



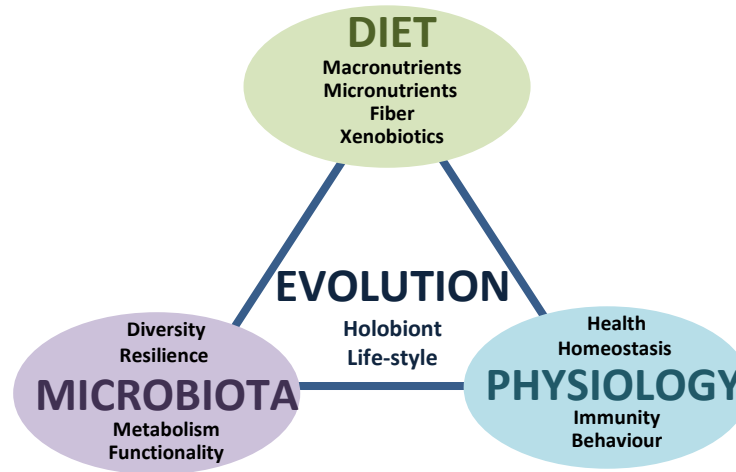
PREBIÓTICOS Y SU IMPACTO EN LA MICROBIOTA INTESTINAL

Teresa Requena

t.requena@csic.es

*Instituto de Investigación en
Ciencias de la Alimentación CIAL*

MICROBIOMA Y DIETA



Requena et al. 2018 Food Funct 9:688 Diet and microbiota linked in health and disease

La disponibilidad de nutrientes es el principal regulador de la composición microbiana y su metabolismo

Nutrientes que alcanzan el colon

Alrededor de 17% **Proteína** (4-10 g/d) *Clostridium*, *Bacteroides*, *Proteobacteria* y *Lactobacillus*

Grasa (5%) *Bacteroides*, *Turicibacter*, *Alistipes* and *Bilophila*

Carbohidratos no digeribles (15-30 g/d): “microbiota-accessible carbohydrates (MAC)”

SCIENTIFIC OPINION

Scientific Opinion on Dietary Reference Values for carbohydrates and dietary fibre¹

CARBOHIDRATOS FIBRA

Categorías nutricionales. Recomendaciones

Carbohidratos glicémicos (amiláceos), son digeridos y absorbidos en el intestino delgado.

Monosacáridos (glucosa, fructosa), disacáridos (sacarosa, lactosa), malto-oligosacáridos y almidón.

Ingesta recomendada diaria de 45-60% del total de energía ingerida.

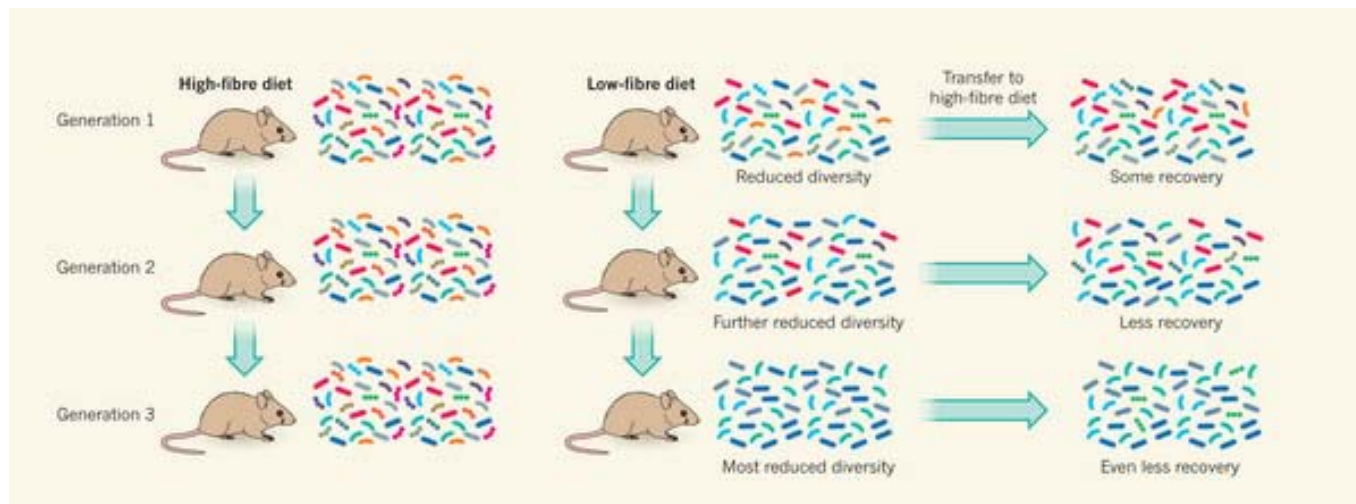
Fibra dietética (carbohidratos no digeribles), alcanzan el colon intactos.

Fibra insoluble (celulosa, hemicelulosa, lignina) y ***Fibra soluble*** (oligosacáridos con GP>3, pectinas, almidón resistente, glucanos, mucílagos) [diferenciación metodológica y no predice efectos fisiológicos; recomendación de términos a extinguir FAO/WHO 1998].

Ingesta recomendada diaria de 25 g, adecuada para deposiciones normales en adultos sanos y basada en su papel de funcionalidad intestinal.

Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations

Erica D. Sonnenburg^{1*}, Samuel A. Smits^{1*}, Mikhail Tikhonov^{2,3}, Steven K. Higginbottom¹, Ned S. Wingreen^{4,5} & Justin L. Sonnenburg¹



Una dieta baja en fibra reduce la **diversidad** de especies en la **microbiota intestinal** que puede recuperarse en una primera generación al pasar a una dieta alta en fibra. La pérdida de la diversidad empeora en cada generación posterior al mantener una dieta baja en fibra, y también el grado de recuperación al aumentar la fibra en la dieta. Cambios que implican la extinción de algunas especies microbianas.

PREBIOTICOS

“Factor bifidus”

1950s: “componente de la leche humana que aumenta las bifidobacterias del lactante”

“Prebiótico”

Gibson & Roberfroid (1995) *J. Nutr.* 1995 125:1401

“Ingrediente alimentario **no digestible** que ejerce un efecto beneficioso para la salud al estimular **selectivamente** el crecimiento y/o la actividad de un determinado número de bacterias en el **colon** y así mejora la salud del hospedador”

The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics

Glenn R. Gibson¹, Robert Hutkins², Mary Ellen Sanders³, Susan L. Prescott⁴, Raylene A. Reimer⁵, Seppo J. Salminen⁶, Karen Scott⁷, Catherine Stanton⁸, Kelly S. Swanson⁹, Patrice D. Cani¹⁰, Kristin Verbeke¹¹ and Gregor Reid¹²

NATURE REVIEWS | GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY

VOLUME 14 | AUGUST 2017 | 491

Sustrato que es utilizado selectivamente por los microorganismos del hospedador confiriendo un beneficio para la salud

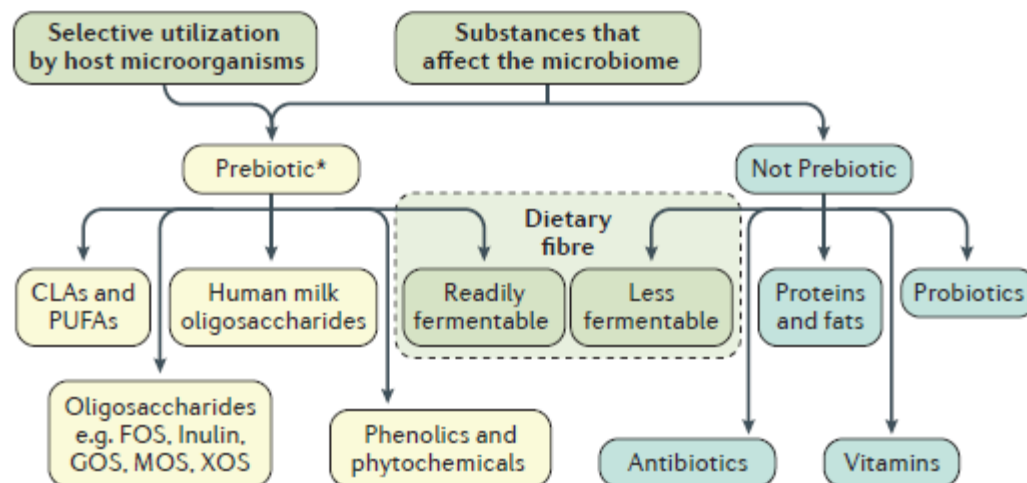
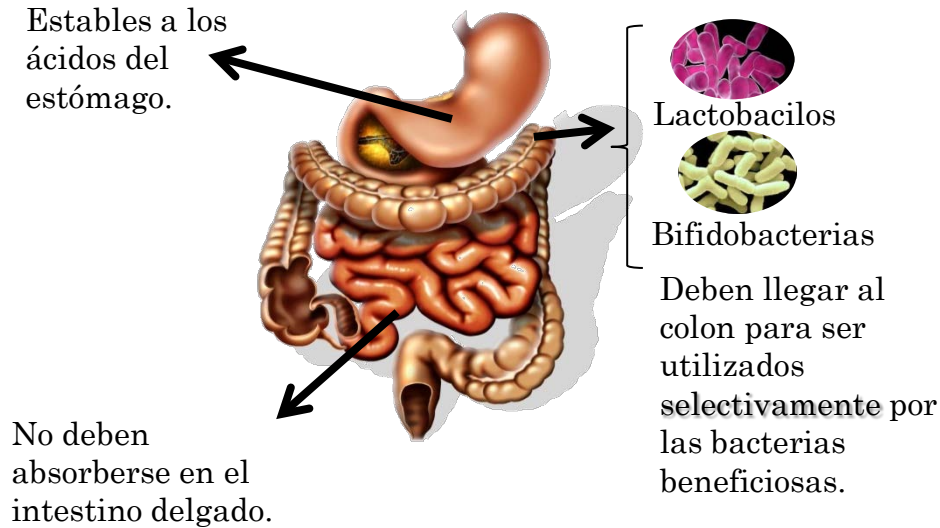


Figure 1 | Distinguishing what is considered a prebiotic with the proposed definition. Prebiotics must be selectively utilized and have adequate evidence of health benefit for the target host. Dietary prebiotics must not be degraded by the target host enzymes.

*The figure shows candidate as well as accepted prebiotics in that levels of evidence currently vary, with FOS and GOS being the most researched prebiotics. CLA, conjugated linoleic acid; PUFA, polyunsaturated fatty acid; FOS, fructooligosaccharides; GOS, galactooligosaccharides; MOS, mannanoligosaccharide; XOS, xylooligosaccharide.



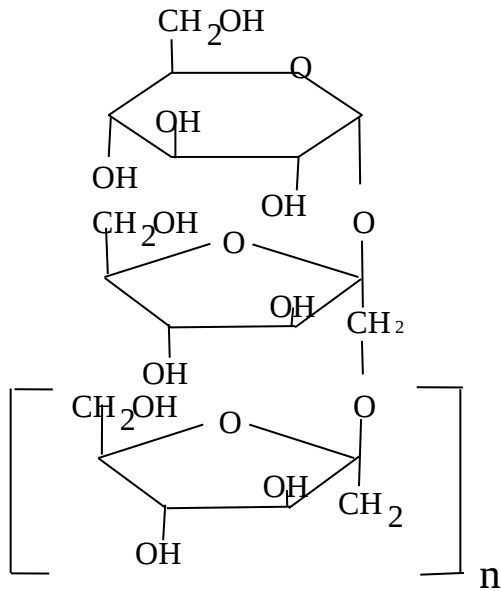
A. Katsnelson: Prebiotics gain prominence but remain poorly defined. PNAS (2016) 113:14169



Requisitos Prebióticos

- i) **No ser hidrolizado o absorbido en el tracto gastrointestinal superior** (esófago, estómago y duodeno). Debe ser resistente a la acidez gástrica, a la hidrólisis por enzimas digestivas y no absorberse en el intestino delgado
- ii) **Ser metabolizado selectivamente por bacterias beneficiosas** de la microbiota intestinal (modulación de microbiota)
- iii) **Ser capaz de inducir efectos fisiológicos beneficiosos para la salud** (locales y/o sistémicos)

PREBIÓTICOS



Carbohidratos

CARBOHIDRATOS (metabolismo microbiano sacarolítico)

Genoma humano: 17 glicosil hidrolasas

Microbioma intestinal: 60.000 enzimas

Di- y trisacáridos: lactulosa, lactitol, lactosacarosa, etc.

Oligosacáridos: Grado de polimerización (GP) entre 3 y 10 unidades de fructosa, galactosa, etc.

Polisacáridos: inulina, almidón resistente, etc.

CARBOHIDRATOS PREBIÓTICOS

- Origen natural

(extracción, hidrólisis) FOS, ALMIDÓN

Frutas, verduras, hortalizas



Legumbres y cereales



Miel



Leche materna: - humana - otros mamíferos



Inulina

(achicoria, cebolla, espárrago, trigo)

Almidón no digerible

(legumbres)

Rafinosa

(soja, miel)

Oligosacáridos complejos

(leche)

- Síntesis enzimática

(isomerización, transglucosilación) LACTULOSA, GOS

BENEFICIOS EN SALUD DE PREBIÓTICOS

- ☼ **Modulación de la microbiota intestinal**
- ☼ **Mejora del tránsito intestinal**
- ☼ **Mejora del metabolismo energético**
- ☼ **Pediatría**



BENEFICIOS EN SALUD DE PREBIÓTICOS

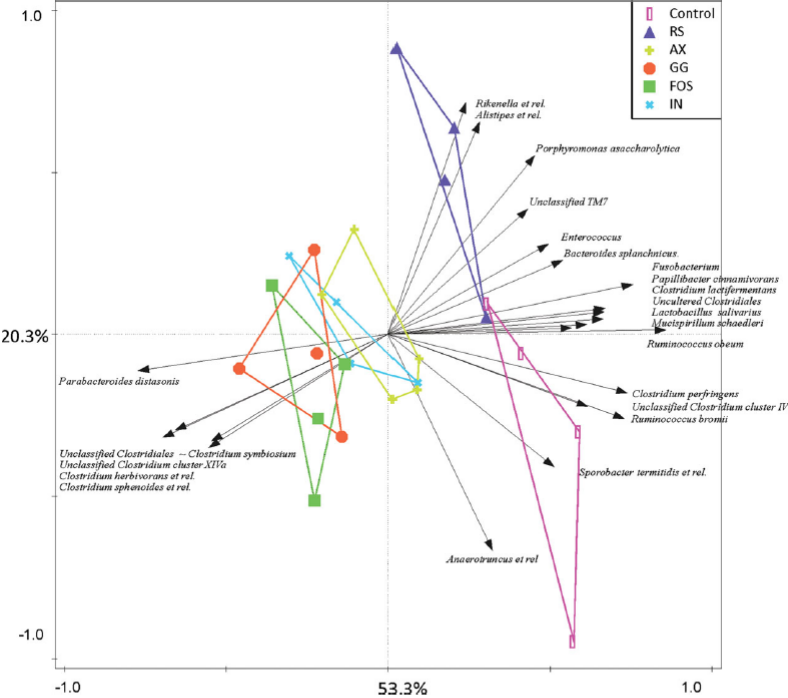
☼ **Modulación de la microbiota intestinal**

☼ Mejora del tránsito intestinal

☼ Mejora del metabolismo energético

☼ **Pediatría**

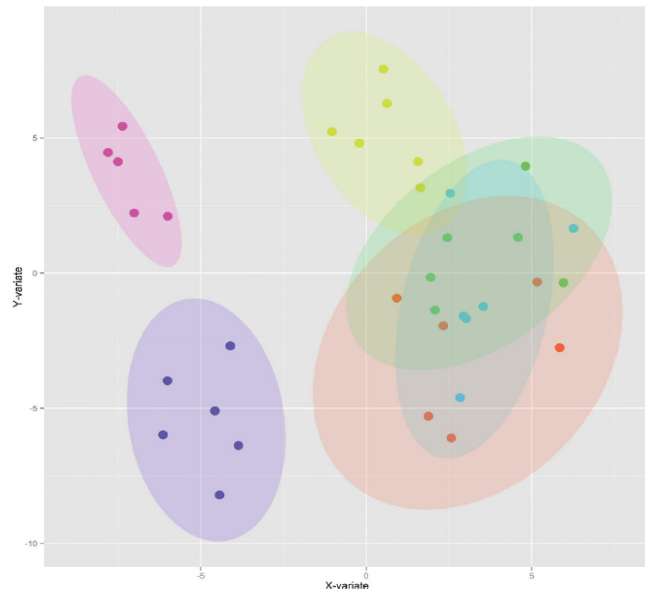




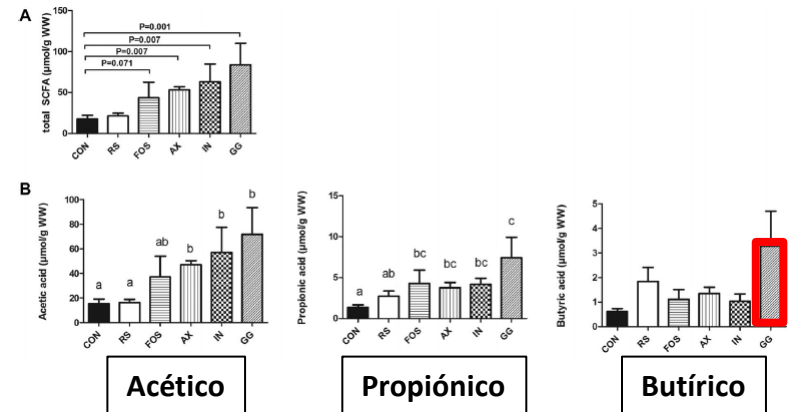
Prebiótico 10% dieta (ratas)

- **CON** Control
- ▲ **RS** Almidón resistente (intacto en heces)
- ◆ **AX** Arabinoxilano
- **GG** Goma guar - galactomanano
- **FOS** Oligofructosa GP 2-7
- ✕ **IN** Inulina GP 2-60

Modulación de microbiota colónica por prebióticos



Expresión génica de células epiteliales colónicas



Clostridium clusters IV y XIVa asociados al consumo de prebióticos, la formación de SCFA y la expresión en la mucosa intestinal de genes relacionados con procesos de generación de energía

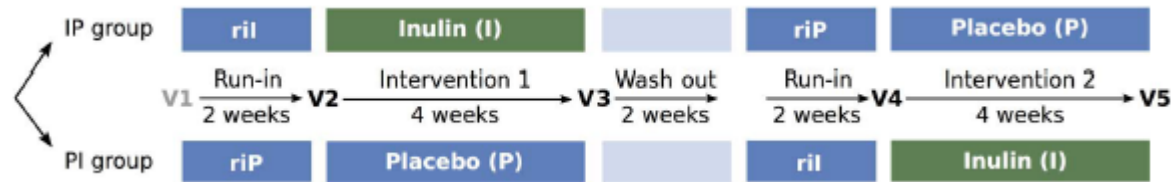
Lange et al. (2015) Mol Nutr Food Res 59:1590

Prebiotic inulin-type fructans induce specific changes in the human gut microbiota

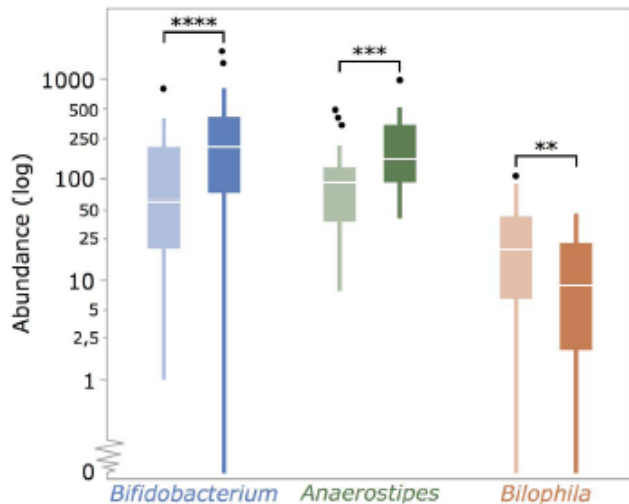
Doris Vandeputte,^{1,2,3} Gwen Falony,^{1,2} Sara Vieira-Silva,^{1,2} Jun Wang,^{1,2} Manuela Sailer,⁴ Stephan Theis,⁴ Kristin Verbeke,⁵ Jeroen Raes^{1,2,3}

To cite: Vandeputte D, Falony G, Vieira-Silva S, et al. *Gut* 2017;**66**:1968–1974.

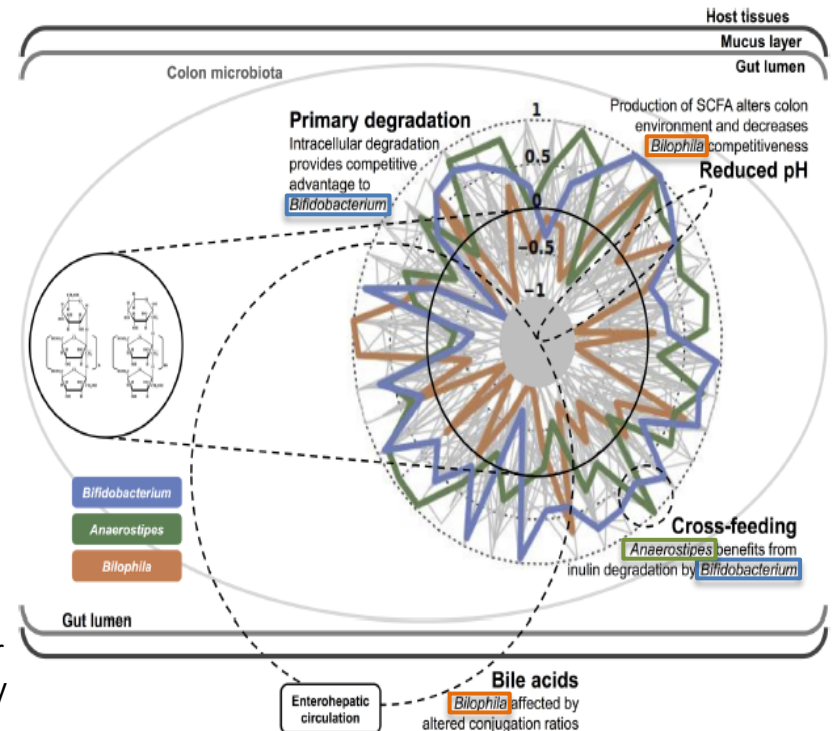
Inulina
12 g / día



Estudio de intervención aleatorizado, doble-ciego, controlado por placebo (maltodextrina) y cruzado en individuos con estreñimiento



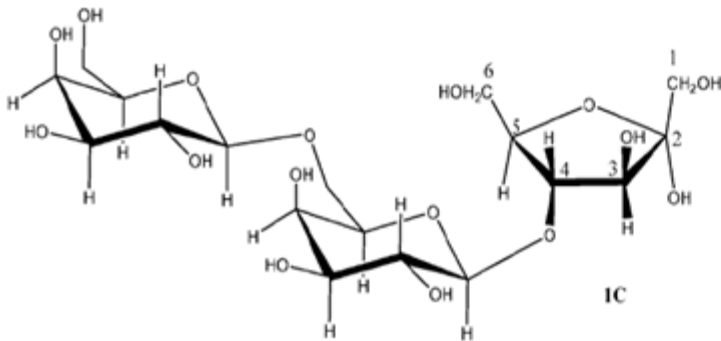
Correlación con menor consistencia de heces y mayor bienestar





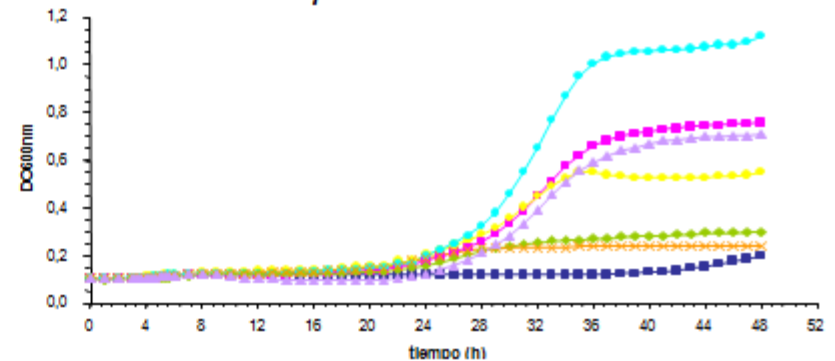
Prebióticos de fermentación selectiva

Oligosacáridos derivados de la lactulosa (OsLu)

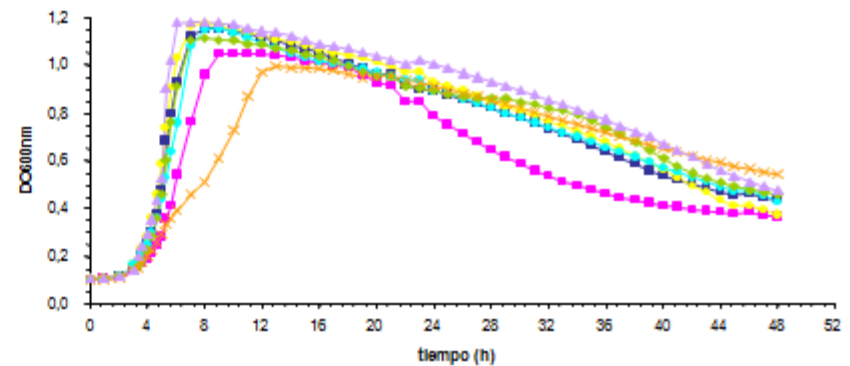


- 6'-galactosil lactulosa 
- 1, 1'-galactosil lactulosa 
- 4'-galactosil lactulosa 

L. plantarum CLB7



L. reuteri R13



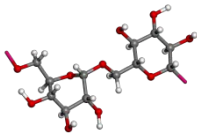
Prebióticos de fermentación lenta

Colon Tranverso

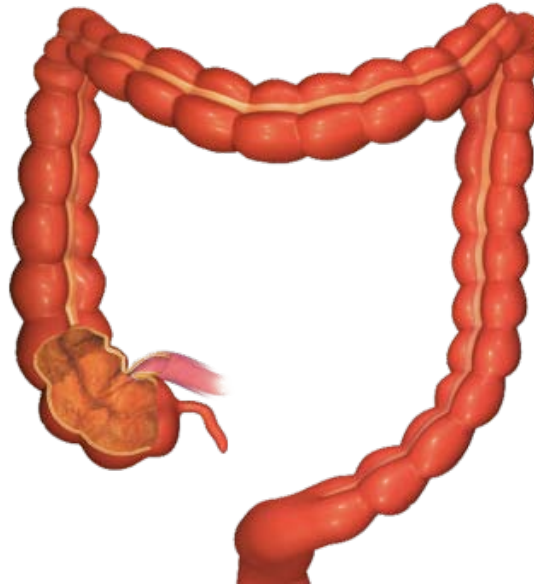
ralentización de la fermentación = descenso de sustratos disponibles

Colon Ascendente

fermentation muy activa

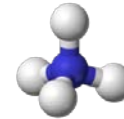


oligosacáridos

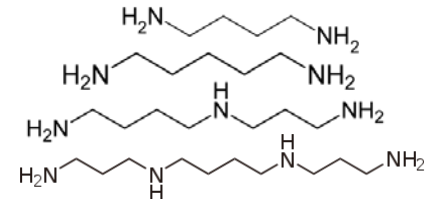


Colon Descendente

fermentation baja de carbohidratos y alta de proteínas



amoniaco

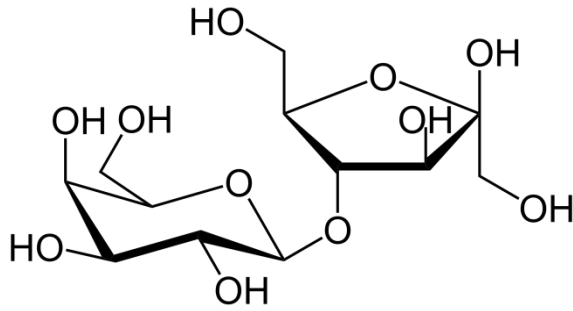


poliaminas

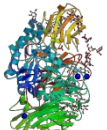
Nuevos prebióticos capaces de modular la microbiota de **regiones colónicas distales**, dominadas por metabolismo proteolítico



Prebióticos de fermentación lenta



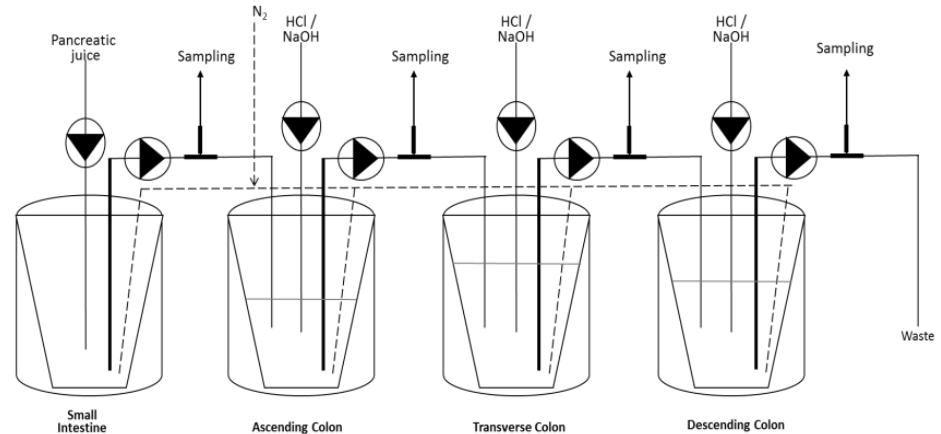
lactulosa


 β -galactosidasa
 transgalactosilación

Oligosacáridos
 derivados de
 Lactulosa: **OsLu**

Sustitución de carbohidratos de la
 dieta fácilmente fermentables
 (almidón soluble, fructosa) por **OsLu**

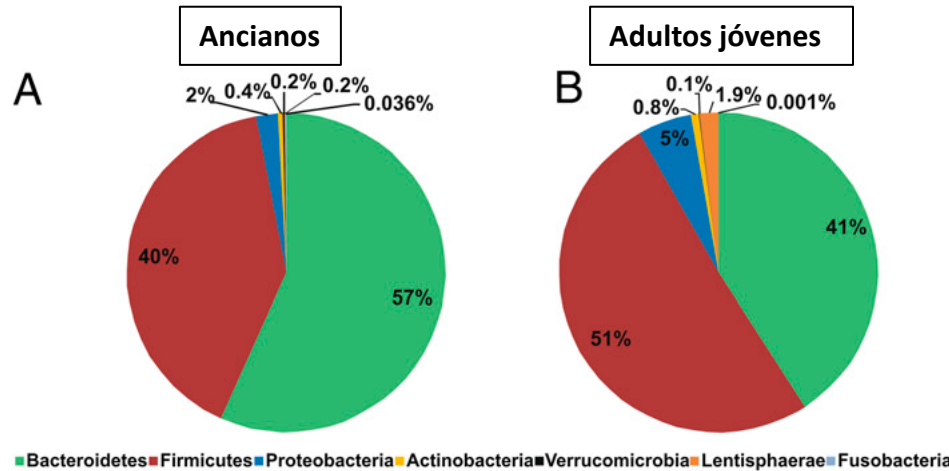
La presencia de **OsLu** mantiene la
 producción neta de ácido butírico por la
 microbiota colónica y evita la completa
 transición a perfiles de metabolismo
 proteolítico



Compound		HE	LE OsLu	LE
Total SCFA	AC	88.24 ± 2.53	59.17 ± 12.36	36.54 ± 0.74
	TC	110.04 ± 14.50	94.30 ± 16.12	50.89 ± 1.36
	DC	120.35 ± 2.50	86.88 ± 0.21	54.80 ± 0.21
Butyric acid	AC	21.39 ± 0.43	13.58 ± 4.29	0.05 ± 0.08
	TC	27.53 ± 4.24	22.28 ± 3.63	3.36 ± 0.13
	DC	25.34 ± 0.43	16.38 ± 0.77	3.34 ± 0.62
Ammonium	AC	4.05 ± 1.19	7.07 ± 3.09	22.39 ± 4.97
	TC	34.80 ± 15.79	50.61 ± 6.44	50.44 ± 6.99
	DC	55.68 ± 19.23	67.50 ± 5.15	63.10 ± 2.47



Microbiota Intestinal y Envejecimiento

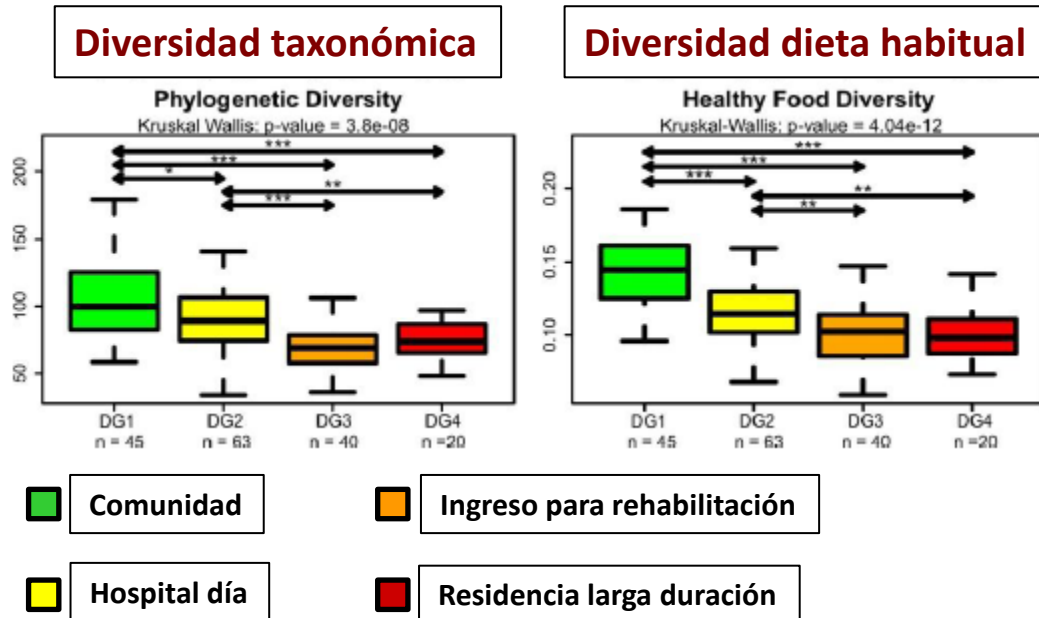


Reducida diversidad microbiana

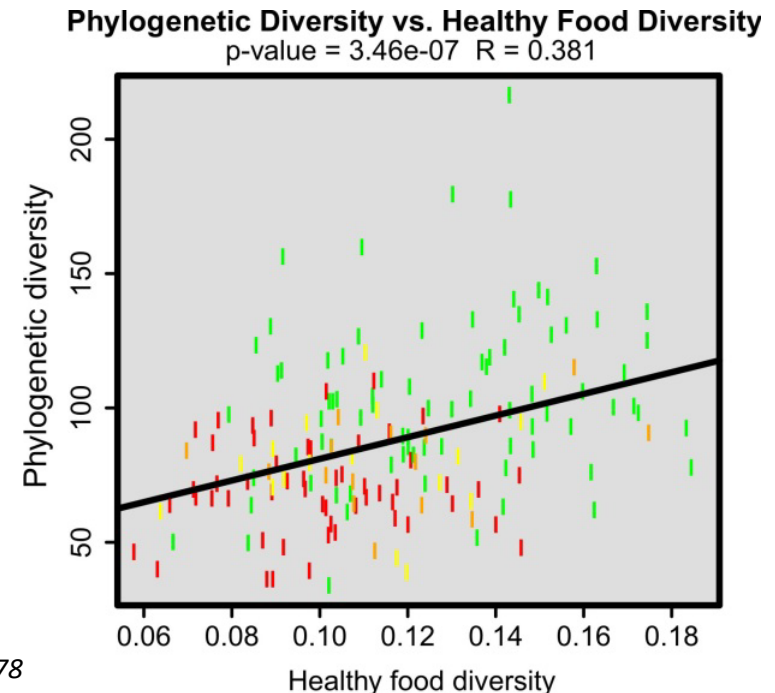
Descenso significativo de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium* XIVa y IV (butírico)

Aumento de *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae*, clostridios, (patobiones): incremento *Clostridium difficile* (antibióticos)

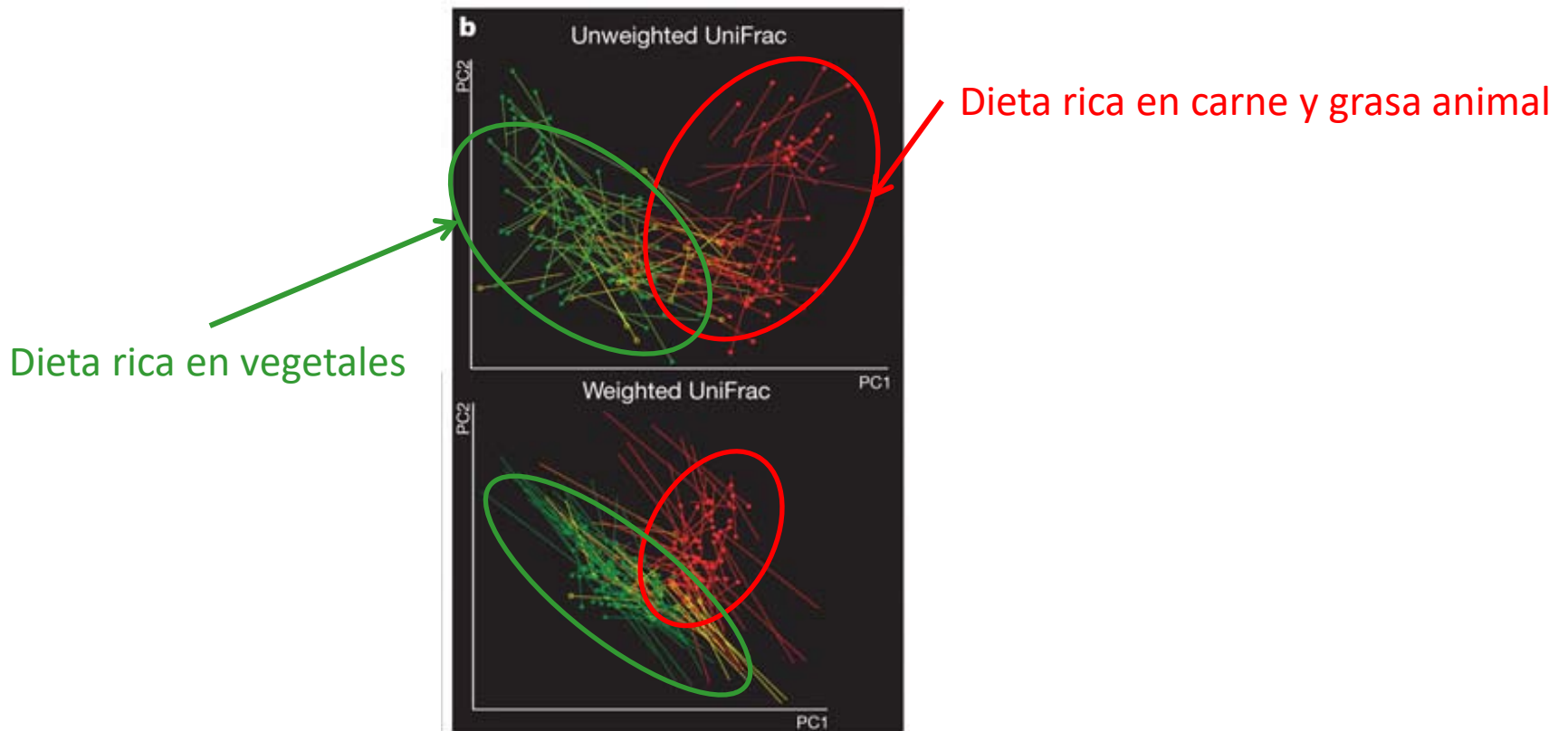
Claesson et al. (2011) PNAS 108:4586



Claesson et al. (2012) Nature 488:178

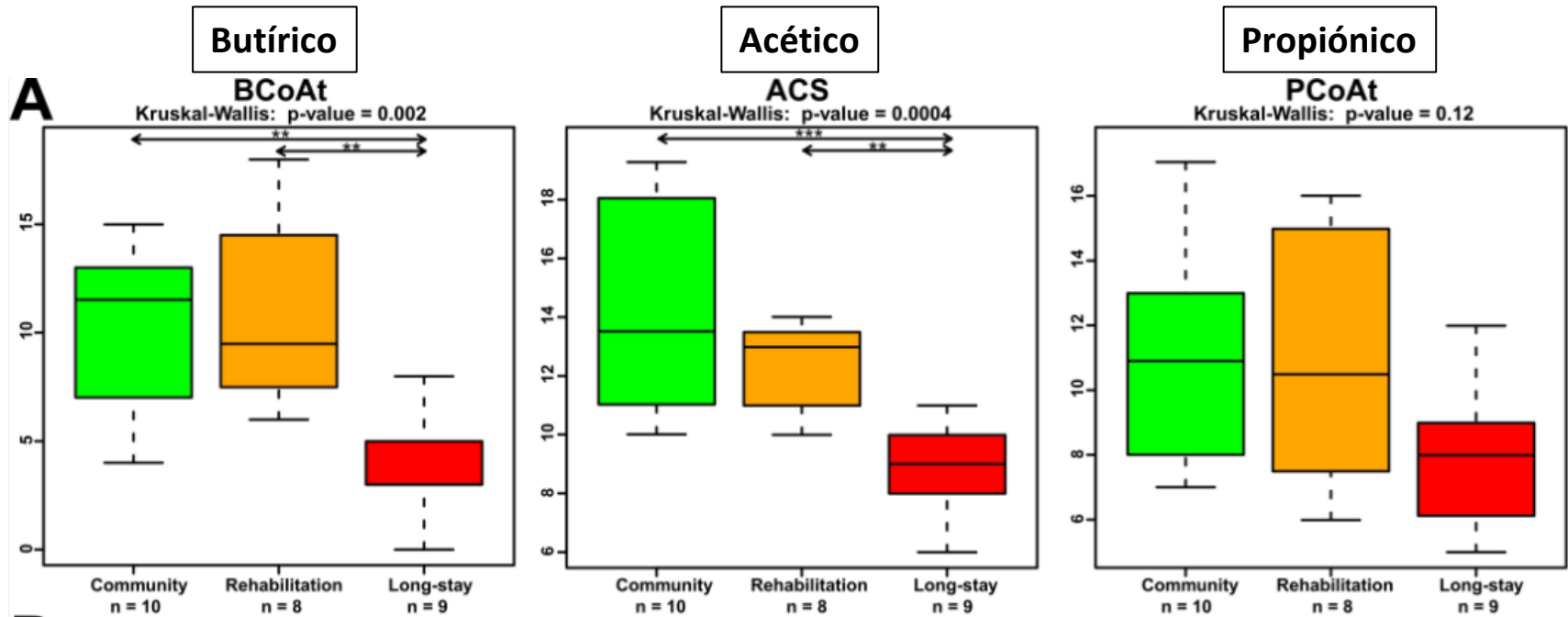


Agrupamiento de la Microbiota que muestra la influencia de la dieta en ancianos que residen en su domicilio (Comunidad)



Microbiota Intestinal, Fibra, Envejecimiento

Funcionalidad (SCFA)



Claesson et al. (2012) Nature 488:178

- Correlación positiva significativa entre diversidad microbiana, dieta variada y con fibra, formación de SCFA y menores indicadores de fragilidad y marcadores de inflamación
- Modulación microbiológica mediante intervención dietética → envejecimiento saludable

BENEFICIOS EN SALUD DE PREBIÓTICOS

☼ **Modulación de la microbiota intestinal**

☼ **Mejora del tránsito intestinal**

☼ **Mejora del metabolismo energético**

☼ **Pediatría**



Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología: probióticos y prebióticos. Febrero 2017

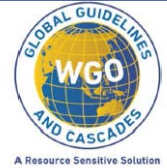


Table 7 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine levels of evidence for treatment benefits relative to the question “Does this intervention help?”

Evidence level	Study type
1*	Systematic review of randomized trials or <i>n</i> -of-1 trials
2*	Randomized trial or observational study with dramatic effect
3*	Nonrandomized controlled cohort / follow-up study †
4*	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies †
5	Mechanism-based reasoning

LACTULOSA

Indicaciones **ADULTOS** de prebióticos en encefalopatía hepática

Liver disease					
Hepatic encephalopathy	Nonabsorbable disaccharides (lactulose)	45–90 g/daily	1	[29]	–

Indicaciones **ADULTOS** de prebióticos en estreñimiento

Functional constipation					
	Lactulose	20–40 g/d	2	[58]	–
	Oligofructose	20 g/d	3	[59]	–
	Fructo-oligosaccharide (FOS) and <i>Lactobacillus paracasei</i> (Lpc-37), <i>L. rhamnosus</i> (HN001), <i>L. acidophilus</i> (NCFM) and <i>Bifidobacterium lactis</i> (HN019)	6 g (FOS) + 10 ⁸ –10 ⁹ CFU once daily	3	[60]	–

SCIENTIFIC OPINION

Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to “native chicory inulin” and maintenance of normal defecation by increasing stool frequency pursuant to Article 13.5 of Regulation (EC) No 1924/2006¹

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)^{2,3}

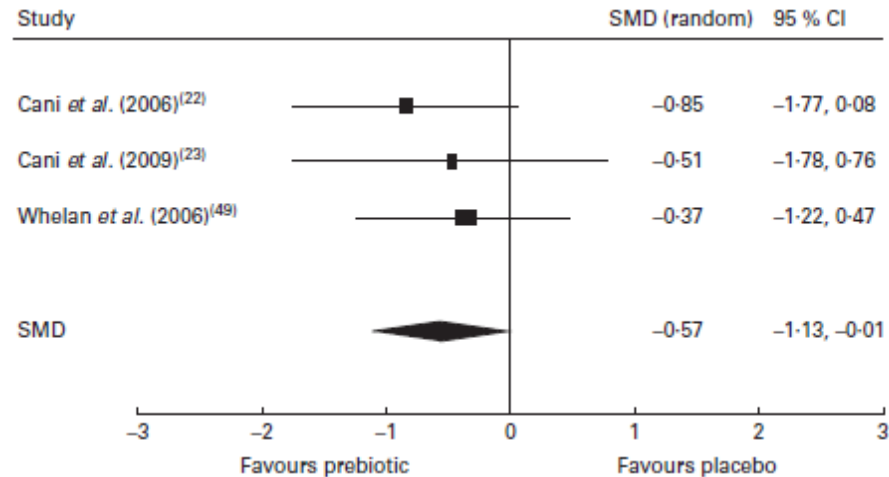
“Chicory inulin contributes to maintenance of normal defecation by increasing stool frequency”. In order to obtain the claimed effect, 12 g of “native chicory inulin” should be consumed daily.
(general population)

BENEFICIOS EN SALUD DE PREBIÓTICOS

- ☼ **Modulación de la microbiota intestinal**
- ☼ **Mejora del tránsito intestinal**
- ☼ **Mejora del metabolismo energético**
- ☼ **Pediatría**



Prebióticos y metabolismo energético



Prebióticos y saciedad. FOS

Prebiotic supplementation improves appetite control in children with overweight and obesity: a randomized controlled trial¹⁻³

Megan P Hume,⁴ Alissa C Nicolucci,⁴ and Raylene A Reimer^{4,5}*

⁴Faculty of Kinesiology and ⁵Department of Biochemistry and Molecular Biology, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

AJCN. First published ahead of print February 22, 2017 as doi: 10.3945/ajcn.116.140947

Baseline characteristics of participants according to treatment group¹

	Prebiotic group	Placebo group	P
Participants (F/M), n/n	10/12	8/12	0.72
Age, y	10.4 ± 1.6	10.2 ± 1.6	0.72
Height, cm	148.1 ± 2.4	147.1 ± 2.8	0.78
Body weight, kg	58.5 ± 3.1	59.6 ± 4.5	0.84
BMI z score	2.03 ± 0.07	2.04 ± 0.10	0.94

FOS

8 g / día 16 semanas

Placebo (maltodextrina) 3,3 g / día (isocalórico)

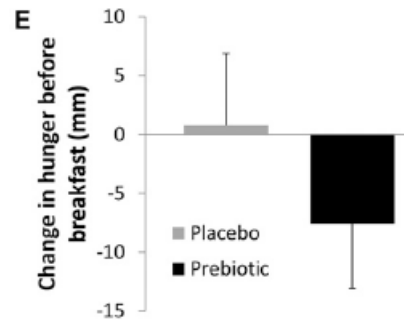
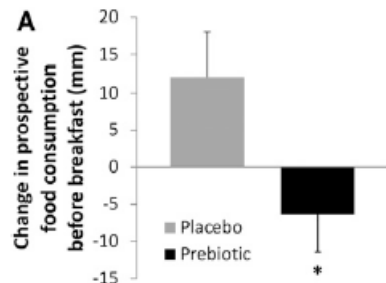
Desayuno buffet
ad libitum
(tiempo 0 y 16 semanas)



Gastroenterology 2017;153:711–722

Prebiotic Reduces Body Fat and Alters Intestinal Microbiota in Children With Overweight or Obesity

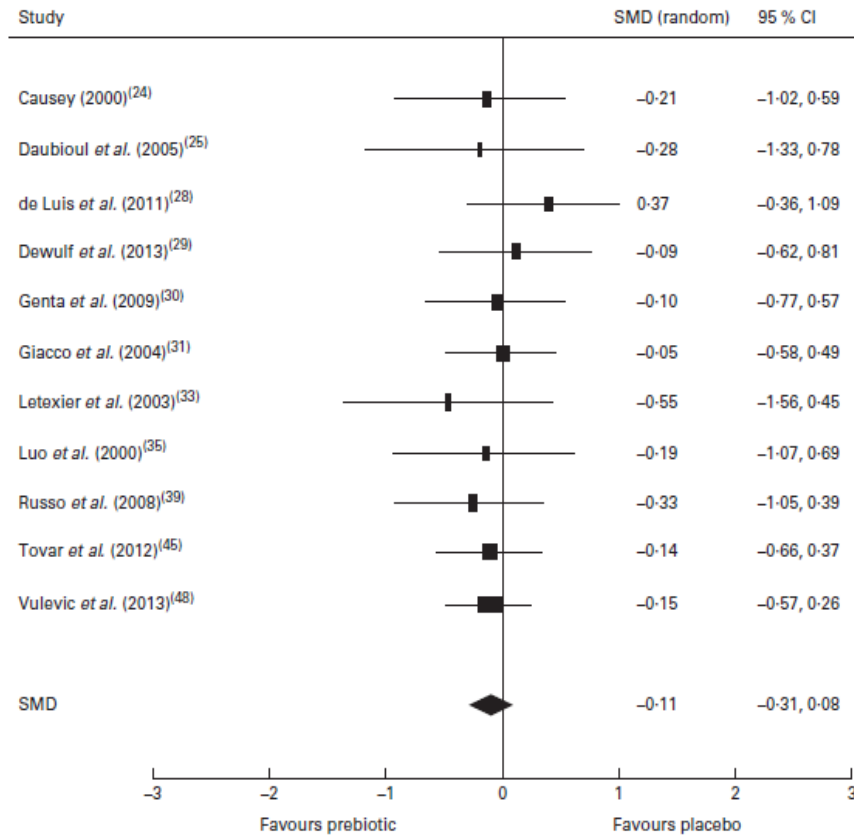
Alissa C. Nicolucci, Megan P. Hume, Inés Martínez, Shyamchand Mayengbam, Jens Walter, Raylene A. Reimer



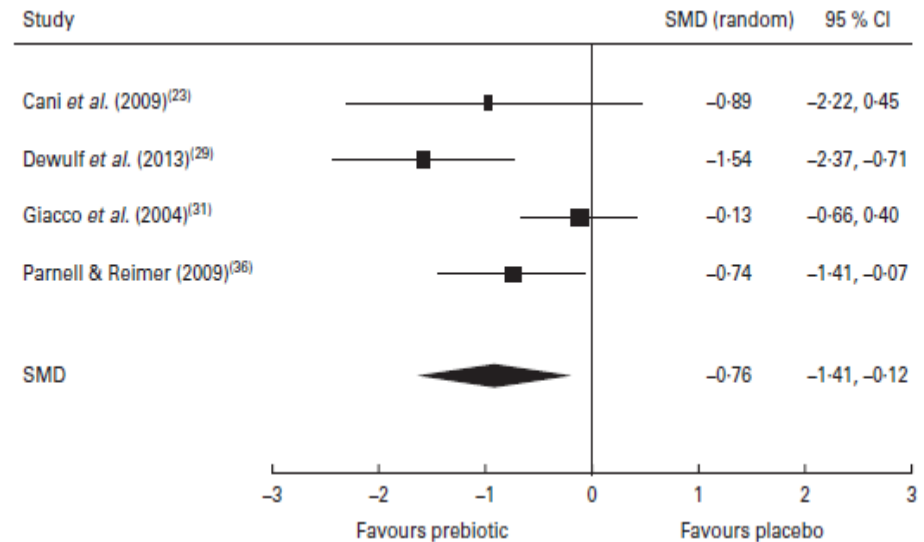
Mejora significativa de la
sensación de menor apetito y
reducción del consumo energético

- ✓ Descenso significativo: peso corporal, porcentaje de grasa corporal y del tronco, y de triglicéridos séricos
- ✓ Aumento significativo de *Bifidobacterium*

Prebióticos y metabolismo energético



Prebióticos y triglicéridos. FOS, inulina



Prebióticos y glucemia. FOS

SCIENTIFIC OPINION

Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to non-digestible carbohydrates and a reduction of post-prandial glycaemic responses pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006¹

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)^{2,3}

Health claim related to fructo-oligosaccharides (FOS) from inulin and a reduction of post-prandial glycaemic responses. Non-digestible carbohydrates including FOS are resistant to hydrolysis and absorption in the small intestine and do not contribute to post-prandial glycaemia.

Opinion of non-digestible carbohydrates (e.g. non-starch polysaccharides, resistant oligosaccharides and resistant starch) which should replace sugars in foods or beverages in order to obtain the claimed effect.

Alimentos / bebidas que contienen carbohidratos no digeribles en lugar de azúcar (al menos sustitución del 20%) pueden declarar una **reducción de la respuesta glicémica posprandial** (población general)

BENEFICIOS EN SALUD DE PREBIÓTICOS

- Modulación de la microbiota intestinal
- Mejora del tránsito intestinal
- Mejora del metabolismo energético
- **Pediatría**



OLIGOSACÁRIDOS DE LECHE HUMANA (HMO)

Leche humana: lactosa (55-70 g/L); HMO (12-14 g/L)

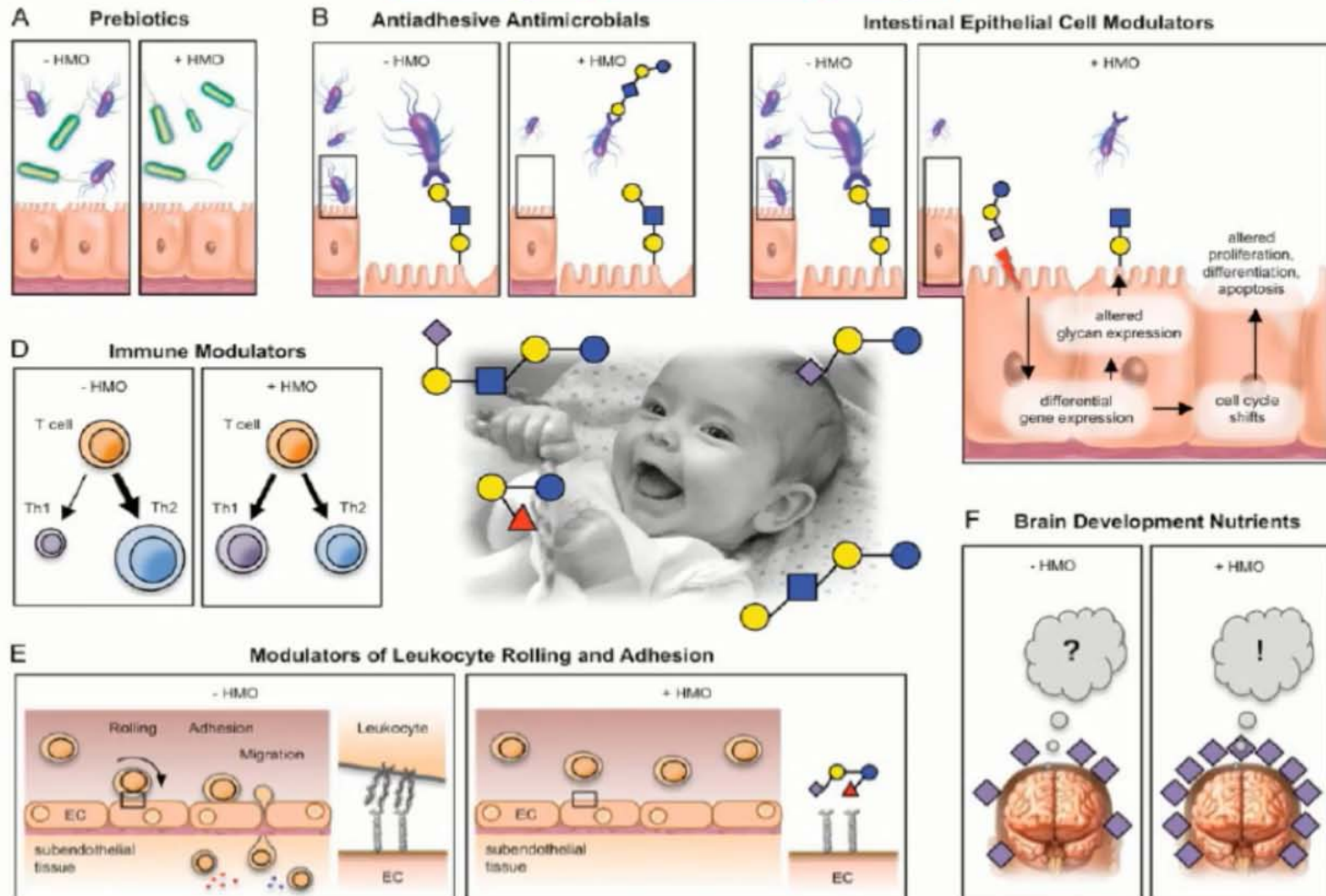


1000 compuestos (caracterizados más de 200; totalmente identificados 80, elevada diversidad estructural)

Estructura

	Monómeros	Enlaces	Degradación en tracto GI superior
HMO	Glucosa Galactosa <i>N</i> -acetil-neuroamínico <i>N</i> -acetil-glucosamina Fucosa	variable	NO

OLIGOSACÁRIDOS DE LECHE HUMANA



Bode. *Glycobiol* 2012, 22: 1147-1162

Bode. *Early Hum Dev* 2015, 91: 619-622

- o Protección frente a patógenos
- o Estimulación del sistema immune mucosal y sistémico
- o Desarrollo y maduración intestinal y cerebral
- o **PREBIOTICOS**

Prebióticos en Pediatría

Fórmulas lácteas infantiles

- Síntesis y/o enriquecimiento moléculas análogas a **HMO**. 2'-Fucosil lactosa
- **FOS** y **GOS** (1:9; 0,8 g/100 mL): efecto bifidogénico, aumento de SCFA
- Absorción de **minerales** (crecimiento y salud ósea)
- Combinación con **probióticos**