



# Universidad de Navarra

MEMORIA PRESENTADA PARA ASPIRAR AL TITULO DE

GRADO DE NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

TITULO DE LA MEMORIA:

**Efecto de los polifenoles sobre la microbiota intestinal en el síndrome metabólico**

---

Firmado:

---

Rubén Álvarez García

Pamplona, a 27 de abril de 2020

## ÍNDICE:

<b>RESUMEN / ABSTRACT:</b> .....	1
<b>LISTA DE ABREVIATURAS:</b> .....	3
<b>1. INTRODUCCIÓN:</b> .....	4
<b>1.1. Síndrome metabólico:</b> .....	4
<b>1.2. Microbiota intestinal:</b> .....	5
<b>1.3. Prebióticos, probióticos y postbióticos:</b> .....	7
a) Probióticos: .....	7
b) Prebióticos: .....	7
c) Postbióticos: .....	7
<b>1.4. Polifenoles:</b> .....	7
<b>1.5. Objetivo:</b> .....	8
<b>2. MATERIAL Y MÉTODOS:</b> .....	9
<b>3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:</b> .....	10
<b>3.1. Microbiota intestinal humana</b> .....	10
<b>3.2. Características de la MI de una persona con obesidad frente a una persona con normopeso:</b> .....	13
<b>3.3. Cambios que produce una dieta occidental (alta en grasas) en la MI:</b> .....	14
<b>3.4. Principales problemas que surgen a la hora de estudiar el efecto de los polifenoles en la MI humana:</b> .....	16
<b>3.5. Efectos de los polifenoles sobre la MI:</b> .....	17
<b>3.6. Principales mecanismos de acción de los polifenoles mencionados:</b> .....	21
<b>3.7. Proliferación de <i>Akkermansia Muciniphila</i> y su efecto sobre la MI:</b> .....	22
<b>4. CONCLUSIONES:</b> .....	23
<b>6. BIBLIOGRAFÍA:</b> .....	24

## **RESUMEN / ABSTRACT:**

### **Resumen:**

Durante los últimos años, el estudio de la microbiota intestinal ha surgido como un campo de investigación emergente, ya que se ha demostrado que se ve involucrada en una infinidad de procesos metabólicos que repercuten en la salud del huésped. En concreto, se ha visto que las personas que padecen alguna de las patologías asociadas al síndrome metabólico poseen una microbiota intestinal alterada que provoca un estado patológico denominado “disbiosis intestinal”. Este estado, provocado en parte por el consumo actual de dietas altas en grasa y azúcares y pobres en fibra, se caracteriza por una disminución de la diversidad microbiana y una alteración en su composición, y parece estar fuertemente relacionado con la aparición y desarrollo de las patologías del síndrome metabólico.

Entre las distintas estrategias descritas para modificar la microbiota intestinal alterada, se ha observado que la suplementación de la dieta con ciertos tipos de polifenoles, como el resveratrol o las antocianinas, pueden revertir la disbiosis intestinal, ayudando a la proliferación de bacterias beneficiosas para nuestro organismo, como *Akkermansia muciniphila*, a la vez que disminuyen la cantidad de bacterias nocivas, como las pertenecientes al filo Firmicutes y estimulando así una mayor producción de ácidos grasos de cadena corta, como el butirato. En este trabajo se ha llevado a cabo una revisión de la bibliografía disponible sobre la capacidad de diversos polifenoles (no flavonoides, flavonoles y flavanoles) de contrarrestar el efecto de una dieta occidental sobre la microbiota intestinal, revirtiendo los efectos del síndrome metabólico, así como un estudio de los principales mecanismos implicados en este proceso.

**Palabras clave:** microbiota, disbiosis, polifenol, *Akkermansia*, síndrome metabólico.

**Abstract:**

In recent years, the study of the intestinal microbiota has emerged as a field of research. Since it has been shown that it is involved in an infinite number of metabolic processes that affect the health of the host. Specifically, people suffering from any of the pathologies associated with the metabolic syndrome have an altered intestinal microbiota that causes a medical state called "intestinal dysbiosis". This state is caused partially due to current consumption of diets high in fat and sugars, and poor in fiber. Consequently, decreasing microbial diversity and altering its composition. Strongly correlating with the appearance and development of metabolic syndrome pathologies.

Among the different strategies described to modify the altered intestinal microbiota, it has been observed that dietary supplementation with certain types of polyphenols, such as resveratrol or anthocyanins can reverse intestinal dysbiosis. Therefore, promoting the proliferation of beneficial bacteria for our body, like *Akkermansia muciniphila*, while reducing the number of harmful bacteria such as those belonging to the *Firmicutes* phylum. As a result, stimulating a greater production of short chain fatty acids as butyrate. This paper reviews the available literature on various polyphenols (non-flavonoids, flavonols and flavanols) and their ability to counteract the effect of a western diet on the intestinal microbiota. Focusing on reversing the effects of the metabolic syndrome, as well as analyzing the main mechanism involved in this process.

**Key words:** Microbiota, dysbiosis, polyphenols, *Akkermansia*, metabolic syndrome.

## **LISTA DE ABREVIATURAS:**

- **OMS** Organización Mundial de la Salud.
- **ESNM** Sociedad Europea de Neurogastroenterología y Motilidad.
- **ECV** Enfermedades cardiovasculares.
- **ENS** Enfermedades no transmisibles.
- **DM-2** Diabetes mellitus tipo 2.
- **EII** Enfermedad inflamatoria intestinal.
- **SII** Síndrome del intestino irritable.
- **SM** Síndrome metabólico.
- **MI** Microbiota intestinal.
- **IMC** Índice de masa corporal.
- **SOG** Sobrecarga oral de glucosa.
- **CT** Colesterol total.
- **TG** Triglicéridos.
- **LPS** Lipopolisacárido.
- **AGCC** Ácidos grasos de cadena corta.
- **TNF –  $\alpha$**  Factor de necrosis tumoral.
- **PCR** Proteína C reactiva.
- **IL-6** Interleucina – 6.
- **AMPK** Proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina.
- **SIRT 1** Sirtuina 1.
- **COX – 2** Cicloxigenasa 2

## 1. INTRODUCCIÓN:

Actualmente la microbiota intestinal está emergiendo como factor muy importante en la salud del huésped. De hecho, estudios recientes apuntan a que el origen de algunas de las patologías más comunes hoy en día, como son las enfermedades cardiovasculares (ECV), pueden tener su origen con una alteración de nuestra microbiota intestinal. Estas alteraciones, si no se previenen o tratan a tiempo, pueden desencadenar en un síndrome metabólico pudiendo afectar negativamente a la calidad de vida de la persona. A su vez se está investigando cómo la dieta cobra una gran importancia en nuestra microbiota intestinal, donde los alimentos que consumimos pueden cambiarla drásticamente, tanto de manera positiva como negativa (1), (2).

### 1.1. Síndrome metabólico:

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el diagnóstico de **síndrome metabólico** (SM) en una persona se puede confirmar por la presencia de resistencia a la insulina o glucosa en ayunas  $> 110$  mg/dl o a las 2 horas tras sobrecarga oral de glucosa (SOG)  $> 140$  mg/dl, junto con dos o más de los siguientes parámetros (3):

- Triglicéridos (TG)  $> 150$  mg/dl o estar en tratamiento farmacológico para la hipertrigliceridemia.
- Colesterol HDL-C  $< 35$  mg/dl en hombres o  $< 40$  mg/dl en mujeres, o estar en tratamiento farmacológico para bajos niveles de colesterol HDL-C.
- Índice cintura – cadera  $> 0,9$  en hombres o  $> 0,85$  en mujeres o presentar un índice de masa corporal (IMC)  $> 30$  kg / m<sup>2</sup>
- Presentar una presión arterial  $> 140 / 90$  mmHg o estar en tratamiento antihipertensivo.

Esta enfermedad o conjunto de enfermedades no transmisibles (ENT) se ha convertido en uno de los mayores problemas para la salud a nivel global. Se encuentra principalmente asociado, a un consumo elevado de productos “ultraprocesados” y de comida rápida, los cuales tienen por lo general un valor energético muy elevado, son bajos en fibra o exentos de ella y con un poder saciante reducido lo que nos lleva al sobre consumo. Y a su vez suelen ir asociados con estilos de vida cada vez más sedentarios, a través del abuso de transportes mecanizados, actividades de tiempo libre carentes de actividad física, ausencia de tiempo libre para hacer deporte y estrés laboral (3).

## 1.2. Microbiota intestinal:

La **microbiota intestinal** (MI) engloba a todos los organismos presentes en el intestino que pueden ser; bacterias, virus o células eucariotas. A lo largo de la última década, diversos estudios han demostrado que la **microbiota intestinal** ejerce diversas funciones importantes en nuestro organismo para el mantenimiento de la salud, como la digestión de diversos nutrientes, producción de enzimas, vitaminas, participación en funciones inmunes... lo que ha llevado a algunos autores a considerarla un órgano en sí mismo. Además, parece que juega un papel importante en la aparición y el desarrollo de diversas enfermedades (4).

La MI es específica de cada individuo, posee componentes heredables y puede ser modificada a través de la dieta, cirugía y antibióticos. Posee una serie de células con acción inmune frente a diversos patógenos que pueden colonizar nuestro intestino y se encuentra en constante interacción con el huésped a través de diversos mecanismos (5).

Los grupos de bacterias predominantes de la MI en una persona adulta sana son el filo **Firmicutes** (estructura celular Gram-positiva) y filo **Bacteroidetes** (estructura celular Gram-negativa), que juntos suponen aproximadamente el 90% de la MI de una persona adulta sana (5). Hasta la fecha no se ha podido establecer una MI “ideal” debido a que es un campo relativamente nuevo y que se ha estudiado poco en humanos. Pero sí que se han establecido ciertas asociaciones como, por ejemplo, personas con diversas enfermedades crónicas, si las comparamos con personas o controles sanos, se observa un microbioma intestinal muy diferente, en general con menor diversidad microbiana y distintas relaciones de géneros bacterianos. Un ejemplo de ello, son las personas con obesidad que poseen mayores cantidades del filo **Firmicutes** y menores del filo **Bacteroidetes**, acompañado de una menor diversidad microbiana, todo ello repercute negativamente en la salud del huésped (6).

La **Tabla 1** resume de manera más detallada la organización de las bacterias de nuestra MI que vamos a tratar a lo largo de este estudio, cómo se dividen y clasifican según el filo, clase, familia, género y especie.

**Tabla 1:** Clasificación de los principales grupos bacterianos de la MI humana (7):

<b>FILO</b>	<b>CLASE</b>	<b>ORDEN</b>	<b>FAMILIA</b>	<b>GÉNERO</b>	<b>ESPECIE</b>
Actinobacteria	Actinobacteria	Actinomycetales	Corynebacteriaceae	<i>Corynebacterium</i>	
		Bifidobacteriales	Bifidobacteriaceae	<i>Bifidobacterium</i>	<i>B. longum</i> , <i>B. bifidum</i>
Firmicutes	Clostridia	Clostridiales	Clostridiaceae	<i>Faecalibacterium</i>	<i>F. prausnitzii</i>
				<i>Clostridium</i>	<i>C. spp</i>
			Lachnospiraceae	<i>Roseburia</i>	<i>R. intestinalis</i>
	Bacilli	Lactobacillales	Ruminococcaceae	<i>Ruminococcus</i>	<i>R. faecis</i>
				<i>Lactobacillus</i>	<i>L. reuteri</i> , <i>L. spp</i>
			Enterococcaceae	<i>Enterococcus</i>	<i>E. faecium</i>
	Bacillales	Staphylococcaceae	<i>Staphylococcus</i>	<i>S. leei</i>	
Bacteroidetes	Bacteroidia	Bacteroidales	Bacteroidaceae	<i>Bacteroides</i>	<i>B. fragilis</i> , <i>B. vulgatus</i>
			Prevotellaceae	<i>Prevotella</i>	<i>P. spp</i>
Proteobacteria	Gamma proteobacteria	Enterobacterales	Enterobacteriaceae	<i>Escherichia</i>	<i>E. coli</i>
	Delta proteobacteria	Desulfovibrionales	Desulfovibrionaceae	<i>Desulfovibrio</i>	<i>D. intestinalis</i>
	Epsilon proteobacteria	Campylobacterales	Helicobacteraceae	<i>Helicobacter</i>	<i>H. pylori</i>
Fusobacteria	Fusobacteriia	Fusobacteriales	Fusobacteriaceae	<i>Fusobacterium</i>	<i>F. nucleatum</i>
Verrucomicrobia	Verrucomicrobiae	Verrucomicrobiales	Akkermansiaceae	<i>Akkermansia</i>	<i>A. Muciniphila</i>



### 1.3. Prebióticos, probióticos y postbióticos:

#### a) Probióticos:

Los **probióticos** son microorganismos no patógenos, que al ser consumidos consiguen llegar a nuestro intestino en cantidades suficientes para poder ejercer efectos beneficiosos para nuestro organismo, como por ejemplo: *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (8). El mecanismo a través del que actúan parece ser oponiendo cierta resistencia frente a una gran cantidad de microorganismos patógenos y mejorando la biodisponibilidad de ciertos micronutrientes y macronutrientes, como los polifenoles (9).

#### b) Prebióticos:

Los **prebióticos** son principalmente carbohidratos no digeribles, oligosacáridos, o polisacáridos que llegan prácticamente intactos a nuestro intestino, donde pueden ser parcialmente fermentados por nuestra microbiota intestinal, modulando su composición y produciendo un efecto beneficioso al huésped (10).

De la mezcla de **probióticos** y **prebióticos** nace otro término denominado “**Simbióticos**”. Dicha combinación produce un efecto sinérgico en el huésped, ayudando a la proliferación de microorganismos beneficiosos en el tracto gastrointestinal y compitiendo frente a microorganismos nocivos (11).

#### c) Postbióticos:

Se entiende por **postbióticos** a los subproductos metabólicos de los **probióticos**, o más bien de sus microorganismos, los cuales poseen actividad biológica, ejerciendo efectos metabólicos en el huésped. Entre ellos se encuentran los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como el butirato, propionato y acetato; polisacáridos extracelulares y algunas proteínas funcionales (11).

### 1.4. Polifenoles:

Los **polifenoles** son metabolitos secundarios de las plantas encargados de conferirles el sabor, color, olor y como mecanismos de defensa frente a la actividad oxidativa. Se encuentran ampliamente distribuidos en el reino vegetal y actualmente se han llegado a describir más de 9.000 estructuras diferentes solo en el grupo de flavonoides (12). Son compuestos que empezaron siendo muy estudiados principalmente por sus propiedades antioxidantes, pero se está viendo que poseen otras muchas acciones beneficiosas para nuestro organismo y la salud del huésped como acciones cardio protectoras, promoviendo

la proliferación de bacterias beneficiosas en nuestra MI, actividad antiinflamatoria o antimicrobiana (4), (13).

Se clasifican en función de su estructura química y el número de anillos fenólicos, dividiéndose primero en dos grupos: no flavonoides (ácidos fenólicos, estilbenos y lignanos) y flavonoides (proantocianidinas, antocianidinas, isoflavonas, flavonoles, flavanoles, dihidroflavonoles, flavonas y flavanonas) (14).

Recientes evidencias científicas apuntan a que ciertos **polifenoles** podrían ejercer su acción beneficiosa actuando como prebióticos (modulando la proliferación de bacterias beneficiosas) (15).

En este estudio abordaremos los siguientes **polifenoles**:

- Diversos **flavonoles** como: quercetina, rutina y kaempferol.
- En el grupo de los **flavanoles** trataremos: las catequinas, antocianinas, antocianidinas y proantocianidinas.
- Como **no flavonoides** nos centraremos en el resveratrol, su análogo hidroxilado piceatanol y la curcumina.

Dichos **polifenoles** poseen diversas acciones, pero nos centraremos en las que tienen un impacto directo sobre el síndrome metabólico a través de la modulación de nuestra microbiota. De entre los posibles mecanismos descritos, destaca de manera genérica la producción de extractos antibacterianos en el intestino que benefician la proliferación de bacterias beneficiosas como *Akkermansia muciniphila*, aumento del género *bifidobacterium* y *lactobacillus*, facilitar la producción de AGCC asociado a una mejora de la barrera intestinal, o disminuir la producción de lipopolisacáridos (LPS) con acciones directas sobre la inflamación intestinal (14), (15).

### 1.5. Objetivo:

Teniendo en cuenta lo dicho anteriormente, el objetivo de este estudio es recoger y analizar la evidencia científica disponible hasta la fecha sobre cómo interactúan ciertos **polifenoles** con la MI, efectos que producen en ella, mecanismos de dichos efectos y como pueden relacionarse con la aparición, prevención o mejora de diversas patologías relacionadas con el **síndrome metabólico**, como la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) y la hipertensión.

El trabajo se centra en los efectos de los siguientes polifenoles: antocianinas, antocianidinas, proantocianidinas, resveratrol, curcumina, catequinas, quercetinas, rutinas y kaempferol.

## 2. MATERIAL Y MÉTODOS:

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica, en la cual la búsqueda de información se ha realizado principalmente a través de la plataforma PubMed. Para ampliar la información y obtener datos adicionales también se ha usado *Web of Science* y la página *Gut microbiota for health* de la Sociedad Europea de Neurogastroenterología y Motilidad (ESNM).

Para la búsqueda en dichas plataformas se han utilizado los parámetros indicados en la Tabla 2:

**Tabla 2** – Tabla de resultados de búsqueda y selección de artículos de estudio

<b>PubMed</b>		
<b>Palabras clave</b>	<b>Nº de artículos</b>	<b>Nº de artículos seleccionados</b>
<b>“Microbiota” AND “polyphenols” AND “Metabolic syndrome”</b>	29	4
<b>“Microbiota” AND “polyphenols” AND “Obesity”</b>	88	12
<b>“Microbiota” AND “Polyphenols” AND “Inflammation”</b>	45	7
<b>“Intestinal dysbiosis” AND “Polyphenols”</b>	3	1
<b>“Diabetes” AND “metabolic syndrome” AND “definition” AND “humans”</b>	90	4
<b>"Microbiota" AND "polyphenols" AND "Diabetes" AND “humans”</b>	14	3
<b>“Prebiotics” AND “microbiota” AND “fiber”</b>	83	1
<b>“Postbiotics” AND “Microbiota”</b>	23	1
<b>“Gut microbiome” AND “diet” AND “implications”</b>	30	1

Se han buscado estudios observacionales, revisiones sistemáticas, y ensayos clínicos tanto en humanos como en animales de experimentación. Se establecieron ciertos filtros como la fecha de publicación del artículo; que se hubiese llevado a cabo en los últimos 5 años (2015-2020), con acceso al texto completo y tanto en inglés como en castellano.

Los criterios de inclusión llevados a cabo para obtener los artículos con mayor relación con los objetivos marcados fueron los siguientes:

- i. Que se estudien o analicen interacciones entre polifenoles y microbiota intestinal:
  - a. En pacientes sanos y enfermos (con síndrome metabólico o patologías relacionadas).
  - b. En animales de experimentación.
- ii. Efectos de prebióticos, posbióticos y fibra dietética sobre la microbiota humana.
- iii. Efectos que producen en la microbiota intestinal diferentes dietas:
  - a. Dieta alta en grasa
  - b. Dieta mediterránea
- iv. Revisiones sistemáticas en las que se englobe y analicen estudios que cumplan las directrices mencionadas anteriormente.
- v. Trabajos extraídos de la bibliografía de artículos seleccionados previamente en base a los criterios establecidos.

### **3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:**

#### **3.1. Microbiota intestinal humana**

Entendiendo la **metagenómica** como el estudio enfocado a las comunidades microbianas, permitiéndonos catalogar lo que pueden hacer las bacterias presentes en la microbiota en función de sus genes (5). A través de su estudio, el avance de la ciencia y la importancia que se está viendo que tiene la MI en relación con la salud, estamos obteniendo una comprensión mucho más detallada y precisa de la **microbiota**, la cual ha pasado desapercibida durante tantos años (5).

La MI humana es un sistema microbiano muy complejo y heterogéneo, que por lo general se encuentra en **simbiosis** con el huésped. En estos últimos años se está viendo que puede verse involucrada en una infinidad de procesos metabólicos pudiendo tener un impacto directo en la salud del huésped. Unos hábitos alimenticios inadecuados como una dieta occidental alta en grasas y azúcares, puede originar una **disbiosis intestinal** provocando

el inicio de procesos inflamatorios intestinales, los cuales si no se previenen o tratan a tiempo pueden ser el detonante de diversas patologías como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), obesidad, hígado graso no alcohólico o la diabetes mellitus tipo 2 (2) (16).

Este desequilibrio en el ecosistema microbiano produce cambios tanto en la composición como en la función de los microorganismos que habitan en nuestra MI, produciéndose una disminución de su riqueza y diversidad que favorece la aparición de enfermedades metabólicas y gastrointestinales. Estos desequilibrios también provocan la proliferación de bacterias nocivas e incluso que algunas bacterias intestinales adquieran cierta virulencia que previamente no poseían (17).

El hecho de que la MI humana sea tan heterogénea de unas personas a otras se debe principalmente a los siguientes factores: hábitos alimentarios, actividad física, genética, enfermedades, uso de antibióticos o la toma de medicamentos... y de aquí nace una primera dificultad a la hora de traspasar los estudios realizados en animales de experimentación a humanos y poder obtener o concretar resultados específicos (5) (18).

En la MI podemos encontrar muchos tipos de bacterias, como bien se puede observar en la “**Tabla 1**”, pero destacar los grupos más importantes, más analizados y que se encuentran en mayor abundancia (5):

- Filo **Firmicutes** (estructura celular gram +), se encuentra representado principalmente por los siguientes géneros bacterianos (7), (14):
  - *Lactobacillus*
  - *Ruminococcus*
  - *Clostridium*
- Filo **Bacteroidetes** (estructura celular gram -), figurando principalmente los siguientes géneros bacterianos:
  - *Bacteroides*
  - *Prevotella*
- Filo **Actinobacterias** (estructura celular gram +) (14). Menos abundante que los dos anteriores. En este grupo, cabe destacar el siguiente género bacteriano:
  - *Bifidobacterium*
- Filo **Verrucomicrobia** (estructura celular gram -), donde cobra gran importancia, a pesar de que se encuentra en una proporción muy pequeña:
  - *Akkermansia muciniphila*
- Filo **Proteobacterias** (estructura celular gram -), destacando el género:
  - *Escherichia*

La MI posee muchas funciones, pero a lo largo de este estudio nos centraremos en aquellas que tienen un impacto directo en la prevención o mejora del síndrome metabólico y sus enfermedades asociadas (Figura 1), destacando (2):

- Funciones metabólicas: asimilación de ciertos nutrientes como los carbohidratos no digeribles y polifenoles, que llegan prácticamente intactos al intestino, en donde son transformados a metabolitos bioactivos (5).
  - o Fermentación bacteriana anaerobia de la fibra dietética, lo que da lugar a AGCC como el acetato, propionato y butirato (19).
  - o Fermentación de diversos polifenoles que ayudan a la proliferación de AGCC y bacterias beneficiosas para nuestro organismo como *Akkermansia Muciniphila* (19) (20).
- Funciones protectoras, por medio de la barrera intestinal y con el desplazamiento de ciertos patógenos oportunistas (5).
  - o A través de AGCC como el butirato que aumenta la producción de mucina que sirve de barrera para proteger las células epiteliales (16).
  - o Mediante la acción antimicrobiana de diversos polifenoles (16).

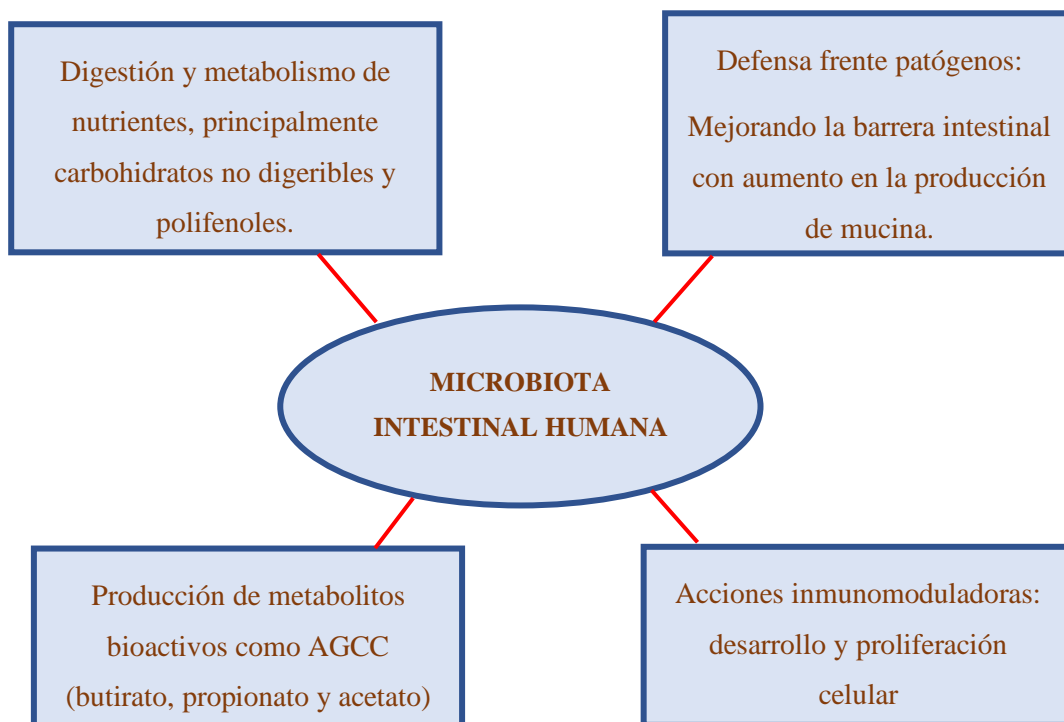


Figura 1: Breve resumen de las funciones de nuestra MI relacionadas con la prevención de la salud del huésped.

### 3.2. Características de la MI de una persona con obesidad frente a una persona con normopeso:

La **obesidad** es una enfermedad crónica, de origen multifactorial, producida por un desequilibrio entre la ingesta energética y el gasto de energía de una manera continuada y mantenida en el tiempo. La obesidad se caracteriza por una acumulación constante de grasa en el tejido adiposo, con un aumento del número y tamaño de los adipocito. Dicho tejido adiposo secreta adipocinas proinflamatorias produciendo una inflamación sistémica que puede desencadenar en diversas patologías, como resistencia a la insulina y otros trastornos metabólicos, empeorando la calidad de vida y salud de la persona (18).

A través de la metagenómica se ha visto que la MI de una persona con **obesidad** difiere en varios aspectos frente a la de una persona con normopeso (Tabla 3).

**Tabla 3:** principales diferencias entre la MI de una persona con **obesidad** frente a la de una persona con normopeso (16), (5), (7):

Microbiota intestinal humana	
Clasificación bacterias	Persona con Obesidad
Filo	Mayores niveles del filo Firmicutes y filo Proteobacterias Niveles mínimos del filo Bacteroidetes
Género	Aumento del género <i>Clostridium</i> , <i>Ruminococcus</i> y <i>Desulfovibrio</i> Niveles muy bajos del género <i>Bacteroides</i>
Especie	Aumento de <i>Lactobacillus</i> spp Disminución de <i>Bacteroides vulgatus</i> y <i>Akkermansia muciniphila</i>

A través de estas diferencias se puede observar que la MI de una persona con **obesidad** sufre de una **disbiosis intestinal** que beneficia el desarrollo de enfermedades metabólicas e inflamación sistémica (5). Ya que se ha visto que bacterias pertenecientes al filo Proteobacterias, que en personas obesas se encuentra aumentadas, provocan una mayor producción de moléculas proinflamatorias (LPS) y un aumento en la captación de energía y almacenamiento en forma de grasa (7). Pero a su vez, se ha sugerido que estas personas se pueden beneficiarse de la ingesta de polifenoles en la dieta, ya que estos pueden ejercer ciertas funciones prebióticas, ayudando a la proliferación de bacterias beneficiosas para nuestro organismo, aumentando la diversidad microbiana y previniendo y/o solventando la **disbiosis intestinal**- En definitiva pueden producir una mejora de las afecciones que

suelen acompañar a la obesidad como: mejora de la resistencia a la insulina, disminución del peso o atenuar la inflamación (7), (21).

### 3.3. Cambios que produce una dieta occidental (alta en grasas) en la MI:

Se ha visto que el llevar una dieta alta en grasas, y principalmente grasas de baja calidad produce cambios significativos en nuestra MI, como una disminución y empeoramiento de la diversidad microbiana (20), lo que beneficia la aparición de trastornos metabólicos como inflamación sistémica, resistencia a la insulina o el aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos (22).

Las tablas 4 y 5 resumen los principales cambios descritos que produce la dieta alta en grasa en la MI animal y humana, respectivamente.

**Tabla 4:** Cambios que producen una dieta alta en grasas en la **MI de animales** de experimentación:

<b>Animales de experimentación</b>	<b>Resultados obtenidos</b>	<b>Cambios en la MI</b>	<b>Bibliografía</b>
<b>Ratones C57BL/6 J</b>	Endotoxemia metabólica con aumento de los niveles séricos de LPS	Aumento del filo Firmicutes y Actinobacterias	
	Disminución diversidad microbiana y de bacterias protectoras de la pared intestinal.	Disminución filo Bacteroidetes	(20)
	Aumento de bacterias nocivas para el organismo	Aumento de los géneros: <i>Lactobacillus</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Prevotella</i> y <i>Streptococcus</i> .	(23)
	Aumento de marcadores proinflamatorios (factor de necrosis tumoral, interleucina-6 (IL-6) y lipopolisacáridos).		(24)
<b>Ratones DIO con esteatosis hepática</b>	Resistencia a la insulina, mala tolerancia a la glucosa, aumento de triglicéridos, aumento de peso con mayor acumulación de grasa y disminución de los niveles de mucina intestinal	Aumento del filo Firmicutes Disminución filo Bacteroidetes Disminución de la especie <i>Akkermansia Muciniphila</i> y <i>Barnesiella spp</i>	(22)



**Tabla 5:** Cambios(15) que producen una dieta alta en grasas en la **MI humana:**

<b>Humanos</b>	<b>Resultados obtenidos</b>	<b>Cambios en la MI</b>	<b>Bibliografía</b>
<b>Personas con obesidad</b> (llevan dieta alta en grasas)	Endotoxemia metabólica con aumento de los niveles séricos de LPS, aumento de peso, inflamación sistémica, aumento de la adiposidad, resistencia a la insulina y aumento de la dislipidemia.	Menor diversidad microbiana, con un claro aumento del filo Firmicutes y disminución del filo Bacteroidetes  Con aumento de los géneros <i>Bacteroides</i> y <i>Ruminococcus</i> .	(8)
<b>Personas adultas sanas</b>	Endotoxemia metabólica, sobrepeso/obesidad y resistencia a la insulina	Aumento de los fillos: Firmicutes y Proteobacterias	(25)
<b>Afroamericanos y africanos adultos</b>	Disminución de AGCC (Acetato, butirato y propionato)	Disminución de bacterias productoras de butirato (Ej: <i>Bifidobacterias</i> ) y aumento de bacterias productoras de sulfuro de hidrógeno	(19)

A la vista de los resultados de las tablas podemos afirmar que el llevar una dieta occidental alta en grasas, produce una disbiosis intestinal que acarrea consecuencias negativas en el huésped, promoviendo el aumento de bacterias con efectos nocivos como el género *Ruminococcus*, relacionado con el SII y efectos proinflamatorios (8). Se ha visto que la especie bacteriana *Ruminococcus gnavus* aumenta los niveles del TNF –  $\alpha$  citocina proinflamatoria (8).

De esta manera, el aumento en la ganancia de peso se relaciona con tener menor diversidad microbiana y con mayores niveles de los géneros *Ruminococcus* y *Bacteroides*. Por el contrario, el tener una mayor diversidad microbiana se relaciona con individuos delgados y aumento de los géneros: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Akkermansia*, los cuales poseen efectos beneficiosos para el organismo (8). Al parecer, estos géneros beneficiosos actuarían incrementando los niveles de AGCC, mejorando la barrera intestinal, reduciendo los niveles de PCR asociada a menores niveles de IL-6 proinflamatoria y mejorando los parámetros lipídicos con reducciones de CT y colesterol LDL-c (21).

Por todo ello, el aumento de estos 3 géneros bacterianos va ligado a una función de mejora y/o prevención del síndrome metabólico y sus patologías asociadas (21).

### **3.4. Principales problemas que surgen a la hora de estudiar el efecto de los polifenoles en la MI humana:**

Se está viendo que muchos de los resultados obtenidos en estudios sobre los efectos de los polifenoles en la MI en animales de experimentación, son inconcluyentes o inconsistentes en humanos, y en cierta medida se debe a los siguientes problemas (26):

- Existe una **gran diferencia** en la **flora microbiana** de la MI entre personas, lo que puede alterar en gran medida los resultados o efectos previstos en el estudio (27).
- Los **hábitos alimenticios** de cada persona pueden variar enormemente y esto influir considerablemente sobre el efecto de los polifenoles en nuestra MI. Por ejemplo, una ingesta alta de carbohidratos no digeribles en la dieta puede actuar de manera sinérgica con los polifenoles y obtener una mayor producción de AGCC como butirato, acetato o propionato los cuales actúan de manera beneficiosa para nuestra microbiota intestinal. Pero también el llevar una dieta alta en grasas y azúcares puede provocar una reducción considerable de la absorción de los polifenoles en nuestro intestino y de esta manera reducir o inhibir sus efectos beneficiosos (21), (26).
- La biodisponibilidad de los polifenoles también se puede ver comprometida por la **estructura química** que presenten. De manera genérica los polifenoles se encuentran conjugados con una molécula de azúcar, fundamentalmente glucosa (forma Glicosilada) un ejemplo de ellos son los antocianos o flavonoles. Por ello para que puedan ser metabolizados y obtener compuestos bioactivos, se precisa de las enzimas  $\beta$ -glucosidasas para romper el enlace, que actúan principalmente a nivel del tracto gastrointestinal mediante la acción glucosidasa de la microbiota colónica. En animales de experimentación (ratas) se ha visto que una dieta alta en grasas y/o alta en fructosa redujo en grandes cantidades los niveles de estas enzimas, sin embargo, posteriormente con la suplementación de quercetina (polifenol del grupo flavonoles) se vieron restaurados los niveles de dichas enzimas. Con lo cual el mantener unos niveles óptimos de estas enzimas también juega un papel importante en la absorción de los polifenoles (28), (29).

- El efecto de los polifenoles requiere de una **ingesta elevada y continua** para producir cambios significativos en nuestro organismo, ya sea a través de suplementación o con alimentos o bebidas (26). Dicha biodisponibilidad también se ve comprometida por la **forma de administración**, si es aguda o de manera sostenida y por la dosis de administración (30).
- Sus efectos se pueden ver reducidos o alterados con la ingesta de **antibióticos**, o ciertos **medicamentos**, los cuales alteran la flora bacteriana intestinal y los polifenoles son compuestos muy dependientes de nuestra MI y su flora bacteriana para poder ser metabolizados y obtener compuestos bioactivos (2).

### **3.5. Efectos de los polifenoles sobre la MI:**

Puesto que se trata de un campo emergente, los resultados obtenidos con los siguientes polifenoles que se mencionarán a continuación se han realizado principalmente en animales de experimentación (ratones, ratas, cerdos...). Además, y como se ha comentado en el punto anterior, existen ciertas dificultades a la hora de traspasar los resultados obtenidos en animales de experimentación con suplementación de polifenoles a humanos. Pese a la falta de estudios en humanos, y a la vista de los resultados obtenidos en animales de experimentación, parece ser un área prometedora para futuras investigaciones.

El **resveratrol** presente principalmente en diversas frutas como uvas, bayas y maní (30), es uno de los polifenoles más estudiados, y actualmente disponemos de suficiente evidencia científica, mayormente en animales de experimentación, que demuestra sus efectos beneficiosos principalmente frente a ECV (30). Dichos efectos se centran en propiedades antiinflamatorias, mejora de resistencia a la insulina, potencia la acción de la Leptina en ratas obesas, promueve la función de la barrera intestinal, mejora de la dislipidemia, aumenta la lipólisis e inhibe la lipogénesis *de novo* (30), (31). Durante los últimos años, se ha empezado a relacionar dichos efectos con cambios previos en la MI, demostrando la importancia de mantener dicha microbiota en un estado óptimo para poder prevenir o mejorar dichas patologías (30).

Como puede verse en la “Tabla 6”, el **resveratrol** posee efectos antiobesidad fuertemente relacionados con la MI de animales de experimentación. Este polifenol parece incrementar los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, asociados con diversos efectos positivos frente a la obesidad actuando como prebióticos (16), pero también ayudando a la proliferación de especies bacterianas como *Akkermansia Muciniphila* y diversas especies de *Ruminococcaceae* y *Bacteroidales*, que se relacionan positivamente con la reducción de peso corporal y mejora de la barrera intestinal (30).

**Tabla 6:** efectos que produce el **Resveratrol** en la MI de **animales** de experimentación:

<b>Tipo de estudio</b>	<b>Resultados obtenidos</b>	<b>Cambios en la MI</b>	<b>Bibliografía</b>
<b>Ratones C57BL/6J y Kunming</b>	Disminución del peso corporal, con menor deposición de grasa. Mejora de la aterosclerosis	Aumento de los géneros <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i> Disminución de la especie <i>Enterococcus faecalis</i>	(30)
<b>Ratones C57BL</b>	Mejora del metabolismo lipídico, alivio de la inflamación y promueve la función y mejora de la barrera intestinal.	Aumento de los géneros: <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i>	(16)
<b>Ratas Wistar RSV + Quercetina</b>	Disminución del peso corporal y del tejido adiposo Mejora de la sensibilidad a la insulina.	Disminución del filo Firmicutes y aumento del filo Bacteroidetes Aumento especies: <i>Akkermansia muciniphila</i> , y varios tipos de <i>Bacteroidales</i> y <i>Ruminococcaceae</i>	(30)

La **curcumina**, cuya actividad se resumen en la Tabla 7, posee efectos **antinflamatorios**, disminuyendo los niveles de especies proinflamatorias como las pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae y el género *Enterococos* propio del filo Firmicutes (32). El consumo de este polifenol principalmente como especia en diversos platos “Cúrcuma” aumenta la producción de la proteína transmembrana Ocludina, la cual participa en las uniones estrechas de la barrera intestinal y de esta manera se ve mejorada la función de la barrera intestinal (32).

**Tabla 7:** efectos que produce la suplementación con **Curcumina** en la MI de **animales** de experimentación:

<b>Tipo de estudio</b>	<b>Resultados obtenidos</b>	<b>Cambios en la MI</b>	<b>Bibliografía</b>
<b>Ratones y ratas Wistar con obesidad inducida por una dieta alta en grasas y CT</b>	Mejora de la obesidad, con una mayor excreción fecal de CT, efectos antiinflamatorios y aumento de la tasa metabólica basal. Mejora de la estructura de la barrera intestinal	Se vio solventada la disbiosis intestinal, y su MI se asemejó a la de ratas magras sin patologías.	
		Disminuyó los niveles de la familia <i>Enterobacteriaceae</i>	(32)
		Aumentó los niveles de los géneros bacterianos <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i>	(33)
		Disminuyó los niveles del género bacteriano <i>Enterococcus</i>	

A través de los resultados de la “Tabla 8” podemos observar como todos los flavonoides analizados (quercetina, rutina, kaempferol, catequinas, procianidinas y antocianinas), producen efectos similares sobre la MI de animales de experimentación, actuando como prebióticos produciendo una disminución genérica del filo Firmicutes y Actinobacterias, con aumento del filo Bacteroidetes, lo cual se asocia con efectos beneficiosos frente al síndrome metabólico, pudiendo solventar o prevenir la disbiosis intestinal que se aprecia en dichos animales inducidos con una dieta alta en grasas (34).

**Tabla 8:** efectos producidos de diversos polifenoles del grupo de los flavonoides sobre la MI en **animales** de experimentación:

Flavonoide	Tipo de estudio	Resultados obtenidos	Cambios en la MI	Bibliografía
<b>QUERCETINA, RUTINA Y KAEMPFEROL</b>	Ratones C57BL	Mejora del hígado graso no alcohólico, disminución del peso corporal, de los niveles de LPS, y aumento de la producción de AGCC.	Disminución de los filos Firmicutes y Actinobacterias	(15)
			Aumento del filo Bacteroidetes	(34)
			Aumento del género <i>Bifidobacterium</i>	
			Inhibición de los géneros: <i>Bacillus</i> , <i>Clostridium</i> y <i>Staphylococcus</i>	
			Inhibición de especies como <i>Helicobacter Pylori</i>	
<b>CATEQUINAS</b>	Ratas Wistar con obesidad, provocada por una dieta alta en grasas	Disminución del peso, inhibiendo el apetito y con efectos antimicrobianos en la luz intestinal.  Actúan como prebióticos, aumentando la producción de AGCC en este caso especialmente aumentan la producción de Butirato.	Disminución de los filos Firmicutes y Actinobacterias	(16)
			Disminución de la familia Lachnospiraceae	
			Disminución de los géneros: Ruminococcus	
			Aumento de los géneros: Parabacteroides, Bifidobacterium y Lactobacillus	
			Inhibición y/o disminución de las especies: <i>Clostridium histolyticum</i> , <i>Eubacterium clostridium</i> , <i>E coli</i> ...	
<b>PROCIANIDINA PROANTOCIA- NIDINA</b>	Ratones C57BL sometidos a una dieta alta en grasas	Efectos antiinflamatorios, antimicrobianos y mejora de la obesidad con aumento del gasto energético. Mejora de la barrera intestinal con aumento en la producción de moco en la luz intestinal.	Disminución del filo Firmicutes y aumento del filo Bacteroidetes.	(15)
			Aumento de los géneros: <i>Clostridium</i> , <i>Roseburia</i> y <i>Prevotella</i>	(14)
			Considerable aumento de la especie: <i>Akkermansia Muciniphila</i>	
<b>ANTOCIANINA ANTOCIA- NIDINA</b>	Ratones macho C57BL/J alimentados con una dieta alta en grasas	Efectos antiinflamatorios y antioxidantes, con reducción de citocinas proinflamatorias como el factor nuclear kappa B (NFκB), mejora de la tolerancia a la glucosa, reducción de la adiposidad y de los niveles de triglicéridos hepáticos.		(18)
			Aumento de la especie bacteriana: <i>Akkermansia Muciniphila</i>	(23)

### 3.6. Principales mecanismos de acción de los polifenoles mencionados:

Los principales mecanismos por los cuales los polifenoles ejercen sus acciones beneficiosas en nuestro organismo para combatir el síndrome metabólico a través de la modulación de la MI son los siguientes:

- Una vez ingeridos, a través de la MI obtenemos **compuestos bioactivos**, en donde los más conocidos y estudiados son los **ácidos fenólicos**. Estos juegan un papel muy importante para la salud de nuestra microbiota, con efectos **antimicrobianos**, creando en la luz intestinal radicales libres de oxígeno produciendo un ambiente solo favorable para el crecimiento de bacterias aeróbicas estrictas como *Akkermansia Muciniphila*, la cual se ve incrementada en gran medida con estos compuestos y a su vez, se ven inhibidas otro tipo de bacterias que pudieran disputar con dicha especie (18).
- Tras la ingesta de ciertos polifenoles como las **proantocianidinas** presentes principalmente en frutas como las bayas, las uvas y la granada (13), se incrementa la segregación de moco en el intestino por las células calciformes, sirviendo de sustrato energético para especies como *Akkermansia Muciniphila* (18), la cual ejerce diversos efectos positivos que trataremos más adelante (14).
- De manera genérica los polifenoles actúan como **prebióticos**, aumentando la producción de **AGCC** (Butirato, Acetato y propionato), ya que sirven de sustrato a bacterias productoras de dichos compuestos y disminuyendo su excreción a través de las heces. Dichos géneros bacterianos son principalmente: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Roseburia* y *Prevotella* (16), (34). Estos **AGCC** proporcionan energía a los colonocitos e intensifican la producción de mucina que sirve de sustrato energético para la especie bacteriana *Akkermansia Muciniphila* y se ve mejorada la función de la barrera intestinal (14), (16).
- Los **compuestos bioactivos** producidos por la microbiota tras la ingesta de polifenoles también actúan inhibiendo la acción de diversas enzimas digestivas encargadas de la metabolización de carbohidratos (almidón), lípidos y proteínas. De esta manera se ve disminuida la obtención de energía de estos macronutrientes (14), (18). Además, a nivel molecular los polifenoles estimulan la activación de la **AMPK**, la cual induce la oxidación de ácidos grasos en el tejido adiposo, aumenta el gasto energético y mejora la sensibilidad a la insulina, en donde

también participa la activación de la **SIRT 1** ayudando de esta manera a una mejora del **SM** (14), (31).

- Las propiedades **antiinflamatorias** que vemos que poseen la mayor parte de los **polifenoles** se deben principalmente a la inhibición de diversos genes proinflamatorios como el NFκB, COX2, IL-6, TNF-α y descenso de los niveles de LPS (22), (35). De esta manera se favorece la prevención o mejora del **SM** y/o patologías asociadas, como la DM-2 o la obesidad, las cuales comienzan con un proceso inflamatorio progresivo (18).

### **3.7. Proliferación de *Akkermansia Muciniphila* y su efecto sobre la MI:**

Por lo general el consumo de polifenoles en la dieta aumenta en gran medida los niveles de *Akkermansia Muciniphila*, perteneciente al filo bacteriano Verrumicrobia (7). Dicha especie se ha asociado con diversos efectos beneficiosos para nuestro organismo, los cuales dependen en gran medida del estado de nuestra MI y no solo de la abundancia de dicha especie (22).

A continuación, describimos los efectos más importante de esta especie bacteriana y su relación con la MI y mejora del SM en animales de experimentación:

- En animales que han sido sometidos previamente a una dieta alta en grasas y/o fructosa, la cual ha provocado en ellos el desarrollo de obesidad, la suplementación con diversos polifenoles ha favorecido el desarrollo de esta especie bacteriana y con ello una mejora de la MI previamente alterada (20). Especialmente esta especie consigue normalizar la endotoxemia metabólica y con ello una mejora de:
  - La barrera intestinal, produciendo un aumento de la resistencia de la capa mucosa frente a especies patógenas (22).
  - Disminución de la adiposidad y una mejora de: la tolerancia a la glucosa, sensibilidad a la insulina y de la esteatosis hepática (20), (22).
  - Disminuye los niveles de marcadores inflamatorios aliviando o previniendo una posible inflamación sistémica (20).



#### 4. CONCLUSIONES:

- a. Los **estilos de vida** actuales, con el estrés laboral, el sedentarismo, y las dietas occidentales altas en grasas saturadas y productos ultraprocesados provocan una **alteración** de nuestra **MI**, que repercute negativamente en la salud del huésped.
- b. Teniendo en cuenta la participación de nuestra **MI** en diversos procesos metabólicos como la oxidación de las grasas, circulación ácidos biliares, sensibilidad a la insulina o la defensa frente a microorganismos nocivos, una alteración en su composición puede provocar una **disbiosis intestinal** que alteraría todos estos procesos metabólicos, promoviendo un estado inflamatorio crónico y potenciaría la aparición de diversas patologías relacionadas con el **síndrome metabólico**, como la DM-2, EII, esteatosis hepática no alcohólica, obesidad o hipertensión arterial.
- c. Especies bacterianas como *Lactobacillus spp*, *Bifidobacterium spp*, *Akkermansia Muciniphila* y *Prevotella spp*, parece que tienen un especial protagonismo en la prevención del desarrollo de diversas patologías como la **Obesidad**. A través de la mejora de la **barrera intestinal** frente a especies patógenas, aumentando la proliferación de **AGCC** como el butirato, y especialmente la especie bacteriana *Akkermansia Muciniphila* previene o atenúa la **endotoxemia metabólica** la cual produce un estado inflamatorio de bajo grado con repercusiones negativas en el huésped.
- d. Animales de experimentación con obesidad inducida por una dieta alta en grasas y otras patologías como esteatosis hepática, se aprecia en ellos una **disbiosis intestinal** con aumento de especies bacterianas perjudiciales y disminución de especies bacterianas beneficiosas:
  - i. Aumento del filo Firmicutes y Proteobacterias.
  - ii. Disminución del filo Bacteroidetes y Verrumicrobia.
  - iii. Aumento de géneros bacterianos: *Clostridium*, *Ruminococcus* y *Desulfovibrio*.
  - iv. Disminución de los géneros bacterianos: *Bifidobacterium* y *Akkermansia*

- e. En estudios animales, la suplementación de la dieta rica en grasa con diversos tipos de polifenoles como por ejemplo las antocianinas o proantocianidinas presentes en diversas fuentes como extracto de arándano, uva o té verde solventa la disbiosis intestinal proliferando el aumento de especies bacterianas beneficiosas como, *Akkermansia Muciniphila*, *Bifidobacterium spp* y *Lactobacillus spp*, y corrigiendo el ratio Firmicutes / Bacteroidetes, asemejando así la flora bacteriana al de animales delgados y sin patologías.

A pesar de los problemas mencionados a la hora de probar la suplementación con polifenoles en ensayos clínicos con humanos, a la vista de los resultados obtenidos en animales, la utilización de estos compuestos para poder prevenir o mejorar el síndrome metabólico y sus patologías asociadas se convierte en un campo prometedor.

Este trabajo recoge la importancia de mantener a lo largo de la vida una MI en buenas condiciones, en concreto a través de la alimentación, aportando niveles adecuados de carbohidratos no digeribles y distintas fuentes de polifenoles. De esta manera podremos prevenir una posible disbiosis intestinal, la cual está estrechamente relacionada con trastornos intestinales y el desarrollo del síndrome metabólico.

## 6. BIBLIOGRAFÍA:

1. Segata N, Haake SK, Mannon P, Lemon KP, Waldron L, Gevers D, et al. Composition of the adult digestive tract bacterial microbiome based on seven mouth surfaces, tonsils, throat and stool samples. *Genome Biol.* 2012;13(6).
2. Fava F, Rizzetto L, Tuohy KM. Gut microbiota and health: Connecting actors across the metabolic system. En: *Proceedings of the Nutrition Society.* Cambridge University Press; 2019. p. 177-88.
3. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. Vol. 20, *Current Hypertension Reports.* Current Medicine Group LLC 1; 2018.
4. Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. Vol. 15, *Journal of Translational Medicine.* BioMed Central Ltd.; 2017.
5. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GDA, Hirschfield GM, Hold G, et al. The gut microbiota and host health: A new clinical frontier. *Gut.* 1 de febrero de 2016;65(2):330-9.
6. Microbioma - Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP) [Internet]. [citado 9 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://isappscience.org/for-scientists/resources/microbiome/>
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*. 1 de enero de 2019;7(1).
8. Hills RD, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut microbiome: Profound implications for diet and disease. *Nutrients*. 1 de julio de 2019;11(7).
  9. Alves JL d. B, de Sousa VP, Neto MPC, Magnani M, Braga V de A, da Costa-Silva JH, et al. New insights on the use of dietary polyphenols or probiotics for the management of arterial hypertension. Vol. 7, *Frontiers in Physiology*. Frontiers Media S.A.; 2016.
  10. Holscher HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. Vol. 8, *Gut Microbes*. Taylor and Francis Inc.; 2017. p. 172-84.
  11. Wegh CAM, Geerlings SY, Knol J, Roeselers G, Belzer C. Postbiotics and their potential applications in early life nutrition and beyond. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2019.
  12. Edwards CA, Havlik J, Cong W, Mullen W, Preston T, Morrison DJ, et al. Polyphenols and health: Interactions between fibre, plant polyphenols and the gut microbiota. *Nutr Bull*. 1 de diciembre de 2017;42(4):356-60.
  13. Li AN, Li S, Zhang YJ, Xu XR, Chen YM, Li H Bin. Resources and biological activities of natural polyphenols. Vol. 6, *Nutrients*. MDPI AG; 2014. p. 6020-47.
  14. Van Hul M, Cani PD. Targeting Carbohydrates and Polyphenols for a Healthy Microbiome and Healthy Weight. *Current Nutrition Reports*. Current Science Inc.; 2019.
  15. Liu J, He Z, Ma N, Chen Z-Y. Beneficial Effects of Dietary Polyphenols on High-Fat Diet-Induced Obesity Linking with Modulation of Gut Microbiota. *J Agric Food Chem* [Internet]. 27 de diciembre de 2019 [citado 2 de enero de 2020];acs.jafc.9b06817. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jafc.9b06817>
  16. Liu J, He Z, Ma N, Chen Z-Y. Beneficial Effects of Dietary Polyphenols on High-Fat Diet-Induced Obesity Linking with Modulation of Gut Microbiota. *J Agric Food Chem* [Internet]. 8 de enero de 2020 [citado 16 de febrero de 2020];68(1):33-47. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jafc.9b06817>
  17. Tedjo DI, Jonkers DMAE, Savelkoul PH, Masclee AA, Best N Van, Pierik MJ, et al. The effect of sampling and storage on the fecal microbiota composition in healthy and diseased subjects. *PLoS One*. 29 de mayo de 2015;10(5).
  18. Castro-Barquero S, Lamuela-Raventós RM, Doménech M, Estruch R. Relationship between mediterranean dietary polyphenol intake and obesity. Vol. 10, *Nutrients*. MDPI AG; 2018.
  19. Nagao-Kitamoto H, Kitamoto S, Kuffa P, Kamada N. Pathogenic role of the gut microbiota in gastrointestinal diseases. Vol. 14, *Intestinal Research*. Korean Association for the Study of Intestinal Diseases; 2016. p. 127-38.
  20. Roopchand DE, Carmody RN, Kuhn P, Moskal K, Rojas-Silva P, Turnbaugh PJ, et al. Dietary polyphenols promote growth of the gut bacterium *akkermansia muciniphila* and attenuate high-fat diet-induced metabolic syndrome. *Diabetes*. 1 de agosto de 2015;64(8):2847-58.
  21. Lin S, Wang Z, Lam KL, Zeng S, Tan BK, Hu J. Role of intestinal microecology in the regulation of energy metabolism by dietary polyphenols and their metabolites. Vol. 63, *Food and Nutrition Research*. Swedish Nutrition Foundation; 2019.
  22. Anê FF, Nachbar RT, Varin T V., Vilela V, Dudonné S, Pilon G, et al. A polyphenol-rich cranberry extract reverses insulin resistance and hepatic steatosis independently of body weight loss. *Mol Metab*. 1 de diciembre de 2017;6(12):1563-73.
  23. Jiao X, Wang Y, Lin Y, Lang Y, Li E, Zhang X, et al. Blueberry polyphenols extract as a

- potential prebiotic with anti-obesity effects on C57BL/6 J mice by modulating the gut microbiota. *J Nutr Biochem*. 1 de febrero de 2019;64:88-100.
24. Collins B, Hoffman J, Martinez K, Grace M, Lila MA, Cockrell C, et al. A polyphenol-rich fraction obtained from table grapes decreases adiposity, insulin resistance and markers of inflammation and impacts gut microbiota in high-fat-fed mice. *J Nutr Biochem*. 1 de mayo de 2016;31:150-65.
  25. Suez J, Shapiro H, Elinav E. Role of the microbiome in the normal and aberrant glycemic response. *Clin Nutr Exp*. 1 de abril de 2016;6:59-73.
  26. Rothenberg DON, Zhou C, Zhang L. A Review on the Weight-Loss Effects of Oxidized Tea Polyphenols. Vol. 23, *Molecules* (Basel, Switzerland). 2018.
  27. Fraga CG, Croft KD, Kennedy DO, Tomás-Barberán FA. The effects of polyphenols and other bioactives on human health. 2019;10:514.
  28. Murota K, Nakamura Y, Uehara M. Flavonoid metabolism: The interaction of metabolites and gut microbiota. Vol. 82, *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*. Japan Society for Bioscience Biotechnology and Agrochemistry; 2018. p. 600-10.
  29. Kravchenko L V., Avran'Eva LI, Guseva G V., Aksenov I V. Effects of polyphenols on activity of glycosyl hydrolases in the cecum of rats fed obesity inducing diets. *Vopr Pitan*. 2019;88(3):63-8.
  30. Chaplin A, Carpéné C, Mercader J. Resveratrol, metabolic syndrome, and gut microbiota. Vol. 10, *Nutrients*. MDPI AG; 2018.
  31. Ardid-Ruiz A, Ibars M, Mena P, Del Rio D, Muguerza B, Bladé C, et al. Potential involvement of peripheral leptin/STAT3 signaling in the effects of resveratrol and its metabolites on reducing body fat accumulation. *Nutrients*. 14 de noviembre de 2018;10(11).
  32. Lopresti AL. The Problem of Curcumin and Its Bioavailability: Could Its Gastrointestinal Influence Contribute to Its Overall Health-Enhancing Effects? *Adv Nutr* [Internet]. 2018 [citado 27 de febrero de 2020];9(1):41-50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29438458>
  33. Wang S, Moustaid-Moussa N, Chen L, Mo H, Shastri A, Su R, et al. Novel insights of dietary polyphenols and obesity. Vol. 25, *Journal of Nutritional Biochemistry*. NIH Public Access; 2014. p. 1-18.
  34. Bond T, Derbyshire E. Tea Compounds and the Gut Microbiome: Findings from Trials and Mechanistic Studies. *Nutrients*. 1 de octubre de 2019;11(10).
  35. Peyrol J, Riva C, Amiot MJ. Hydroxytyrosol in the prevention of the metabolic syndrome and related disorders. Vol. 9, *Nutrients*. MDPI AG; 2017.