

Microbiota intestinal y actividad física intensa

José Antonio Villegas García

Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia

Recibido: 29.05.2014
Aceptado: 03.06.2014

Resumen

Los trastornos gastrointestinales son bastante comunes entre los deportistas (30% a 70%). En este sentido, tanto la intensidad como el tipo de actividad deportiva han demostrado ser factores que contribuyen a estos problemas (acciones mecánicas, modificaciones del flujo sanguíneo gastrointestinal, y cambios neuroendocrinos). Como resultado de estos factores, pueden producirse molestias por reflujo gastroesofágico, náuseas, vómitos, úlcera péptica, o dolor abdominal transitorio relacionado con el ejercicio. A la luz de los conocimientos actuales, parece que las deficiencias inmunitarias que aparecen en deportistas, se deben a parámetros inherentes al propio ejercicio físico que genera toda una sucesión de cascadas de señalizadores celulares que culminan en la activación de factores de transcripción, traducción de ARNm, síntesis de proteínas y proliferación celular. Numerosos estudios confirman los efectos agudos y crónicos del ejercicio sobre el sistema inmunológico, pero todavía hay muy pocos estudios que hayan sido capaces de demostrar una relación directa entre la depresión inmunitaria inducida por el ejercicio y el aumento de la incidencia de patologías infecciosas en deportistas. La microbiota interactúa con el sistema inmune innato y adquirido jugando un papel fundamental en el mantenimiento de un estado inmunitario adecuado. La interacción con las bacterias de la microflora endógena favorece un crecimiento mutuo y la supervivencia y control de la enfermedad inflamatoria intestinal. En base a estas evidencias, los probióticos, algunos aminoácidos como la glutamina, arginina y leucina y determinados fitoquímicos se pueden usar como una terapia ecológica preventiva. Esta revisión es un intento de establecer las bases fisiopatológicas de estos desórdenes con el fin de contribuir al desarrollo de la nutrición personalizada que permita un óptimo tratamiento de los trastornos gastrointestinales en deportistas.

Palabras clave:

Inmunidad.
Infecciones en deportistas.
Microbiota. Prevención.

Intestinal microbiota and intense physical activity

Summary

Gastrointestinal (GI) complaints are common among athletes (30% to 70%). Both the intensity of sport and the type of sporting activity have been shown to be contributing factors in the development of GI symptoms. Three important factors have been postulated as contributing to the pathophysiology of GI complaints in athletes: mechanical forces, altered GI blood flow, and neuroendocrine changes. As a result of those factors, gastroesophageal reflux disease, nausea, vomiting, peptic ulcers or exercise-related transient abdominal pain may develop. The current state of knowledge suggests that the alterations in the immune system are dependent on parameters inherent to exercise and that in order to have all these alterations occurring, some cell signaling cascades are activated, giving rise to a complex process that culminated in the activation of transcription factors, translation of mRNA, protein synthesis and cell proliferation. Hundreds of studies have now been conducted that confirm both acute and chronic effects of exercise on the immune system, yet there are still very few studies that have been able to show a direct link between exercise-induced immune depression and increased incidence of confirmed illness in athletes. Gut microbiota interacts with both innate and adaptive immune system, playing a pivotal role in maintenance and disruption of gut immune quiescence. A cross talk between the mucosal immune system and endogenous microflora favours a mutual growth, survival and inflammatory control of the intestinal ecosystem. Based on these evidences, probiotics, some amino acids such as glutamine, arginine and leucine and certain phytochemicals can be used as an ecological and preventive therapy. This review was an attempt to lay down the foundations of what is already known from literature in order to help develop personalized nutrition for better management of gastrointestinal disorders in athletes.

Key words:

Immunity.
Infections in athletes.
Microbiota. Prevention.

Correspondencia: José Antonio Villegas García
E-mail: irugordi@gmail.com

Los corredores de larga distancia conocen la alta prevalencia (30 a 50%) de trastornos gastrointestinales durante el esfuerzo –mareos, náuseas, vómitos, diarrea¹-. Los síntomas suelen ser leves y pueden, incluso, no afectar al rendimiento; sin embargo algunos pueden ser peligrosos, como la pérdida de sangre en las heces en las horas siguientes a la carrera². Esta función intestinal alterada se asocia con aumento de la permeabilidad intestinal después de correr un maratón³, incluso, en algunos casos, hay que tener en cuenta la posibilidad de un subtipo de anafilaxia inducida por el ejercicio después de la ingesta de algunos alérgenos específicos⁴. Este tipo de respuesta del organismo puede ser grave y requiere su conocimiento por parte del médico del deporte. Se trata de una hipersensibilidad mediada por IgE, en la que los mastocitos parecen jugar un papel prominente, lo que explica los síntomas en base a la liberación de mediadores de estas células, incluyendo histamina, leucotrienos (LCT4), y prostaglandinas (PGD2)⁵⁻⁷. El aumento de la noradrenalina por el ejercicio, inhibe de forma selectiva los linfocitos T colaboradores Th-1, lo que favorece la respuesta Th-2, que activan eosinófilos⁸. Los alimentos involucrados son muchos –cualquier comida puede provocarlo-, pero de forma específica se ha documentado en cereales, mariscos, cacahuete, nueces, leche y vegetales. Es muy interesante constatar, a este respecto, el hecho de que sólo se produce después del consumo de un alérgeno alimentario si se sigue de una actividad física vigorosa dentro de unas pocas horas tras su consumo. También es importante saber que los síntomas son dependientes de la cantidad de ingesta de alimentos, lo que nos facilita el trabajo preventivo⁹.

La disminución del flujo sanguíneo al intestino e hígado durante el ejercicio llega a ser de un 80% cuando la intensidad sube del 70% del VO_{2max} ¹⁰, lo que induce cambios en la absorción de nutrientes y en la motilidad e integridad de la mucosa del tracto gastrointestinal, sobre todo si la competición se realiza en un ambiente térmico desfavorable (deshidratación)¹¹. La hipoperfusión intestinal grave, conduce a *shock* inducido por daño de la mucosa con invasión de bacterias intestinales Gram negativas y/o sus endotoxinas en la circulación sanguínea¹². En este sentido, hay que constatar que se han encontrado concentraciones elevadas de endotoxinas en plasma en un 81% de ultramaratonianos (90 km), con un 2% presentando valores extremadamente altos¹³.

Por otro lado, aunque se acepta una relación entre el estado inmunitario y el deporte de alta exigencia, particularmente debido a la constatación del aumento de infecciones respiratorias en deportistas tras esfuerzos extenuantes, la relación ejercicio de alta intensidad frente a disminución del estado inmunitario, no está suficientemente probada. Se acepta, no obstante, que el ejercicio agudo y crónico altera el número y función de las células del sistema inmune innato –por ejemplo, neutrófilos, monocitos y células NK circulantes-. A ello ha contribuido un número limitado de estudios en animales que han ayudado a determinar el grado en que se altera la susceptibilidad a la infección por herpes simple y por virus de la influenza¹⁴. Sin embargo, no sabemos si el ejercicio altera la migración de las células inmunes innatas y hay muy poca información sobre los efectos del ejercicio en las células dendríticas, lo que es una lástima dada la poderosa influencia de estas células en la iniciación de la respuesta inmune. Lo que sabemos es que se observa una linfocitosis durante e inmediatamente después del ejercicio proporcional a su intensidad, hasta retornar a valores previos a las 24

horas¹⁵, pero de ahí a hablar de una “ventana abierta” a las infecciones respiratorias en deportes de especial exigencia, hay un largo trecho¹⁶.

Tenemos, por tanto, dos situaciones contrapuestas, de un lado, la disfunción intestinal producida en los entrenamientos muy intensos y en la competición, relacionada, en parte, con una disminución en la competencia inmune y con la pérdida de la integridad anatómica y funcional del tracto gastrointestinal. Su resultado es un incremento de la permeabilidad de la barrera intestinal (PI), que favorece la translocación (paso de las bacterias y sus productos a través de la mucosa gastrointestinal) de gérmenes gram negativos desde la luz del intestino hacia el medio interno, con la aparición de bacteriemias endógenas y de infecciones a distancia, especialmente en el pulmón¹⁷. De otro lado, la controvertida “ventana abierta” a las infecciones que se podría producir en el transcurso de continuos esfuerzos extenuantes. Pues bien, en ambos casos existe la posibilidad de actuar preventivamente si conocemos la fisiopatología del microbioma (término acuñado por Joshua Lederberg¹⁸ y, particularmente, de la microbiota intestinal).

El tracto gastrointestinal humano es un ecosistema complejo colonizado por centenares de especies microbianas diversas. La llamada “flora microbiana normal o microbiota” es un delicado equilibrio entre especies que puede variar incluso entre diferentes personas debido a sus características personales y alimentación¹⁹. Unas especies viven de los productos generados por otras lo que las hace interdependientes entre ellas y el propio organismo huésped. Las bacterias de la flora intestinal (más del 95% vive en la luz del colon) están adaptadas a su hábitat porque están unidas a la evolución humana. Esta individualización comienza en las primeras etapas de la vida y ejerce una gran influencia sobre muchas características bioquímicas, fisiológicas e inmunológicas del huésped en el que residen²⁰. Poco a poco vamos conociendo detalles de esta microflora comprendiendo procesos como adherencia intestinal, colonización, translocación e inmunomodulación, mecanismos íntimamente ligados a la salud inmunitaria de su huésped²¹. Sabemos que existe una cantidad importante de organismos (particularmente bacterias, pero también arqueas, virus y protozoos) formando la microbiota (10^{14}) de las cuales más del 80% no han llegado a cultivarse en laboratorio. Conocemos por encima de 800 filotipos (caracterización filogenética de un organismo) bacterianos diferentes en el ser humano (entre 130 y 200 filotipos diferentes en un mismo individuo), por lo que podemos decir que la microbiota es tan personal como la huella digital y permanece estable hasta el fallecimiento del huésped. Finalmente, es muy importante tener en cuenta que interactúan activamente con el huésped²². Recientemente se ha propuesto el término de enterogradientes para describir las comunidades bacterianas con prevalencia de *Bacteroides* y *Prevotella*²³. La microbiota intestinal se considera un “órgano metabólico” y explica en parte el aprovechamiento de los alimentos ingeridos. Transforma la fibra dietética en azúcares simples y ácidos grasos de cadena corta (AGCC), sobre todo acetato, propionato y butirato, los dos primeros se absorben a la circulación portal y el tercero lo emplean los colonocitos como fuente de energía. Por otra parte, las especies reactivas de oxígeno inducen la activación del factor nuclear κB que activa a los mediadores inflamatorios.

La metagenómica constituye un nuevo campo de análisis basado en las tecnologías más recientes de secuenciación del ADN que permite el análisis de poblaciones completas de microorganismos sin necesidad

de aislar cada uno por separado. En lugar de estudiar por separado el genoma de cada uno de los microorganismos de una población, la metagenómica analiza el genoma de todos los organismos de una población a la vez, permitiéndonos estudiar la respuesta de una determinada comunidad de microorganismos ante determinados factores comprobando cómo se modifica el conjunto de genomas de dicha comunidad en respuesta a diferentes estímulos. El Proyecto Microbioma Humano (en inglés *Human Microbiome Project* o HMP) es un programa del NIH *Roadmap for Biomedical Research*, que pretende dar respuesta las preguntas relacionadas con nuestros microorganismos simbióticos.

En este contexto, para tener una perspectiva global, tenemos que tener en cuenta que la dieta actual dista mucho de parecerse a la de nuestros antepasados. Nuestro organismo apenas ha cambiado desde el paleolítico medio, hace más de 40.000 años. "El hombre actual pertenece socialmente al siglo XXI, pero genéticamente sigue en el paleolítico". Nuestro genoma no ha variado en los últimos 10.000 años^{24,25}. Rosenberg y Trevathan sugieren que más del 95% de nuestra biología está concebida para la función que desempeñábamos como cazadores recolectores²⁶. En este sentido, Crews y Gerber explican que numerosos alelos se han desarrollado en el ser humano para la supervivencia en la era paleolítica, es decir, para sobrevivir en condiciones de actividad y ciclos de comida y hambre²⁷, comían la comida cruda y a menudo fermentada e ingerían 5-10 veces más fibra de lo que nosotros hacemos. La tierra era su comedor, de modo que la comida estaba comúnmente contaminada con ingredientes microbianos. De pronto (en un instante en términos evolutivos), hemos pasado a tomar los alimentos procesados, esterilizados y en ambientes limpios. La seguridad alimentaria es un logro importantísimo en la sociedad occidental, pero tiene un efecto indeseable que es la falta de aporte microbiológico de bacterias favorables. La interacción de la microflora con el intestino tiene un impacto considerable tanto en los sistemas del huésped como en otras poblaciones bacterianas, tal como se ha podido comprobar mediante la experimentación con animales a los que se les eliminaban los gérmenes y en los que se producían graves complicaciones de salud (concepto MAC/GAC [*Microflora-associated characteristics/germ-free animals characteristics*])²⁸.

Por otro lado, la dieta occidental ha generado cambios dramáticos en la comunidad microbiana aumentando el número de miembros del filo Firmicutes en contraposición al Bacteroidetes que ha disminuido (El filo Firmicutes se relaciona, actualmente, con la obesidad²⁹). Los estudios de metagenómica revelan una sobreexpresión de genes relacionados con el transporte de carbohidratos. No obstante, la parte positiva es que estas comunidades vuelven a su estado original tras una semana de dieta estándar, lo cual ha dado lugar a la llamada conversión luminal³⁰.

La mayoría de la microflora no se adhiere directamente a la pared, sino que vive en biofilms asociada a partículas de comida, a moco o a células exfoliadas. El moco lubrica y protege al epitelio intestinal de las bacterias y de la acción de la digestión. Está compuesto de mucinas capaces de atrapar a las bacterias de forma selectiva o indiscriminada. Los polímeros de mucina que constituyen el moco contienen glucoproteínas, cuya parte hidrocarbonada está formada por restos de diferentes azúcares: fucosa, galactosa, N-acetilglucosamina, N-acetilgalactosamina y ácido siálico. Esta porción de hidratos de carbono sirve como nutriente para la microflora, pero también como receptor para toxinas microbianas

y como proteína de superficie. Hay un control genético individual de este repertorio de hidratos de carbono y es uno de los modos por los que los genes del huésped pueden utilizar la conducta de los microbios intestinales. A diferencia de otras mucosas, el sistema inmunológico intestinal tiene que distinguir no sólo entre lo propio y lo no propio, sino también entre antígenos extraños peligrosos y antígenos alimentarios y responder en consecuencia. Se desconoce con exactitud cómo se desarrolla este mecanismo, pero sabemos que involucra la selección cuidadosa de poblaciones linfocitarias apropiadas y la expresión de citocinas. Hay que considerar además el papel relevante que desempeña la IgA secretora en la exclusión de antígenos de la luz intestinal. Estas características indican que el desarrollo y la expresión del sistema inmunológico intestinal difieren en gran medida de la inmunidad sistémica³¹. Junto con una respuesta celular, la función inmunitaria en el intestino tiene un papel protector previniendo las respuestas inmunitarias a las proteínas de la dieta y evitando sensibilizaciones, mientras que por otro parte induce respuestas inmunitarias específicas mediante la IgA secretora, excretada a la luz y con un papel relevante en la protección frente a la colonización por patógenos.

La microbiota y el intestino se comunican por un lado mediante la activación y el estímulo de las células B y T y por otro mediante la acción sobre receptores específicos de membrana en el enterocito con una misión inmunomoduladora. El sistema inmunitario de individuos sanos está muy activado en respuesta a los antígenos alimentarios, a los patógenos y a la flora normal. Esto resulta en unos linfocitos de las placas de Peyer muy activados, una abundancia de células T CD8+ en el epitelio y de T CD4+ y células plasmáticas IgA en la lámina propia. Los datos procedentes de estudios en animales dejan claro que es la flora normal la que desencadena esta respuesta, y no los patógenos o los antígenos alimentarios³². Pues bien, con el empleo de probióticos se ha demostrado por parte de los linfocitos, la producción de interferón gamma (IFN-gamma), por parte de los macrófagos peritoneales, la producción de IFN- α y, asimismo, se ha podido demostrar un estímulo de las células T helper (Th) 1, productoras de citocinas y causantes de la inmunidad celular. El estímulo de la inmunidad secretora, con el aumento de la producción de IgA S mediante interacciones complejas entre los diferentes constituyentes del ecosistema intestinal, como la microflora, las células epiteliales y las células inmunes³³. Rönkä E, *et al*³⁴ demostraron que ciertas bacterias (*L. brevis* ATCC 8287) eran capaces de inducir una inmunidad secretora específica, mientras que otras aumentaban la respuesta inflamatoria inmune del intestino. La administración oral de esas bacterias (*L. casei*, *L. delbrueckii* spp., *L. bulgaricus*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *Lactococcus lactis* y *Streptococcus salivarius* spp. *thermophilus*) inducía a un aumento de los linfocitos B, además de inducir a la IgA a interactuar con las células M de las placas de Peyer.

La literatura científica actual sugiere que los componentes de la dieta pueden interactuar con los procesos en el huésped y tiene el potencial de modificar su curso. Uno de los más estudiados son los fitoquímicos, que tienen una amplia gama de efectos entre los que se incluyen antiinflamatorios, anticancerígenos y antioxidantes, lo que sugiere que las intervenciones dietéticas tienen el potencial de modificar procesos fisiológicos de gran trascendencia para el organismo, incluida la inmunidad -recordemos la conversión luminal-. La comprensión de estas vías y cómo la dieta puede interactuar con ellos, contribuirá al

desarrollo de la nutrición personalizada como un gran hito para controlar la enfermedad. En este sentido, los flavonoides, junto a los probióticos ya comentados y algunos aminoácidos -ya usados como suplementos y ayudas ergogénicas-, son muy importantes. La arginina regula al alza la fosforilación de S6K y junto a la glutamina, induce autofagia a través de las vías de MAPK y p38, regulando la vía mTOR que desempeña un papel importante en la modulación de la homeostasis intestinal de los aminoácidos³⁵. La autofagia es un proceso de reparación celular altamente conservado en eucariotas y que juega un papel esencial en la adaptación al ayuno y a la modificación de las condiciones ambientales, procesos muy importantes en nuestra condición evolutiva de cazadores y recolectores. Pues bien, recientemente se ha observado interacciones muy importantes entre autofagia y factores dietéticos. En este sentido, además de los aminoácidos citados, los flavonoides de la dieta como la dihidrocapsaicina, la quercetina o las saponinas de la soja, inducen autofagia en el intestino³⁶. Por otro lado, ácidos grasos como el ácido docosahexaenoico (DHA) pueden ser potentes inductores de la autofagia a través de PPAR en las células intestinales³⁷. Al mismo tiempo, se ha demostrado que mejora de forma significativa la respuesta a *Mycobacterium tuberculosis* mediante un tratamiento con vitamina D en macrófagos humanos -efecto dependiente de catelicidina, un péptido que se activa, por cierto, por la vitamina D³⁸-.

Quizás estemos asistiendo a una nueva visión de las ayudas ergogénicas y la suplementación en deportistas mediante cambios drásticos en la dieta y el apoyo mediante suplementos apropiados de modo que restablezcamos una microbiota más cerca de la que hemos tenido como cazadores y recolectores y, por tanto, más favorable para afrontar los grandes esfuerzos físicos para los que nuestra especie está, evolutivamente, muy bien preparada. En cualquier caso, conviene enlazar datos muy interesantes como el hecho de la alta ingesta de pescado y marisco en nuestra evolución (DHA), elevada exposición al sol (vitamina D), alta ingesta de polifenoles (bayas y frutas salvajes), elevado consumo de proteínas procedentes de caza, pesca e insectos (muy ricos en aminoácidos esenciales), períodos de ayuno (autofagia), activación de quinasas dependientes de AMP etc. Podríamos decir que se van argumentando, mediante la investigación, las hipótesis de evolucionistas que han considerado a los deportistas como los actuales cazadores y recolectores.

Bibliografía

- Rehrer NJ, Brouns F, Beckers EJ, Frey WO, Villiger B, Riddoch CJ, et al. Physiological changes and gastro-intestinal symptoms as a result of ultra-endurance running. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1992;64:1-8.
- Jeukendrup AE, Jentjens RL, Moseley L. Nutritional considerations in triathlon. *Sports Med*. 2005;35:163-81.
- Oktedalen O, Lunde OC, Opstad PK, Aabakken L, Kvernebo K. Changes in the gastrointestinal mucosa after long-distance running. *Scand J Gastroenterol*. 1992;27:270-4.
- Morita E, Matsuo H, Chinuki Y, Takahashi H, Dahlstrom J, Tanaka A. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis -importance of omega-5 gliadin and HMW-glutenin as causative antigens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergol Int*. 2009;58:493-8.
- Loibl M, Schwarz S, Ring J, Halle M, Brockow K. Definition of an exercise intensity threshold in a challenge test to diagnose food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy*. 2009;64:1560-1.
- Barg W, Wolanczyk-Medrała A, Obojski A, Wytrychowski K, Panaszek B, Medrała W. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: possible impact of increased basophil histamine releasability in hyperosmolar conditions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18:312-5.
- Castells MC, Horan RF, Sheffer AL. Exercise-induced anaphylaxis (EIA) *Clin Rev Allergy Immunol*. 1999;17:413-24.
- Kato Y, Nagai A, Saito M, Ito T, Koga M, Tsuboi R. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis with a high level of plasma noradrenaline. *J Dermatol*. 2007;34:110-3.
- Morita E, Matsuo H, Chinuki Y, Takahashi H, Dahlstrom J, Tanaka A. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis -importance of omega-5 gliadin and HMW-glutenin as causative antigens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergol Int*. 2009;58:493-99.
- Qamar MI, Read AE. Effects of exercise on mesenteric blood flow in man. *Gut*. 1987;28:583-7.
- van Nieuwenhoven MA, Vriens BE, Brummer RJ, Brouns F. Effect of dehydration on gastrointestinal function at rest and during exercise in humans. *Eur J Appl Physiol*. 2000;83:578-84.
- van Deventer S, Gouma D. Bacterial translocation and endotoxin transmigration in intestinal ischaemia and reperfusion. *Curr Opin Anaesth*. 1994;7:126-30.
- Brock-Utne JG, Gaffin SL, Wells MT, Gathiram P, Sohar E, James MF, et al. Endotoxaemia in exhausted runners after a long-distance race. *S Afr Med J*. 1988;73:533-6.
- Sugiura H, Sugiura H, Nishida H, Inaba R, Mirbod SM, Iwata H. Effects of different durations of exercise on macrophage functions in mice. *J Appl Physiol*. 2001;90(3):789-94.
- Nieman DC1, Konrad M, Henson DA, Kennerly K, Shanely RA, Wallner-Liebmann SJ. Variance in the acute inflammatory response to prolonged cycling is linked to exercise intensity. *J Interferon Cytokine Res*. 2012;32(1):12-7. doi: 10.1089/jir.2011.0038. Epub 2011 Sep 14.
- Walsh NP1, Gleeson M, Pyne DB, Nieman DC, Dhabhar FS, Shephard RJ. Position statement. Part two: Maintaining immune health. *Exerc Immunol Rev*. 2011;17:64-103.
- Lamprecht M1, Frauwallner A. Exercise, intestinal barrier dysfunction and probiotic supplementation. *Med Sport Sci*. 2012;59:47-56. doi: 10.1159/000342169. Epub 2012 Oct 15.
- Lederberg J. Instructive selection and immunological theory. *Immunol Rev*. 2002;185:50-3.
- Wilson KH, Blitchington RB. Human colonic biota studied by ribosomal DNA sequence analysis. *Appl Environ Microbiol*. 1996;62(7):2273-8.
- Tannock GW. New perceptions of the gut microbiota: implications for future research. *Gastroenterol Clin North Am*. 2005;34(3):361-82.
- Dunne C. Adaptation of bacteria to the intestinal niche: probiotics and gut disorder. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7(2):136-45.
- O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep*. 2006;7(7):688-93.
- Jeffery IB, Claesson MJ, O'Toole PW & Shanahan F. Categorization of the gut microbiota: enterotypes or gradients? *Nat Rev Microbiol*. 2012;10:591-2.
- Cavalli-Sforza LL. The Human Genome Diversity Project: past, present and future. *Nat Rev Genet*. 2005;6(4):333-40.
- Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins BA, et al. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(2):341-54.
- Rosenberg KR, Trevathan WR. The evolution of human birth. *Sci Am*. 2001;285(5):72-7.
- Crews DE, Gerber LM. Reconstructing life history of hominids and humans. *Coll Antropol*. 2003;27(1):7-22.
- Falk PG, Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. Creating and maintaining the gastrointestinal ecosystem: what we know and need to know from gnotobiology. *Microbiol Mol Biol Rev*. 1998;62:1157-70.
- Li M, Gu D, Xu N, Lei F, Du L, Zhang Y, Xie W. Gut carbohydrate metabolism instead of fat metabolism regulated by gut microbes mediates high-fat diet-induced obesity. *Benef Microbes*. 2014;27:1-10.
- Hemrajata P1, Versalovic J. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Therap Adv Gastroenterol*. 2013;6(1):39-51.
- Moreno JM. Flora bacteriana intestinal. *An Pediatr (Barc)*. 2006;4:12-9.
- Pickard KM, Bremner AR, Gordon JN, MacDonald TT. Microbial-gut interactions in health and disease. Immune responses. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18(2):271-85.
- Rognum TO, Thrane S, Stoltenberg L, Vege A, Brandtzaeg P. Development of intestinal mucosal immunity in fetal life and the first postnatal months. *Pediatr Res*. 1992;32:145-9.
- Rönkä E, Malinen E, Saarela M, Rinta-Koski M, Aarnikkunna J, Palva A. Probiotic and milk technological properties of *Lactobacillus brevis*. *Int J Food Microbiol*. 2003;83(1):63-74.

35. Marc Rhoads J, Wu G. Glutamine, arginine, and leucine signaling in the intestine. *Amino Acids*. 2009 May;37(1):111-22. doi: 10.1007/s00726-008-0225-4. Epub 2009 Jan 8. Review.
36. Marion-Letellier R, Raman M, Savoye G, Déchelotte P, Ghosh S. Nutrient modulation of autophagy: implications for inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(1):205-12. doi: 10.1002/ibd.23001. Review.
37. Marion-Letellier R, Déchelotte P, Iacucci M, Ghosh S. Dietary modulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Gut*. 2009;58(4):586-93. doi: 10.1136/gut.2008.162859. Epub 2008 Nov 18. Review.
38. Yuk JM, Shin DM, Lee HM, Yang CS, Jin HS, Kim KK, *et al*. Vitamin D3 induces autophagy in human monocytes/macrophages via cathelicidin. *Cell Host Microbe*. 2009;17(6):231-43.