeta* y *Succinivibrionia*, de las que se sabe poco sobre su papel en la microbiota y en la salud humana (18) (19) (39). Los taxones bacterianos intestinales de *Actinobacteria*, *Lactobacillus*, *Desulfovibrio*, *Treponema* y *Oxalobacter* también están desapareciendo con la industrialización, lo cual tiene diferentes efectos sobre la salud humana (6) (8) (15) (39). Por ejemplo, *Oxalobacter formigenes* utiliza el oxalato no digerido y su pérdida puede estar dificultando la protección contra la formación de cálculos renales, que están compuestos por oxalato de calcio (39). Además, la pérdida de la diversidad abre nichos para los invasores oportunistas que, a menudo, no tienen las mismas limitaciones debidas a la coevolución (39).

La evidencia científica afirma que la disminución de algunos taxones en la microbiota intestinal industrializada se debe, en parte, al menor consumo de hidratos de carbono disponibles para la microbiota intestinal, como la fibra, así como al procesamiento de los alimentos, a un mayor aporte de grasas y proteínas animales y a otros cambios en el estilo de vida de las sociedades industrializadas (18) (19) (20). Además, cabe destacar que los taxones de baja abundancia se transfieren de manera menos eficiente a la descendencia. Es probable que señales moleculares proporcionadas por taxones microbianos que no están presentes en la microbiota industrializada, pero sí que lo estaban en la microbiota ancestral, hayan dado forma a aspectos del genoma a lo largo de la evolución. La pérdida de estas señales microbianas podría dar lugar a una mala regulación del metabolismo, de funciones importantes como la inmunitaria o del sistema nervioso central (19).

Una dieta con alto contenido en hidratos de carbono complejos era común en las poblaciones humanas de cazadores-recolectores. En cambio, las dietas occidentales se caracterizan por un bajo aporte de hidratos de carbono complejos y se han asociado con una menor diversidad y riqueza microbianas y con marcadores de salud negativos en humanos. Otra consecuencia de un bajo aporte de hidratos de carbono disponibles para la microbiota intestinal es una reducción en la producción de ácidos grasos de cadena corta, que son los principales productos finales de su fermentación bacteriana y poseen amplios efectos fisiológicos. Los ácidos grasos de cadena corta envían señales a través del sistema nervioso central y de varios receptores acoplados a proteínas G para modular diferentes procesos fisiológicos como la homeostasis energética, el metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos y la supresión de señales (19) (34) (40).

La reducción del aporte dietético de los hidratos de carbono accesibles para la microbiota intestinal se debe a que el consumo de los alimentos que más los contienen (cereales integrales, legumbres, hortalizas, verduras, frutos secos, etc.) se ha ido reduciendo a lo largo de la evolución humana. Además, la escasez de hidratos de carbono complejos en la dieta industrializada se ha compensado con un mayor aporte de proteínas, hidratos de carbono simples y grasas, lo que ha alterado la composición y el rendimiento funcional de la microbiota; sin olvidar que el uso de aditivos como emulsionantes y edulcorantes no nutritivos está muy extendido en los alimentos industrializados. Se ha demostrado que ambos alteran la composición de la microbiota y promueven la inflamación intestinal y que los emulsionantes promueven la adiposidad, mientras que los edulcorantes no nutritivos alteran la actividad metabólica de la microbiota hacia una que se parece a la de los diabéticos tipo 2 (19) (34) (40).

Por otro lado, la microbiota de las poblaciones tradicionales alberga una mayor cantidad de enzimas que degradan hidratos de carbono que la microbiota industrializada. Estas enzimas digieren polisacáridos vegetales complejos, muy presentes en la alimentación tradicional. En cambio, la microbiota de las poblaciones industrializadas está enriquecida con enzimas y especies bacterianas como *Akkermansia muciniphila*, que degradan la mucosidad del huésped, la cual sirve como fuente de alimento de los microbios intestinales cuando la ingesta de fibra dietética es limitada, tal y como ocurre en la dieta industrializada (19) (34) (40). Dicho aumento de la capacidad para degradar la mucosidad del huésped puede dar lugar a respuestas debidas a una mala adaptación por parte del huésped, como la inflamación (19).

Hay cierta evidencia de que los rasgos microbianos típicamente asociados con poblaciones no industrializadas y que se supone que estaban presentes en la microbiota ancestral promueven la salud. Asimismo, se ha argumentado que la relativamente baja diversidad numérica de taxones y funciones observada en muchas microbiotas industrializadas refleja un desequilibrio asociado a la enfermedad. A pesar de ello, la causalidad entre una menor diversidad microbiana y diferentes estados de enfermedad sigue sin estar clara y también falta evidencia de si una alta diversidad es beneficiosa o desestabilizadora (20).

Aparte de las consecuencias del menor consumo de hidratos de carbono complejos en las dietas modernas, un menor aporte de ácidos grasos omega-3 en la dieta occidental moderna tiene efectos sobre la salud digestiva, inmunológica y cerebral que no deben subestimarse. Estudios sobre los registros fósiles han afirmado que la introducción de los mariscos y, por lo tanto, de ácidos grasos omega-3 en la dieta de los homínidos probablemente contribuyó en la evolución de los sistemas nervioso e inmunológico humanos. Los mariscos fueron un alimento básico de la dieta humana y la reciente disminución de los ácidos grasos omega-3 debido al consumo de la dieta occidental priva al cerebro y a las células inmunitarias de los nutrientes que son esenciales para su funcionamiento óptimo (11). De la misma manera, la microbiota intestinal

humana tampoco se vería beneficiada de los efectos positivos de los ácidos grasos omega-3 sobre la composición bacteriana ni de su producción de compuestos antiinflamatorios (27).

Por otro lado, en los intestinos de las sociedades modernas que siguen dietas occidentales están disminuyendo algunas especies bacterianas antiinflamatorias, lo cual supone un problema para la salud de las personas. Algunas de las especies son *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia*, *Eubacterium hallii*, *Clostridium clusters XIVa y IV* y *Ruminococcus*. Asimismo, la capacidad de la microbiota intestinal de producir metabolitos beneficiosos como ácidos grasos de cadena corta, vitaminas K y B12 también está viéndose reducida (6) (8).

De esta manera, las alteraciones de la microbiota observadas en las poblaciones industrializadas pueden contribuir de forma importante a la mala regulación del sistema inmunitario humano. Se han asociado con una mayor tendencia a desarrollar inflamación y, a su vez, con una mayor incidencia de obesidad, diabetes, alergias, enfermedad cardiovascular y trastornos metabólicos, intestinales y neurológicos (6) (8) (18) (20) (39). La disbiosis en estas enfermedades puede estar involucrada en la alteración de ciertos grupos microbianos específicos, sin embargo, en la mayoría de los casos, la pérdida general de diversidad microbiana intestinal es un factor importante que define la disbiosis (8).

En las sociedades modernas, cocinar se ha convertido en una preocupación secundaria en muchos casos y, en consecuencia, el consumo de productos precocinados y listos para comer ha aumentado exponencialmente. Estos productos se caracterizan por ser altos en grasas, azúcar y sales añadidas y por tener aditivos alimentarios como conservantes y colorantes. Además, para prepararlos se utilizan ingredientes baratos y poco saludables. Estos alimentos procesados están sustituyendo a los productos naturales consumidos por nuestros antepasados con las consecuencias que ello conlleva para la microbiota intestinal y la salud (8).

Es probable que el reciente cambio hacia el consumo de alimentos y agua mayormente estériles también haya influido en la composición de la microbiota intestinal humana. Durante la mayor parte de su evolución, los humanos consumieron de forma habitual alimentos y agua que contenían microbios. Algunos de ellos les causaron enfermedades, pero otros eran bacterias benignas. Sin embargo, gracias a que las sociedades industrializadas eliminaron los microbios del agua potable, enfermedades transmitidas por el agua, como el cólera, han disminuido (40).

Por último, la dieta de los humanos históricamente dependía de la disponibilidad estacional de los alimentos o de las diferentes fuentes de alimentos que encontraban en los procesos migratorios que llevaban a cabo (1) (18) (19). Por lo tanto, para ellos, albergar una comunidad de microorganismos capaz de adaptarse rápidamente a los cambios ambientales, probablemente, era beneficioso. Sin embargo, esta plasticidad también podría ser perjudicial en un entorno donde la tasa de cambios en los factores ambientales supere la capacidad de adaptación del huésped debido a la incompatibilidad con la biología humana (19) (20).

Un ejemplo de ello es la aparición de la dieta occidental, que ha supuesto un desafío para la microbiota intestinal, probablemente debido a la falta de tiempo para poder adaptarse a los nuevos patrones alimentarios, provocando respuestas patógenas del sistema inmunitario, así como un impacto negativo en la fisiología digestiva humana (11). De esta manera, una dieta altamente procesada (dieta occidental) podría actuar como un desajuste evolutivo, que podría influir en la evolución de la microbiota intestinal (18) (20).

Aunque todavía existe cierta variación estacional en la dieta de las comunidades agrícolas y, aparentemente, se refleja en alguna variación estacional de la microbiota, la variación estacional en las poblaciones modernas industriales se reduce en comparación con la de los cazadores-

recolectores. Esto se ha observado en los taxones que son raros o están ausentes en las microbiotas industrializadas. Se espera que la variación estacional de la microbiota intestinal se pierda en la microbiota moderna debido a la homogeneidad de la dieta industrializada como resultado de la disponibilidad durante todo el año de diferentes tipos de productos frescos. Este hecho, entre otros, demostraría la existencia de la evolución de la microbiota intestinal humana (8) (18) (19).

### **5.3. Contexto geográfico**

#### **5.3.1. Patrones alimentarios, microbiota intestinal y enfermedades relacionadas**

Se ha comprobado que la composición de la microbiota intestinal difiere según la localización geográfica, la cultura, el estilo de vida y el medio ambiente de cada área geográfica (8) (22) (25) (41). Aunque la microbiota intestinal parece ser similar en las personas que viven en la misma zona y que están en contacto entre sí, dentro del mismo país, las diferencias geográficas, socioeconómicas y en los estilos de vida entre comunidades pueden condicionar la composición de la microbiota intestinal humana (22) (42).

Las diferencias geográficas en la diversidad de la microbiota intestinal se deben, en gran parte, a la variabilidad de la dieta de cada área geográfica, lo cual evidencia la fuerte influencia que tiene la geografía en la composición de las poblaciones microbianas intestinales (2) (7) (8) (17) (22) (25) (41). Los diferentes patrones alimentarios de cada parte del mundo vienen determinados por la composición específica de nutrientes, por los horarios de las comidas, los hábitos alimentarios, el nivel de desarrollo de los países, así como por sus prácticas agrícolas y culturales, entre otros (17) (22). Sin embargo, entre los habitantes de una misma zona geográfica y, a veces, dentro de un mismo país, los hábitos alimentarios también pueden variar entre quienes viven en zonas urbanas o rurales y entre poblaciones que tienen prácticas socioculturales diferentes (22).

La dieta occidental es típica de poblaciones americanas y europeas, mientras que la dieta oriental es seguida, principalmente, en los países asiáticos. Algunas de las diferencias entre estos dos patrones alimentarios vienen definidas por los tipos de alimentos consumidos, por cómo se preparan las comidas, por las bebidas características, por los utensilios de cocina usados y por las tradiciones gastronómicas (7) (22) (43).

En general, la dieta occidental industrializada suele ser baja en fibra y rica en hidratos de carbono refinados, proteínas animales y grasas poco saludables. También se caracteriza por un elevado consumo de alimentos refinados y procesados, sal, alcohol, lácteos ricos en grasa, carnes rojas y bebidas azucaradas y por un bajo consumo de frutas, verduras y hortalizas, cereales integrales, legumbres, pescado y lácteos bajos en grasa. Las comidas de la dieta oriental suelen consistir en arroz o fideos, sopa y varios platos con verduras y carne o pescado, caracterizándose por su alto contenido en hidratos de carbono, fibra, vitaminas, minerales y antioxidantes y por ser bajas en grasas. Por otro lado, la dieta africana es bastante similar a la de los países orientales, es rica en sorgo, mijo o arroz mezclados con vegetales locales y legumbres y suele ser baja en grasa y proteínas animales. Sin embargo, suele incluir más cereales y menos fruta al día que la dieta oriental (7) (22) (44).

En cuanto a los países del Mediterráneo, varios siguen una dieta rica en verduras, frutas, cereales y frutos secos y, por lo tanto, alta en fibra. Este patrón dietético, conocido como dieta mediterránea, también se caracteriza por el consumo de pescados o mariscos, carnes blancas, huevos, aves y lácteos (7) (22). Tal y como se indicó anteriormente, el seguimiento de una dieta

mediterránea se relaciona con una mayor diversidad y riqueza de la microbiota intestinal, lo cual tiene beneficios para la salud.

La microbiota intestinal de las personas que viven en países no occidentales, en particular en países africanos, es más diversa que en otras áreas. En concreto, se ha observado que la microbiota intestinal de personas africanas está dominada por *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*), *Bacteroidetes* (*Bacteroides*, *Prevotella*), *Firmicutes* (*Clostridium histolyticum*, *Eubacterium*, *Oscillibacter*, *Butyrivibrio*, *Sporobacter*), *Proteobacteria* (*Succinivibrio*, *Shigella* y *Escherichia*) y *Spirochaetes* (*Treponema*), y únicamente empobrecida en *Actinobacteria* (*Bifidobacterium catenulatum*), *Firmicutes* (*Clostridium difficile*) y *Verrucomicrobia* (*Akkermansia muciniphila*) (22).

Por otro lado, la microbiota intestinal de las personas que viven en países occidentales como Europa y América, así como poblaciones africanas con un estilo de vida occidental, está enriquecida en *Bacteroidetes* (*Bacteroides*), *Firmicutes* (*Blautia*, *Dorea*, *Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Oscillospira*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile* y *Staphylococcus aureus*), *Actinobacterias* (*Bifidobacterium Teenagetis* y *Bifidobacterium catenulatum*) y *Verrucomicrobia* (*Akkermansia muciniphila*) (2) (7) (22) (25) (41). En general, el patrón dietético occidental, junto a un estilo de vida urbano, se ha relacionado con una menor abundancia de bacterias beneficiosas, con una menor diversidad intestinal, con la pérdida de taxones bacterianos involucrados en el procesamiento de fibra y con un estado inflamatorio de bajo grado, el cual está relacionado con enfermedades metabólicas como diabetes mellitus tipo 2 y obesidad y con enfermedades cardiovasculares como la hipertensión (17) (43) (44).

La composición de la microbiota intestinal de personas asiáticas parece tener una diversidad intermedia, con algunas especies bacterianas dominantes como *Bacteroidetes* (*Bacteroides*), *Firmicutes* (*Prevotella*), también encontradas en algunas personas africanas; *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*, por el elevado aporte de fibra) y *Firmicutes* (*Butyrivibrio*, *Clostridium perfringens* y *Staphylococcus aureus*), pero con un bajo número de *Clostridium*, presentes en gran proporción en los países occidentales (22) (44).

Cabe destacar que la dieta oriental tradicional es conocida por sus beneficios para la salud. Se ha demostrado que ayuda a prevenir las enfermedades metabólicas crónicas, aumenta la esperanza de vida y reduce el riesgo de sufrir varias enfermedades asociadas con el envejecimiento. Además, numerosos estudios han comprobado que esta dieta aumenta el número de bacterias intestinales beneficiosas y la diversidad de la microbiota intestinal y, por lo tanto, tiene efectos positivos sobre la misma. Sin embargo, todavía no se conocen los mecanismos por los que esta dieta promueve cambios saludables en la microbiota intestinal (3) (43) (44).

Por otro lado, los patrones alimentarios occidentales modernos han influido en los hábitos alimentarios tradicionales asiáticos. Se ha encontrado una tendencia hacia un mayor consumo de calorías, hidratos de carbono refinados, grasas y carnes rojas y hacia un menor consumo de fibra. Estos cambios en la dieta afectan a la microbiota intestinal de los asiáticos, pudiendo dar lugar a una disfunción de sus comunidades microbianas intestinales. Los cambios en el estilo de vida de los asiáticos junto con su crecimiento socioeconómico de las últimas décadas han dado lugar a una mayor tasa de enfermedades metabólicas en Asia, siendo el cambio en los hábitos alimentarios tradicionales de los asiáticos a los modernos determinante en la disbiosis de la microbiota intestinal y en el empeoramiento de su salud (44).

Uno de los hallazgos más relevantes en el estudio de la influencia de la geografía sobre la microbiota intestinal humana es que las cohortes estadounidenses, europeas y asiáticas industrializadas y de aquellas poblaciones africanas que presentan un estilo de vida más occidental tienen una menor diversidad bacteriana y muestran la pérdida de taxones bacterianos involucrados en el procesamiento de la fibra (7) (17) (22). En cambio, las poblaciones

de cazadores-recolectores, las mediterráneas tradicionales o asiáticas tradicionales, al presentar una dieta rica en fibra, se ven beneficiados en gran medida a la hora de prevenir las enfermedades no transmisibles (19) (44), ya que se han comprobado los efectos positivos de los ácidos grasos de cadena corta y de las dietas ricas en hidratos de carbono accesibles para la microbiota intestinal. Lo mismo ocurrirá con las dietas consumidas por personas que viven en áreas que se caracterizan por una buena salud y gran longevidad, como Cerdeña, Italia; Okinawa, Japón; Nicoya, Costa Rica; Icaria, Grecia y Loma Linda, California, Estados Unidos, ya que también son ricas en fibra dietética. Estudios realizados en humanos, evidencian una relación dosis-respuesta entre la cantidad de fibra consumida y la disminución del riesgo de mortalidad (19).

Varias investigaciones han encontrado un perfil bacteriano diferente en los pueblos africanos que siguen un estilo de vida más occidental en comparación con las poblaciones africanas de cazadores-recolectores, los cuales consumen grandes cantidades de fibra dietética. Esto, probablemente, determine el enriquecimiento de taxones bacterianos fibrolíticos en las poblaciones africanas de cazadores-recolectores, como *Prevotella* o *Treponema*, además de *Clostridiaceae* no clasificadas y cianobacterias. Por otro lado, la mayor abundancia de *Fecalibacterium* en las poblaciones africanas occidentalizadas puede deberse a una mayor disponibilidad de azúcares simples en la dieta. A pesar de estas diferencias, los microbios intestinales de ambas poblaciones africanas se asemejaban más entre sí que a los de los occidentales (7) (17) (22).

El estudio de la microbiota intestinal de los cazadores-recolectores de Hadza en Tanzania mostró un perfil enriquecido en *Prevotella*, *Eubacterium*, *Oscillibacter*, *Butyricoccus*, *Treponema*, *Sporobacter*, *Succinivibrio* y *Bacteroidetes* al ser comparado con una población urbana italiana (7) (17) (22). El predominio de *Prevotella*, *Treponema* y *Bacteroidetes* no clasificados en la población Hadza ayuda en la digestión de alimentos fibrosos de origen vegetal que forman parte de la dieta tradicional africana (2) (17). Por el contrario, los microbiomas de italianos urbanos tenían una funcionalidad resistoma, parecida a los genes de resistencia a antibióticos que se encuentran en su entorno. En general, la dieta y el estilo de vida de forrajeo del grupo de cazadores-recolectores de Hadza parece determinar una mayor riqueza y diversidad microbiana intestinal (2) (15).

El estudio de la microbiota intestinal de los cazadores-recolectores Hadza también evidenció que estaba empobrecida en *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, *Bacteroides*, *Blautia*, *Dorea*, *Roseburia* y *Fecalibacterium*. Algunos autores piensan que la ausencia de bifidobacterias en esta población podría deberse a la falta de productos lácteos en la dieta, tal y como lo respaldan algunos estudios realizados en coreanos, veganos y otras poblaciones con un bajo consumo de lácteos (7) (17) (22) (23). El hecho de que las bifidobacterias estuvieran casi ausentes en las poblaciones rurales, así como el aumento de bacterias “oportunistas” como *Proteobacteria*, *Succinivibrio* y *Treponema*, que también llevan a cabo funciones beneficiosas para la salud del huésped, muestra la necesidad de redefinir la estructura de una microbiota intestinal “saludable” y “no saludable” en función de la zona geográfica (17).

Actualmente, los estudios realizados sobre la microbiota intestinal respaldan la existencia de una mayor diversidad microbiana en las poblaciones que viven un estilo de vida tradicional no occidental (como el de las personas en Papúa Nueva Guinea) en comparación con las personas que viven en países industrializados (como Estados Unidos). Las diferencias en la diversidad podrían explicarse por el impacto del estilo de vida sobre la composición microbiana. Por ejemplo, algunas características de la vida tradicional, como la dieta y la falta de saneamiento e higiene probablemente influyan sobre ella (41).

En un contexto geográfico, un estudio analizó la microbiota intestinal de adultos sanos del Amazonas de Venezuela, las zonas rurales de Malawi y el área metropolitana de Estados Unidos y mostró que la abundancia de bacterias intestinales en los estadounidenses era

significativamente menor que la de los otros grupos. Asimismo, este estudio afirmó que, además de la geografía, otros factores como los hábitos alimentarios y las enfermedades también afectan a la composición de la microbiota intestinal (24).

Al comparar la composición de la microbiota intestinal de poblaciones de la India con la de pueblos de diferentes áreas geográficas del mundo, los resultados indicaron que el género *Prevotella* estaba más presente en las poblaciones de India, Malawi, Mongolia y Venezuela, mientras que en las poblaciones de América, Italia y Tanzania el género dominante fue *Faecalibacterium*. Otro estudio que comparaba la composición de la microbiota intestinal de sujetos coreanos, japoneses y estadounidenses evidenció que la composición microbiana variaba a nivel de filo y de género entre un área geográfica y otra (22).

En cuanto al origen étnico, la evidencia científica actual afirma que está relacionado con la variación en la estructura y abundancia microbiana intestinal. La etnicidad viene condicionada por el nivel socioeconómico, los hábitos culturales, la geografía, la dieta, el cuidado de la salud, el uso de antibióticos, el entorno de vida temprano, la genética y por factores ambientales que influyen en la composición microbiana. Esto sugiere la existencia de taxones microbianos coexistentes y reproducibles que varían étnicamente y están vinculados a procesos metabólicos similares que promueven un estado de homeostasis (23) (41) (45). Parece que la influencia de la dieta y el estilo de vida sobre la composición de la microbiota intestinal está relacionada con la salud y el origen étnico (45).

No obstante, cabe destacar que, posiblemente, la genética heredada tenga una influencia relativamente pequeña sobre la composición microbiana en comparación con los factores extrínsecos (1) (9) (23) (41). De hecho, la inmigración de un país no occidentalizado a un país occidentalizado da como resultado la pérdida de diversidad y la función asociada en el microbioma intestinal. Entre los factores ambientales que influyen en la composición de la microbiota intestinal, la dieta es un factor especialmente importante, ya que las personas que consumen una dieta tradicional que consiste en alimentos ricos en almidón y fibra tienen especies bacterianas que reflejan este patrón alimentario. Por todo ello, es probable que en las poblaciones occidentalizadas ya no se encuentren especies bacterianas presentes en las poblaciones no occidentales (15) (23) (41).

Se ha observado que el género *Bacteroides*, asociado con la dieta occidental, comenzó a desplazar al género *Prevotella*, no asociado con la dieta occidental, en personas que emigraron de países en desarrollo a Estados Unidos entre seis y nueve meses después de su llegada (15). Hallazgos como éstos evidencian la importancia de controlar el origen étnico en los estudios que relacionan las variaciones de la microbiota intestinal con enfermedades, ya que podría ser un factor de confusión en el estudio de las asociaciones entre microbios específicos y una enfermedad (45).

Varios estudios han buscado correlaciones entre las especies perdidas y las "enfermedades occidentales" como la obesidad, las enfermedades autoinmunes y las alergias. El incremento en la prevalencia de las enfermedades no transmisibles que se ha dado en los países occidentales ha impulsado dicha investigación para entender mejor la función inmunomoduladora del microbioma (41).

Muchas enfermedades frecuentes se han relacionado con la composición de la microbiota intestinal y el origen étnico. Por ejemplo, la familia *Odoribacteriaceae* y el género *Odoribacter*, productores primarios de butirato en el intestino, se han asociado negativamente con formas graves de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, en las que el metabolismo del butirato se encuentra reducido. Un estudio observó que los asiáticos poseen significativamente menos *Odoribacteriaceae* y *Odoribacter* que los hispanos y los caucásicos y se ha demostrado que la gravedad de la colitis ulcerosa es significativamente mayor en los asiáticos (45).

También se ha observado que el microbioma intestinal de los inmigrantes del sudeste asiático cambia después de su llegada a Estados Unidos. En concreto, se evidenció la pérdida de enzimas bacterianas que degradan la fibra dietética en los inmigrantes de primera y de segunda generación del sudeste asiático. Este hecho puede estar relacionado con la disminución del consumo de fibra dietética después de la migración (1) (45) (46). Por otro lado, a medida que los países asiáticos cambian su estilo de vida hacia uno más occidental, la incidencia de cánceres, en particular los cánceres gastrointestinales y colorrectales, de diabetes mellitus tipo 2 y de infecciones por patógenos aumenta con rapidez, lo que posiblemente indica incompatibilidades entre la microbiota albergada tradicionalmente y los estilos de vida occidentales (45). Algunos investigadores creen que la reintroducción de las especies perdidas puede ser necesaria para revertir la pérdida de diversidad y riqueza microbiana y lograr un estado de homeostasis microbiana intestinal (1).

Los resultados de un estudio que comparaba la composición de la microbiota intestinal entre individuos occidentales y no occidentales que residen en la misma ciudad europea (Ámsterdam) mostraron que, dentro de una misma población urbana, el origen étnico de los individuos podría ser un marcador de diferencias en la composición de la microbiota intestinal. Esto sugiere que la etnicidad puede ser un importante factor para tener en cuenta en las investigaciones que relacionen los perfiles microbianos con la salud, especialmente considerando las disparidades de salud observadas en personas étnicamente diferentes. A pesar de compartir el mismo entorno durante un largo período de tiempo, los participantes mostraron unos perfiles de microbiota intestinal específicos de cada etnia, los cuales probablemente vengan determinados por la composición que adquirieron antes de la migración. Los cambios que tienen lugar como consecuencia de la migración, como el suministro y consumo de alimentos, el estilo de vida, el entorno bacteriano y químico, etc., pueden no haber sido suficientes para desencadenar modificaciones importantes en el microbioma intestinal resistente, lo que podría conducir a una falta de adaptación a su entorno. Además, este estudio observó que la microbiota intestinal de los holandeses presentaba una mayor riqueza microbiana, que es un marcador que se asocia a un microbioma intestinal "más saludable". En cambio, los grupos étnicos que habían emigrado de países no occidentales presentaban un menor número de especies en la microbiota intestinal y un aumento de características microbianas asociadas con estados no saludables. Este hallazgo parece indicar que las personas de etnias con exposición limitada o nula al estilo de vida occidental son más sensibles a la exposición ambiental y alimentaria en las sociedades occidentales (23).

Por otro lado, al comparar la microbiota intestinal de etnias que vivían en regiones de tierras altas y tierras bajas de zonas rurales de Papúa Nueva Guinea se observaron diferencias, siendo los primeros los que poseían un mayor número de la mayoría de los grupos de bacterias estudiadas (22). El estrés ambiental por frío también parece ser un factor que da lugar a cambios en la microbiota intestinal, además de en la homeostasis energética (2).

Otro estudio sobre los efectos de la etnia y la geografía en el perfil bacteriano intestinal de una tribu proto-australóide localizada en cuatro ubicaciones geográficas diferentes de la India con distintas culturas, tradiciones y hábitos dietéticos evidenció que la microbiota intestinal de una de las tribus tenía proporciones significativamente menores o mayores de diferentes bacterias en comparación con las otras. Incluso la proporción de los géneros bacterianos intestinales centrales (*Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Enterobacter*, *Gordonibacter*, *Kleisbella*, *Odoribacter*, *Pantoea*, *Parabacteroides* y *Slackia*) y otros como *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Escherichia* y el filo *Actinobacteria* variaron significativamente entre las tribus indias. Por lo tanto, se llegó a la conclusión de que las prácticas socioculturales y étnicas podrían tener un efecto en la modulación de la microbiota intestinal entre los habitantes de la misma zona geográfica (22).

## 6. CONCLUSIONES

En conclusión, este TFG hace una revisión bibliográfica sobre la evidencia científica existente respaldando el hecho de que la dieta desempeña un papel fundamental en la composición y función de la microbiota intestinal humana. Por lo tanto, la modulación del microbioma intestinal mediante la dieta puede ser determinante para la promoción de un buen estado de salud o para el desarrollo de enfermedades.

A pesar de que la microbiota intestinal es un campo de investigación en constante crecimiento, todavía no existe una definición de microbiota intestinal saludable y, por ende, no se puede determinar qué patrón alimentario es mejor. Sin embargo, parece que una dieta saludable y equilibrada, como la dieta mediterránea, es uno de los mejores patrones dietéticos existentes por el momento para la promoción de la salud de la microbiota intestinal y de la salud general.

Los cambios en los hábitos alimentarios y en el estilo de vida a lo largo de la historia han tenido un impacto significativo en la composición y diversidad de la microbiota intestinal. La transición de una dieta basada en la caza y la recolección a un patrón dietético occidental ha llevado a una pérdida de diversidad microbiana y a la alteración de la función de los microorganismos intestinales. Estos cambios han alterado la composición de la microbiota intestinal y han llevado a un aumento en la prevalencia de enfermedades crónicas como la obesidad, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y los trastornos metabólicos, intestinales y neurológicos.

En cuanto a la situación geográfica, las diferencias en la dieta, el estilo de vida y el medio ambiente entre distintas regiones geográficas y, en ocasiones, dentro de una misma zona geográfica, influyen en la diversidad y abundancia de las bacterias intestinales y, en consecuencia, sobre la salud del huésped. El origen étnico también está relacionado con las diferencias en la composición de la microbiota y con la predisposición a ciertas enfermedades.

En general, las conclusiones de este TFG son:

1. La dieta es un factor determinante en la composición y funciones de la microbiota intestinal y en la salud humana, de manera que una intervención nutricional puede cambiar el estado general de salud.
2. La transición de una dieta basada en la recolección y la caza hacia la industrialización y la dieta occidental ha tenido un impacto significativo en la composición, diversidad y función de la microbiota intestinal. Estos cambios están relacionados con el aumento de enfermedades crónicas en las poblaciones industrializadas y rurales modernas.
3. La dieta, los estilos de vida y el medio ambiente de cada zona y etnia geográficas son determinantes, no solo en la composición microbiana intestinal, sino también en la mayor o menor prevalencia de enfermedades.
4. Son necesarias más investigaciones para poder determinar la composición de una dieta beneficiosa para la microbiota intestinal y la salud humana, siendo por el momento la dieta mediterránea uno de los mejores patrones alimentarios existentes.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Leeming ER, Johnson AJ, Spector TD, Roy CIL. Effect of Diet on the Gut Microbiota: Rethinking Intervention Duration. *Nutrients* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 Mar 7];11(12). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6950569/>

2. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2018 Oct 13 [cited 2023 Feb 25];76(3):473–93. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-018-2943-4>
3. Sanchez-Morate E, Gimeno-Mallench L, Stromsnes K, Sanz-Ros J, Román-Domínguez A, Parejo-Pedrajas S, et al. Relationship between Diet, Microbiota, and Healthy Aging. *Biomedicines* [Internet]. 2020 Aug 14 [cited 2023 Mar 1];8(8):287. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9059/8/8/287>
4. Beam A, Clinger E, Hao L. Effect of Diet and Dietary Components on the Composition of the Gut Microbiota. *Nutrients* [Internet]. 2021 Aug 15 [cited 2023 Feb 25];13(8):2795. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8398149/>
5. García-Montero C, Fraile-Martínez O, Gómez-Lahoz AM, Pekarek L, Castellanos AJ, Noguerales-Fraguas F, et al. Nutritional Components in Western Diet Versus Mediterranean Diet at the Gut Microbiota–Immune System Interplay. Implications for Health and Disease. *Nutrients* [Internet]. 2021 Feb 22 [cited 2023 Feb 26];13(2):699. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/2/699>
6. Shahab M, Shahab N. Coevolution of the Human Host and Gut Microbiome: Metagenomics of Microbiota. *Cureus* [Internet]. 2022 Jun 25 [cited 2023 Apr 11];14(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9312514/>
7. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Apr 7];7(1):14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6351938/>
8. Moles L, Otaegui D. The Impact of Diet on Microbiota Evolution and Human Health. Is Diet an Adequate Tool for Microbiota Modulation? *Nutrients* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Feb 16];12(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7352211/>
9. Cani PD, de Hase EM, Van Hul M. Gut Microbiota and Host Metabolism: From Proof of Concept to Therapeutic Intervention. *Microorganisms* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Mar 7];9(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8232674/>
10. Afzaal M, Saeed F, Shah YA, Hussain M, Rabail R, Socol CT, et al. Human gut microbiota in health and disease: Unveiling the relationship. *Front Microbiol* [Internet]. 2022 Sep 26 [cited 2023 Mar 18];13:3687. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2022.999001/full>
11. González Olmo BM, Butler MJ, Barrientos RM. Evolution of the Human Diet and Its Impact on Gut Microbiota, Immune Responses, and Brain Health. *Nutrients* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Feb 16];13(1):1–16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7826636/>
12. Castillo-Álvarez F, Marzo-Sola ME. Role of the gut microbiota in the development of various neurological diseases. *Neurología* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2023 Mar 1];37(6):492–8. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-linkresolver-papel-microbiota-intestinal-el-desarrollo-S0213485319300829>
13. Rizzoli R. Nutritional influence on bone: role of gut microbiota. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2023 May 31];31(6):743–51. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40520-019-01131-8>
14. Xu C, Marques FZ. How Dietary Fibre, Acting via the Gut Microbiome, Lowers Blood Pressure. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2023 Mar 18];24(11):509–21. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11906-022-01216-2>

15. Kolodziejczyk AA, Zheng D, Elinav E. Diet–microbiota interactions and personalized nutrition. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2019 Sep 20 [cited 2023 Mar 4];17(12):742–53. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41579-019-0256-8>
16. Noce A, Marrone G, Di Daniele F, Ottaviani E, Jones GW, Bernini R, et al. Impact of Gut Microbiota Composition on Onset and Progression of Chronic Non-Communicable Diseases. *Nutrients* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2023 Feb 16];11(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6567014/>
17. Redondo-Useros N, Nova E, González-Zancada N, Díaz LE, Gómez-Martínez S, Marcos A. Microbiota and Lifestyle: A Special Focus on Diet. *Nutrients* [Internet]. 2020 [cited 2023 May 1];12(6):1–54. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7353459/>
18. You C, Jirků M, Corcoran DL, Parker W, Jirků-Pomajbíková K. Altered gut ecosystems plus the microbiota’s potential for rapid evolution: A recipe for inevitable change with unknown consequences. *Comput Struct Biotechnol J* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Apr 11];19:5969–77. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2001037021004554>
19. Sonnenburg ED, Sonnenburg JL. The ancestral and industrialized gut microbiota and implications for human health. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2019 May 15 [cited 2023 Feb 23];17(6):383–90. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41579-019-0191-8>
20. Carmody RN, Sarkar A, Reese AT. Gut microbiota through an evolutionary lens. *Science* [Internet]. 2021 Apr 30 [cited 2023 Apr 14];372(6541):462–3. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abf0590>
21. Sun Y, Zuo T, Cheung CP, Gu W, Wan Y, Zhang F, et al. Population-Level Configurations of Gut Mycobiome Across 6 Ethnicities in Urban and Rural China. *Gastroenterology* [Internet]. 2021 Jan [cited 2023 May 29];160(1):272-286.e11. Available from: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(20\)35162-3/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(20)35162-3/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F)
22. Senghor B, Sokhna C, Ruimy R, Lagier JC. Gut microbiota diversity according to dietary habits and geographical provenance. *Hum Microbiome J* [Internet]. 2018 Apr [cited 2023 May 30];7–8:1–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452231717300143>
23. Deschasaux M, Bouter KE, Prodan A, Levin E, Groen AK, Herrema H, et al. Depicting the composition of gut microbiota in a population with varied ethnic origins but shared geography. *Nat Med* [Internet]. 2018 Aug 27 [cited 2023 Feb 23];24(10):1526–31. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-018-0160-1>
24. Yang B, Yan S, Chen Y, Ross RP, Stanton C, Zhao J, et al. Diversity of Gut Microbiota and Bifidobacterial Community of Chinese Subjects of Different Ages and from Different Regions. *Microorganisms* [Internet]. 2020 Jul 24 [cited 2023 May 13];8(8):1108. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7464982/>
25. Lin D, Wang R, Luo J, Ren F, Gu Z, Zhao Y, et al. The Core and Distinction of the Gut Microbiota in Chinese Populations across Geography and Ethnicity. *Microorganisms* [Internet]. 2020 Oct 14 [cited 2023 May 13];8(10):1579. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2607/8/10/1579>
26. Kabwe MH, Vikram S, Mulaudzi K, Jansson JK, Makhalanyane TP. The gut mycobiota of rural and urban individuals is shaped by geography. *BMC Microbiol* [Internet]. 2020 Aug 17 [cited 2023 May 13];20(1):1–12. Available from: <https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12866-020-01907-3>

27. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Lopetuso LR, Scaldaferrì F, Pulcini G, et al. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients* [Internet]. 2019 Oct 7 [cited 2023 Mar 4];11(10):2393. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/10/2393>
28. Merra G, Noce A, Marrone G, Cintoni M, Tarsitano MG, Capacci A, et al. Influence of Mediterranean Diet on Human Gut Microbiota. *Nutrients* [Internet]. 2020 Dec 22 [cited 2023 Feb 25];13(1):7. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/1/7>
29. Zinöcker MK, Lindseth IA. The Western Diet–Microbiome–Host Interaction and Its Role in Metabolic Disease. *Nutrients* [Internet]. 2018 Mar 17 [cited 2023 Feb 25];10(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5872783/>
30. Magne F, Gotteland M, Gauthier L, Zazueta A, Pessoa S, Navarrete P, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients? *Nutrients* [Internet]. 2020 May 19 [cited 2023 Mar 12];12(5):1474. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7285218/>
31. Simões CD, Maganinho M, Sousa AS. FODMAPs, inflammatory bowel disease and gut microbiota: updated overview on the current evidence. *Eur J Nutr* [Internet]. 2022 Jan 6 [cited 2023 Mar 19];61(3):1187–98. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00394-021-02755-1>
32. Bailén M, Bressa C, Martínez-López S, González-Soltero R, Montalvo Lominchar MG, San Juan C, et al. Microbiota Features Associated With a High-Fat/Low-Fiber Diet in Healthy Adults. *Front Nutr* [Internet]. 2020 Dec 18 [cited 2023 Mar 29];7:309. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2020.583608/full>
33. Piccioni A, Covino M, Candelli M, Ojetti V, Capacci A, Gasbarrini A, et al. How Do Diet Patterns, Single Foods, Prebiotics and Probiotics Impact Gut Microbiota? *Microbiol Res* [Internet]. 2023 Mar 14 [cited 2023 May 1];14(1):390–408. Available from: <https://www.mdpi.com/2036-7481/14/1/30>
34. Gentile CL, Weir TL. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science* [Internet]. 2018 Nov 16 [cited 2023 Apr 23];362(6416):776–80. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aau5812>
35. Gill SK, Rossi M, Bajka B, Whelan K. Dietary fibre in gastrointestinal health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Nov 18 [cited 2023 Mar 27];18(2):101–16. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41575-020-00375-4>
36. Vinelli V, Biscotti P, Martini D, Del Bo' C, Marino M, Meroño T, et al. Effects of Dietary Fibers on Short-Chain Fatty Acids and Gut Microbiota Composition in Healthy Adults: A Systematic Review. *Nutrients* [Internet]. 2022 Jun 21 [cited 2023 Mar 14];14(13):2559. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/13/2559>
37. Tomova A, Bukovsky I, Rembert E, Yonas W, Alwarith J, Barnard ND, et al. The effects of vegetarian and vegan diets on gut microbiota. *Front Nutr* [Internet]. 2019 Apr 17 [cited 2023 May 4];6:47. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6478664/>
38. Reddel S, Putignani L, Del Chierico F. The Impact of Low-FODMAPs, Gluten-Free, and Ketogenic Diets on Gut Microbiota Modulation in Pathological Conditions. *Nutrients* [Internet]. 2019 Feb 12 [cited 2023 Apr 23];11(2). Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/2/373>
39. Dominguez Bello MG, Knight R, Gilbert JA, Blaser MJ. Preserving microbial diversity Microbiota from humans of all cultures are needed to ensure the health of future generations. *Science* [Internet]. 2018 [cited 2023 Apr 21];362:6410. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aau8816>

40. Sonnenburg JL, Sonnenburg ED. Vulnerability of the industrialized microbiota. *Science* [Internet]. 2019 Oct 25 [cited 2023 Apr 22];366(6464). Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aaw9255>
41. Horwood PF, Tarantola A, Goarant C, Matsui M, Klement E, Umezaki M, et al. Health Challenges of the Pacific Region: Insights From History, Geography, Social Determinants, Genetics, and the Microbiome. *Front Immunol* [Internet]. 2019 Sep 13 [cited 2023 May 24];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.02184/full>
42. Dwiyanto J, Hussain MH, Reidpath D, Ong KS, Qasim A, Lee SWH, et al. Ethnicity influences the gut microbiota of individuals sharing a geographical location: a cross-sectional study from a middle-income country. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Jan 29 [cited 2023 May 31];11(1):2618. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-82311-3>
43. Conteh AR, Huang R. Targeting the gut microbiota by Asian and Western dietary constituents: a new avenue for diabetes. *Toxicol Res* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Jun 7];9(4):569–77. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7467239/>
44. Therdtatha P, Shinoda A, Nakayama J. Crisis of the Asian gut: associations among diet, microbiota, and metabolic diseases. *Biosci Microbiota Food Health* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 7];41(3):2021–85. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9246424/>
45. Brooks AW, Priya S, Blekhman R, Bordenstein SR. Gut microbiota diversity across ethnicities in the United States. *PLoS Biol* [Internet]. 2018 Dec 4 [cited 2023 May 29];16(12):e2006842. Available from: <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.2006842>
46. Vangay P, Johnson AJ, Ward TL, Al-Ghalith GA, Shields-Cutler RR, Hillmann BM, et al. US Immigration Westernizes the Human Gut Microbiome. *Cell* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2023 Jun 19];175(4):962-972.e10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6498444/>