

Article

LA DIETA MEDITERRÁNEA COMO MODELO DE DIETA SALUDABLE Y SU IMPACTO SOBRE EL SISTEMA INMUNITARIO Y LA MICROBIOTA INTESTINAL

The Mediterranean diet as a healthy dietary model and its impact on the immune system and intestinal microbiota

PATRICIO SALAZAR 

Departamento de Nutrición Clínica, Hospital General de Riobamba, Ecuador.

ADRIANA PEDREÁÑEZ 

Cátedra de Inmunología, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

Correspondencia: Adriana Pedreáñez PhD. E mail: apedreanez@gmail.com

Receipt: 29/06/2023
Acceptance: 07/09/2023

RESUMEN

La relación que existe entre la alimentación y la inmunidad es muy compleja, debido a que cada fase de la respuesta inmunitaria puede verse afectada por la carencia de nutrientes esenciales como las vitaminas y minerales. Adicionalmente, se ha descrito que en las enfermedades no transmisibles de mayor prevalencia a nivel mundial como el síndrome metabólico, la diabetes mellitus, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, subyacen la activación de mecanismos inflamatorios, que pueden comprometer las funciones inmunitarias, frecuentemente causado o acompañado por alteraciones en los patrones nutricionales y en la microbiota intestinal. En este contexto, es claro que la dieta es un modulador clave del sistema inmunitario y está surgiendo mucho interés en el área de la nutrición como vía de tratamiento y prevención. Se ha descrito ampliamente que la dieta mediterránea, influye positivamente y se propone no solo como una herramienta potencial en el manejo clínico de diferentes enfermedades, sino también para la promoción de la salud a nivel mundial. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es abordar el conocimiento actual sobre el papel regulador de los componentes nutricionales presentes en la dieta mediterránea sobre el sistema inmunitario y la microbiota intestinal.

Palabras clave: dieta mediterránea, sistema inmunitario, inmunomodulación, microbiota intestinal.

1. Introducción

La nutrición tiene un impacto directo en la salud humana, debido a que el consumo de nutrientes específicos están asociados con la salud metabólica e inmunitaria y con el desarrollo de las principales enfermedades humanas no transmisibles, como las enfermedades cardiovasculares, el síndrome metabólico, la diabetes mellitus y el cáncer (Lee & Dixit, 2020).

En general, se ha descrito que la dieta induce cambios en la microbiota intestinal además de la función metabólica e inmunitaria (Lewis et al., 2015; Prescott 2016; Nishida et al., 2018). En este sentido, los mecanismos inflamatorios que componen la inmunidad innata están fuertemente influidos por la nutrición, y esta interacción cuando se ve perturbada, puede ser perjudicial para la salud (Strasser et al., 2021). Estos efectos no deben atribuirse a ciertos alimentos o macronutrientes particulares, sino a la composición de la dieta completa (Cordain et al., 2005; Verginelli et al., 2009). Por esta razón, se ha propuesto la intervención nutricional como una medida terapéutica, dirigida tanto al fortalecimiento de la microbiota intestinal como al sistema inmunitario (Schröder et al., 2020).

Dado que la dieta puede ser un factor fácilmente rectificable, diversos estudios discuten la relevancia de la inmunonutrición, que consiste en modificar el aporte de nutrientes para modular las respuestas inmunitarias (Tejera Perez et al., 2023). Esto se debe a los datos recopilados tanto de intervenciones nutricionales como en estudios observacionales, que muestran que los nutrientes alteran la concentración de biomarcadores inmunitarios (Venter et al., 2020). En la actualidad estos estudios tienen cada día mayor interés debido a la pandemia de la COVID-19, lo que también demuestra que la desnutrición contribuye a una mayor dificultad para recuperarse de los procesos infecciosos (Calder, 2020), así como a la función de barrera (Sharma & Riva, 2020), donde el estado de la microbiota juega un papel clave en la respuesta inmunitaria, incluso en estas infecciones respiratorias (Dhar & Mohanty 2020).

Los efectos de todos estos componentes se describirán con más detalle en esta revisión, con el fin de comprender el papel de los mismos sobre la microbiota intestinal y el sistema inmunitario.

Características de la Dieta Mediterránea y su impacto sobre la microbiota intestinal y el sistema inmunitario

La “dieta mediterránea” (DM) es el término utilizado para referirse al patrón dietético que era común en la década de los años 60 en los países productores de olivos ubicados cerca del mar Mediterráneo, especialmente Grecia y el sur de Italia. Para ese momento, un estudio, mostró que la mortalidad por enfermedades coronarias en el área del Mediterráneo era de 2 a 3 veces menor al compararla con el norte de Europa y los Estados Unidos (Keys et al., 1986).

En la actualidad, cada vez existe más evidencia científica sobre los efectos y beneficios de la DM, la cual se caracteriza por una combinación de hidratos de carbono presentes en cereales, legumbres, verduras y frutas; ácidos grasos poliinsaturados con propiedades antiaterogénicas y antiinflamatorias presentes en el aceite de oliva y frutos secos y compuestos bioactivos con propiedades antioxidantes como flavonoides, fitoesteroles, terpenos y polifenoles (Serra-Majem et al., 2019). Del mismo modo, un equilibrio perfecto de micronutrientes, que abundan en esta dieta, incluidas vitaminas y minerales, ayudan a evitar la desnutrición y las inmunodeficiencias (Pecora et al., 2020; Barrea et al., 2021).

La interacción entre la nutrición y el sistema inmunitario es muy compleja. En cada etapa de la respuesta inmunitaria se necesita la cooperación con un grupo de sustancias clave para realizar correctamente sus funciones, y algunas de ellas se requieren en concentraciones más altas dependiendo del estado de salud y del paciente (Gombart et al., 2020). Por ejemplo, los alimentos ricos en nutrientes

permiten que el cuerpo repare la inflamación provocada por dietas pobres en nutrientes y altas en calorías, lo que contribuye a atenuar los factores de riesgo cardiovascular (Esposito et al., 2017). Además, la adherencia a la DM se ha correlacionado con el restablecimiento de la eubiosis de la microbiota intestinal a medida que crecen *Bacteroidetes* y ciertos grupos de *Clostridium* beneficiosos, mientras que *Proteobacterias* y *Bacillaceas* disminuyen (Bifulco, 2015). En tal sentido, así como la constitución de la microbiota intestinal representa un factor indicativo del estado de salud del individuo, también es un factor que indica adherencia a un tipo de dieta saludable, como la DM (Krzniarić, et al., 2019).

El efecto de la DM sobre la composición de la microbiota intestinal fue evaluado en el estudio PREDIMED (PREvención con DIeta MEDiterránea). Los resultados mostraron que los participantes que consumieron mayor cantidad de proteína animal presentaron mayor índice de *Firmicutes-Bacteroidetes* y pobre adherencia a la DM, mientras que los que consumieron menor cantidad de proteína animal presentaron mayor concentración de *Bacteroidetes*, así como mejor adherencia a la DM. Así mismo, el alto consumo de proteínas animales junto con grasas saturadas y azúcares afectó la diversidad de la microbiota intestinal. Los participantes que consumieron más polisacáridos y proteínas vegetales mostraron concentraciones más altas de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y una mejor adherencia a la DM (García-Mantrana et al., 2018).

Por otra parte, la “dieta occidental” (DO) típica de los Estados Unidos y algunos países del nortes de Europa, promueve el desarrollo de una microbiota intestinal poco saludable, caracterizada por un aumento en la relación *Firmicutes/Bacteroidetes*, que puede ser atenuada por una DM a medida que aumenta la producción de bacterias favorables y sus metabolitos, mientras que los niveles de disbiosis y lipopolisacárido (LPS) disminuyen. Este hecho es importante en el manejo de ciertas patologías desde el punto de vista dietético, haciendo de la MD una estrategia para modular la microbiota del huésped, provocando diferentes respuestas locales y sistémicas (Ortega et al., 2020). Este tipo de patrón dietético también se asocia con una mejor función y permeabilidad de la barrera intestinal que las observadas en los patrones occidentales (Merra et al., 2020).

Varios estudios de intervención nutricional basados en la DM han recopilado los aportes más relevantes que induce esta dieta, entre los que se encuentran: disminución de la concentración de la lipemia; disminución del estrés oxidativo; disminución en la concentración de marcadores inflamatorios; disminución de la agregación plaquetaria; modulación de hormonas y factores de crecimiento implicados en la patogénesis del cáncer y la modulación del metabolismo microbiano, promoviendo además el buen funcionamiento metabólico del huésped (Tosti et al., 2018).

Componentes básicos de la Dieta Mediterránea y su impacto en la inmunomodulación

Ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados

La DM, se destaca por la abundancia de ácidos grasos monoinsaturados (AGMI), y ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), con un consumo muy bajo de ácidos grasos saturados, lo cual tiene importantes consecuencias tanto para la microbiota intestinal como para el sistema inmunitario (Mazzocchi et al., 2019).

Una característica central de la DM es el uso del aceite de oliva como fuente principal de grasa. En este contexto, el AGMI de mayor tamaño es el ácido oleico, el cual es un componente central del aceite de oliva extra virgen y ocupa alrededor del 63 al 80% de la composición de este (Jimenez-Lopez et al., 2020). Se ha descrito que el alto consumo de aceite de oliva extra virgen potencia las bacterias productoras de ácido láctico (principalmente: *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*) y sus metabolitos bioactivos en el tejido linfóide asociado a la mucosa gastrointestinal, lo que provoca una disminución

de la secreción de IL-6, IL-17, TNF- α , IL-1 β , COX-2, LDL-c, LDL-c oxidado (ox-LDL) y la presión arterial (Marcelino et al., 2019; Luisi et al., 2019), además de modular el metabolismo de la microbiota, favoreciendo la producción de butirato, el cual posee propiedades antiinflamatorias y ateroprotectoras (Farr s et al., 2020), y protegiendo a los colonocitos contra el estrés oxidativo (Cariello et al., 2020). Así mismo, se han demostrado los efectos positivos del ácido oleico sobre la disfunción hepática y la inflamación intestinal (Piccinin et al., 2019).

Por otra parte, los AGPI est n representados de manera destacada por los ácidos grasos omega 3 y omega 6 y ambos se consideran ácidos grasos esenciales y reguladores maestros de la respuesta inflamatoria (Saini & Keum, 2018). Los ácidos grasos omega 3 se encuentran ampliamente en pescados y mariscos, nueces y semillas, aceites vegetales y alimentos fortificados como huevos o productos lácteos. Los ácidos grasos omega 3 incluyen:  cido alfa linolénico y sus derivados, ácido estearid nico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosapentaenoico y ácido docosahexaenoico (Shahidi & Ambigaipalan, 2018).

Por otro lado, el omega 6 está muy concentrado en aceites vegetales, frutos secos, semillas y derivados de la soja como el tofu, los huevos o las aves, siendo el ácido linoleico y el ácido araquidónico sus dos principales representantes (Kawashima, 2019). Es importante destacar que el ácido araquidónico se considera un precursor de moléculas proinflamatorias, incluidas las hormonas eicosanoides, las prostaglandinas o los leucotrienos, aunque el papel de este ácido omega 6 como componente proinflamatorio o antiinflamatorio es controvertido (Innes & Calder, 2018). Y se ha sugerido que el efecto global depende directamente de la interacción con los ácidos grasos omega 3 (DiNicolantonio & O'Keefe, 2018).

Se sabe que la microbiota intestinal se ve favorecida positivamente por la alta presencia de omega 3, equilibrando la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* y aumentando las bacterias favorables de las familias *Lachnospiraceae* y *Bifidobacteria*, al tiempo que limita el crecimiento de *Enterobacterias* productoras de LPS, y por lo tanto tiene efectos positivos sobre las propiedades antiinflamatorias (Costantini et al., 2017).

Polifenoles presentes en frutas y verduras

Los polifenoles son un grupo de metabolitos vegetales secundarios, divididos en dos subgrupos, flavonoides y no flavonoides (Koudoufio et al., 2020), que presentan propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, con efectos también sobre la microbiota intestinal (Man et al., 2020). Por ejemplo, las isoflavonas de la soja, los flavanoles del cacao, las antocianinas de la mora y frambuesa, los taninos del t  o frutos secos y una larga lista de polifenoles potencian el crecimiento de simbiontes beneficiosos como *Lactobacillus sp.* (Mahajan et al., 2018) e inhiben patógenos oportunistas como *Enterococcus caccae* (Ozidal et al., 2016).

Por otra parte, la dinámica de las uniones estrechas en la barrera epitelial puede verse alterada por interacciones con diferentes compuestos fenólicos (Kumar et al., 2019). Además, los polifenoles han sido identificados recientemente como un modulador clave del metabolismo del triptófano por parte de la microbiota intestinal, lo que puede ayudar en el manejo clínico de ciertas condiciones patológicas (Westfall & Pasinetti, 2019).

En este sentido, una de las principales características de la DM es la abundancia de frutos y la disponibilidad de plantas aromáticas y especias para condimentar los alimentos (hierbas secas como orégano, romero, tomillo, entre otras.), además de semillas (comino, sésamo, etc.), aceitunas y frutos secos, todos ellos ricos en una amplia variedad de polifenoles. Dentro del extenso grupo de compuestos fenólicos, hay tres componentes relevantes de la DM: el hidroxitirosol, que se encuentra en el aceite de

oliva extra virgen, el resveratrol en la uva tinta, y la quercetina, que se encuentra en la cebolla, brócoli, manzanas, cítricos y otras frutas y verduras (Mithul Aravind et al., 2021).

El hidroxitirosol es un fitoquímico fenólico con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias que se ha demostrado en ensayos clínicos y tiene un impacto positivo en la prevención de las enfermedades cardiovasculares (Colica et al., 2017). Se ha observado que una mayor concentración de hidroxitirosol contribuye a una disminución significativa de las LDL oxidadas y los triglicéridos, y además con una disminución en la expresión de genes relacionados con el estrés oxidativo. Por lo tanto es un importante compuesto antiaterogénico (Perrone et al., 2019).

El resveratrol es un potente antioxidante y antiinflamatorio, y uno de los nutraceuticos más favorecidos en la actualidad. En el intestino es parcialmente transformado por bacterias, y sus derivados se conjugan en el hígado, así como en procesos de glucuronidación y sulfatación (Bird et al., 2017). El resveratrol, pueden atacar diferentes factores relacionados con el estrés oxidativo, inhibiendo el factor de transcripción NF- κ B y activando el factor 2 relacionado con el eritroide nuclear 2 (NRF2) (Chaplin et al., 2018), que están particularmente implicados en la inflamación y el envejecimiento (Swamy et al., 2016).

Por otro lado, el resveratrol se dirige a varios componentes inflamatorios, metabólicos y epigenéticos, y a una amplia gama de enzimas antioxidantes implicadas en la gluconeogénesis, el metabolismo de los lípidos, la biogénesis mitocondrial, la angiogénesis y la apoptosis. Puede bloquear el receptor TLR4, silenciar genes proinflamatorios, reducir las células Th17 y la IL-17 e inhibir la producción de eicosanoides (Malaguarnera 2019).

La quercetina, como otro agente emblemático de los compuestos bioactivos, también tiene múltiples efectos beneficiosos, incluidos anticancerígenos, antiinflamatorios, antivirales y antiagregación plaquetaria (Li et al., 2016). Al respecto, los modelos animales han ayudado a describir las vías de señalización inmunitarias en las que interfiere esta molécula, incluida la inhibición de LPS, óxido nítrico, Prostaglandinas E2, sintetasa inducible d óxido nítrico, COX-2, TNF- α , IL-1 β e IL-6 (Endale et al., 2013), e impide la diferenciación de células Th1 en el modelo de enfermedad autoinmune, generalmente evitando la acumulación de células inflamatorias y antiinflamatorias (Kobori et al., 2016).

Fibra dietética

La fibra dietética consiste en un complejo de carbohidratos que no son digeribles por nuestras células intestinales, pero que tienen efectos prebióticos, lo que significa que las bacterias los fermentan, dando AGCC como metabolitos de fermentación. Estos componentes de los alimentos resisten la digestión en el intestino delgado y participan en los procesos de fermentación de la microbiota al llegar al colon (Chassard & Lacroix, 2013).

En particular, los carbohidratos accesibles a la microbiota contenidos en la fibra dietética son los componentes dietéticos utilizados por esta (Sonnenburg & Sonnenburg, 2014). De hecho, estos carbohidratos juegan un papel clave en el moldeado del ecosistema microbiano intestinal; en contraposición, las dietas bajas en ellos, como la DO, conllevan a una pérdida de diversidad microbiana (Sonnenburg et al., 2016). De hecho, el refinamiento en la industria alimentaria es un error debido a la eliminación de nutrientes de calidad, incluida la pérdida de fibra, polifenoles e incluso micronutrientes, a diferencia de una MD, en la que los cereales integrales, las verduras y las frutas tienen muchos prebióticos (Merra et al., 2020).

Las ingestas más altas de fibra se correlacionan con una presión arterial más baja y la atenuación de los factores de riesgo cardiovascular (Aleixandre & Miguel 2016), un menor riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y de algunos tipos de cáncer (especialmente el colorrectal, gástrico o esofágico) (Tullio et al., 2020). Además, estimulan el crecimiento de *Bifidobacterias* y *Lactobacilos*, elevan su metabolismo y, por lo tanto, fortalecen la barrera intestinal, lo que contribuye a la homeostasis del sistema linfoide asociado a la mucosa gastrointestinal (Slavin 2013).

Por otro lado, los β -glucanos son la principal fibra soluble y son los polisacáridos más abundantes en el grano de avena y en la cebada o el trigo. La mayoría de las pruebas sugieren que aumentan la sensación de saciedad y, por lo tanto, parecen contribuir a un control adecuado del peso corporal (Rebello et al., 2016). Los modelos *in vitro* e *in vivo* describen sus interacciones con los receptores TLR4, induciendo la maduración de células dendríticas y las uniones con otros receptores en los macrófagos, tanto para inducir la producción de citocinas como para desencadenar la activación de los linfocitos T y B (Kim et al., 2011). Los efectos beneficiosos sobre la inmunomodulación comienzan con una mayor producción de AGCC, con efectos sobre las células inmunitarias (Jayachandran et al., 2018), y como se mencion   previamente, estos aumentan con el consumo de fibra. Además, muestran propiedades antioxidantes al reducir el estrés oxidativo (Ciecierska et al., 2019).

Por otro lado, otros prebióticos solubles habituales son los oligosacáridos, entre los que se encuentran la inulina, la oligofructosa, la lactulosa, los fructooligosacáridos, los galactooligosacáridos, la dextrina, etc., con una evidencia creciente de su potencial antiinflamatorio. Algunos ensayos recientes han demostrado que la suplementación con inulina reduce el LPS y el TNF- α en la DM2 (Dehghan et al., 2014) y limita el desarrollo del síndrome metabólico (Roshanravan et al., 2020). Por el contrario, algunos estudios mostraron que solo la suplementación con fructooligosacáridos y galactooligosacáridos puede disminuir ciertas bacterias productoras de butirato, como *Phascolarctobacterium sp.* o *Ruminococcus sp.* (Liu et al., 2017). Por lo tanto, al enfocarse en el microbioma intestinal para la intervención nutricional, la pregunta consiste en encontrar un equilibrio de esos componentes de fibra para alcanzar los efectos beneficiosos deseados individualmente.

Vitaminas

Los estudios que se enfocan en la desnutrición y la salud intestinal han sugerido que las interacciones entre la microbiota intestinal y la proporción de vitaminas en la dieta son significativas para la función inmunitaria (Biesalki 2016). Las vitaminas son componentes esenciales que deben tomarse de la dieta y son cruciales en la dinámica del microbioma. Estas sustancias tienen múltiples dianas en las células endoteliales e inmunitarias (Putnam & Goodman, 2020).

La vitamina A (Vit A) y la vitamina D (Vit D) juegan un papel fundamental en el funcionamiento eficaz del sistema inmunitario y la homeostasis intestinal, modulando la microbiota y fortaleciendo la función de barrera (Mora et al., 2008; Pedre  ez et al., 2022). Ambas vitaminas se adhieren a receptores específicos y regulan la expresión de uniones estrechas en el epitelio intestinal. Mientras suprimen la se  nalizaci  n de IFN γ e IL-17 de células TCD4+, inducen la actividad de los linfocitos T reguladores (Treg) y contribuyen al mantenimiento de las comunidades microbianas (Cantorna et al., 2019). El resultado de una deficiencia en estos dos micronutrientes incluye un incremento de *Proteobacterias* y una drástica reducción de *Bacteroidetes* (Zhang et al., 2013).

Los efectos de la vitamina A, han sido ampliamente descritos en términos de su capacidad de inmunomodulación (de Medeiros et al., 2018). Se puede encontrar en fuentes animales, como el hígado de res o el queso, y en alimentos de origen vegetal como provitamina A, en zanahorias, pimientos, calabaza o espinacas, entre otros. El acetato de AGCC se une a los receptores GPR43 en las células dendríticas promoviendo la conversión de la vitamina A en ácido retinoico (Wu et al., 2017). Así

mismo, junto con la ingesta de vitamina A, la evidencia muestra que los AGCC ayudan a prevenir las alergias alimentarias, reduciendo las respuestas inflamatorias a los antígenos alimentarios (Aitoro et al., 2017). Por lo tanto, los AGCC promueven la producción de ácido retinoico por parte de las células dendríticas, creando un ambiente antiinflamatorio en presencia de IL-10 y TGF- β , aumentando la proporción de células Treg sobre las Th17. Por su parte, el ácido retinoico aumenta la conversión de Treg al inhibir la secreción de citocinas proinflamatorias (Czarnewski et al., 2017).

La vitamina D, que es liposoluble, es un modulador prometedor, asociado con una mejor respuesta a las infecciones, y se usa para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Se encuentra en pocos alimentos, por lo que su deficiencia es bastante común; está muy presente en los pescados grasos como el salmón, el atún y los aceites de hígado de pescado, y se encuentran concentraciones más bajas de la forma D3 en el queso y la yema de huevo. Los modelos animales describen que la deficiencia de su forma activa, 1,25(OH)2D3 (D3), reduce las defensas contra la infección y desencadena la respuesta de los mediadores inflamatorios TNF- α , IL-1 β , IL-6, TGF- β e IL-17A (Pedrañez et al., 2022).

El mecanismo principal ocurre cuando la Vitamina D se une con su receptor (VDR), que se encuentra en las células B y T, linfocitos, monocitos, macrófagos y células dendríticas. La interacción entre VDR y Vitamina D influye directamente en la composición de la microbiota intestinal. Además, los metabolitos de las bacterias pueden regular la Vitamina D y el VDR en múltiples niveles, y orquestar las respuestas inmunitarias, promoviendo la actividad de las células dendríticas y la maduración de las células Treg, al mismo tiempo que reducen la liberación de citocinas proinflamatorias (Akimbekov et al., 2020). De la misma manera, el VDR se expresa en gran medida en el íleon, y su señalización es clave para la liberación óptima de defensinas de Paneth. Por lo tanto, la vitamina D juega un papel destacado en la tolerancia inmunológica (Su et al., 2016; Nelson et al., 2016).

Hay otras vitaminas con potencial antioxidante, como la vitamina C o ácido ascórbico, y la vitamina E o α -tocoferol. La vitamina C, que es hidrosoluble, se encuentra en las frutas cítricas, los tomates, el pimiento rojo y las coles de Bruselas, es un ayudante dietético para las infecciones, ya que es bien aprovechada por los fagocitos y las células T (Padayatty & Levine, 2016). Su mejor característica es ser donador de electrones, comportándose como un regulador de enzimas. Cuando se encuentra almacenada en los fagocitos, la vitamina C activa las enzimas implicadas en la fagocitosis y aumenta la destrucción microbiana (Carr & Maggini, 2017).

Por otra parte, la vitamina E, que es liposoluble se puede obtener principalmente de las nueces, las semillas y los aceites vegetales, brinda protección a la integridad de los AGPI en las membranas celulares (Traber & Atkinson, 2007), protege la mucosa intestinal contra el daño de las especies reactivas de oxígeno (Xu et al., 2014) y evita la regulación al alza de las moléculas de adhesión celular, como la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y la molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1) (Van Dam et al., 2003). El conocimiento relacionado con la microbiota intestinal está menos respaldado por evidencias; estudios recientes en modelos animales sugieren que el bajo consumo de vitamina E altera la composición de la microbiota intestinal al aumentar la relación *Firmicutes*/*Bacteroidetes* (Choi et al., 2020).

Otro grupo de vitaminas interesantes lo constituyen las vitaminas del grupo B, que son hidrosolubles y sirven como fuente de cofactores enzimáticos para el huésped (Rodionov et al., 2019). Los alimentos ricos en vitaminas del grupo B incluyen leche, queso, huevos, hígado, carne, atún y salmón, entre otros. La escasez en cualquiera de estas está relacionada con enfermedad cardiovascular y disfunción cognitiva en el envejecimiento (Mikkelsen & Apostolopoulos, 2018); por ello, cada vez son más las propuestas de su suplementación en ancianos, especialmente con folato (vitamina B₉), cobalamina (B₁₂), piridoxina (B₆) y riboflavina (B₂) (Porter et al., 2016).

La tiamina (B_1) la cual se encuentra principalmente en cereales integrales, pescado, carnes rojas, aves, leche y productos lácteos. Es antiinflamatoria, activa las proteínas apoptóticas y provoca la liberación de citocromo C. Su deficiencia se denomina beriberi, lo que implica la infiltración de células T y la activación del estado inflamatorio con la liberación de citocinas proinflamatorias como la IL-1, TNF e IL-6 (Spinas et al., 2015).

La riboflavina (B_2), altamente presente en la carne de res, la avena, el yogur, la leche y las almendras, posee propiedades antioxidantes, antienvjecimiento, antiinflamatorias y anticancerígenas (Suwannasom et al., 2020).

La niacina (B_3), se encuentra en carne de res, aves, salmón, atún, cerdo, arroz, man , patatae. Tiene efectos sobre la modificación de los lípidos que est n asociados con la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular. Además, en la inflamación asociada con DM2 y síndrome metabólico, en la que los pacientes tienen una mayor expresión de moléculas de adhesión, un suministro de B_3 puede ayudar a evitar la adhesión de los monocitos a las células endoteliales (Tavintharan et al., 2011). La niacina y sus derivados desempeñan un papel en la maduración de los macrófagos proinflamatorios o M1, y contribuye a la polarización hacia el fenotipo antiinflamatorio M2 (Montserrat-de la Paz et al., 2017), un aspecto muy valorado de la investigación del tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (Wakade et al., 2018) que está asociado con la disbiosis intestinal (Karunaratne et al., 2020).

El  cido pantoténico (B_5), presente en hígado de res, cereales, semillas de girasol, pollo, atún, aguacate. Es capaz de regular la inmunidad intestinal, interfiriendo también con el ARNm de los factores de transcripción NF-kB y NRF2. Un suministro óptimo proporciona el fortalecimiento de las funciones de barrera, aumentando la expresión de claudinas y ocludinas (Li et al., 2015).

La piridoxina (B_6), que se encuentra en los garbanzos, el hígado de res, el atún, el salmón, la pechuga de pollo, las papas, el plátano. Es un cofactor de varias reacciones, incluida la se nalizaci n inflamatoria (Ueland et al., 2017). Fuertemente asociada con el envejecimiento (Porter et al., 2016) y su concentración reducida contribuye al agotamiento en la proliferación y diferenciación de los linfocitos T (Qian et al., 2017). La evidencia más reciente describe las interacciones de B_6 con la integridad mitocondrial y los inflamasomas (Bird 2018).

La biotina ($B_7/B_8/H$), altamente presente en el hígado de res, huevos, salmón y carne de cerdo, es una vitamina que consiste en un ligando para varias carboxilasas involucradas en la gluconeogénesis, la síntesis de ácidos grasos y el metabolismo de los aminoácidos. En caso de deterioro de la función metabólica, es posible que la biotina no se una a las carboxilasas y, por lo tanto, induzca inflamación (Kuroishi 2015). En la situación de inflamación inducida por LPS, una deficiencia de biotina implica una mayor secreción de citocinas proinflamatorias TNF- , IL-23, IL-1 , IFN-  e IL-17 (Agrawal et al., 2016), y la mayor diferenciación de células TCD4+ en Th1 y Th17, aumentando el estado de inflamación (Elahi et al., 2018).

El folato (B_9), rico en hígado de res, espinacas, arroz, espárragos, lechuga, aguacate, es un poderoso donador de grupos metilo, está involucrado en múltiples procesos y es inmunológicamente determinante en la supervivencia de células Treg, ya que expresan el receptor de folato 4 (FR4). La disminución de B_9 induce la apoptosis estas células, lo que provoca una mayor inflamación intestinal (Kunisawa & Kiyono, 2013). Algunos modelos animales han mostrado un aumento de la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* asociado con la deficiencia de folato (Park et al., 2022).

La cobalamina (B_{12}), predominantemente en carne, pescado, leche y huevos es una vitamina soluble en agua, que es crucial para mantener la salud neuronal y la hematopoyesis. Además es un potente antioxidante. La deficiencia subclínica de B_{12} puede contribuir al estrés oxidativo y la aparición de enfermedades relacionadas con la edad (van de Lagemaat et al., 2019).

Oligoelementos

Otros micronutrientes están muy presentes en la DM. Tal es el caso de los minerales que presentan múltiples beneficios para la salud, la microbiota intestinal y el sistema inmunitario. Por ejemplo, son relevantes en la protección contra el daño oxidativo. Los metales como el Zinc (Zn) y el hierro (Fe), los cuales actúan como cofactores proporcionando las propiedades redox para facilitar la activación de los linfocitos T (Wang et al., 2020).

El Zn representa casi el 10 % del proteoma humano, y puede ser el mineral con la evidencia más sólida de inmunomodulación (Wessels et al., 2017). Los alimentos con alto contenido de este pueden incluir ostras cocidas, carne de res, cangrejo, langosta, cerdo, frijoles, pollo o calabaza. La vía de señalización del Zn conduce al control de las funciones inmunitarias, ya que se dirige a un amplio espectro de moléculas en las células que desencadenan la proliferación, diferenciación, supervivencia y migración (Hojyo & Fukada, 2016). Sus deficiencias denotan una disminución del número de células de la inmunidad innata y adaptativa (Maares & Haase, 2016). Sin embargo, los estudios en humanos relacionados con la suplementación de Zn y la microbiota son limitados y se necesita más investigación sobre la interacción de estos dos elementos.

Por otro lado, el Fe ayuda al crecimiento de bacterias comensales, pero también patógenas, en el intestino, posiblemente aumentando la inflamación. Además, la deficiencia de Fe deteriora la actividad de las células Th1 (Elmadfa & Meyer, 2019). Los efectos secundarios de no absorber el exceso de Fe en la luz intestinal tendrán consecuencias para la interacción entre el huésped y los microbios sanos. Estudios recientes se han centrado en la posibilidad de reducir la disponibilidad de hierro para la microbiota intestinal en el colon, con el objetivo de reducir el crecimiento de patógenos (Parmanand et al., 2019).

El selenio no metálico (Se), que también tiene características redox, muestra actividad inmunobiológica cuando se une a selenoproteínas (Avery & Hoffmann, 2018) y tiene un potencial especial en su resistencia a infecciones virales (Elmadfa & Meyer, 2019). Las selenoproteínas son clave en la modulación de especies reactivas de oxígeno e influyen en la activación, proliferación y diferenciación de los linfocitos (Hoffmann 2007), pero aún no se han descrito bien todos los tipos de respuestas inmunitarias (Hoffmann & Berry, 2008). Algunos estudios han demostrado que la diversidad microbiana aumenta en presencia de Se en la dieta (Kasaikina et al., 2011). Sin embargo, aún se necesitan más estudios sobre este tema para comprender las interacciones selenio/proteínas/microflora intestinal.

En conclusión, la calidad de los alimentos y sus nutrientes es el factor más determinante en una dieta saludable. Por ejemplo, los beneficios de algunos componentes funcionales que se encuentran en la dieta mediterránea DM, como los probióticos, los prebióticos y los polifenoles, favorecen la restauración de la salud intestinal en caso de enfermedad (Wan et al., 2019). Por el contrario, la DO es rica en productos altamente refinados, poco saludables, y pobre en micronutrientes como la vitamina A, D y fibra, lo que favorece respuestas inflamatorias a largo plazo (Bifulco, 2015). Probablemente esto se relacione con el hecho de que la desnutrición en los países occidentales está asociada a problemas metabólicos caracterizados por estado de inflamación crónica subyacente como el síndrome metabólico y la diabetes. Mientras que, la desnutrición típica de los países subdesarrollados está más asociada a déficits nutricionales y, por tanto, a inmunodeficiencias (Burr et al., 2020).

La DM cuenta con una amplia variedad de componentes nutricionales claramente beneficiosos para el buen funcionamiento de la microbiota intestinal y el sistema inmunitario, tal y como se representa en Figura 1. Como se ha descrito, cada componente de la dieta tiene un impacto directo en la salud

del huésped a través de la barrera epitelial intestinal, la microbiota intestinal y los inmunofenotipos celulares y sus respuestas proinflamatorias o antiinflamatorias.

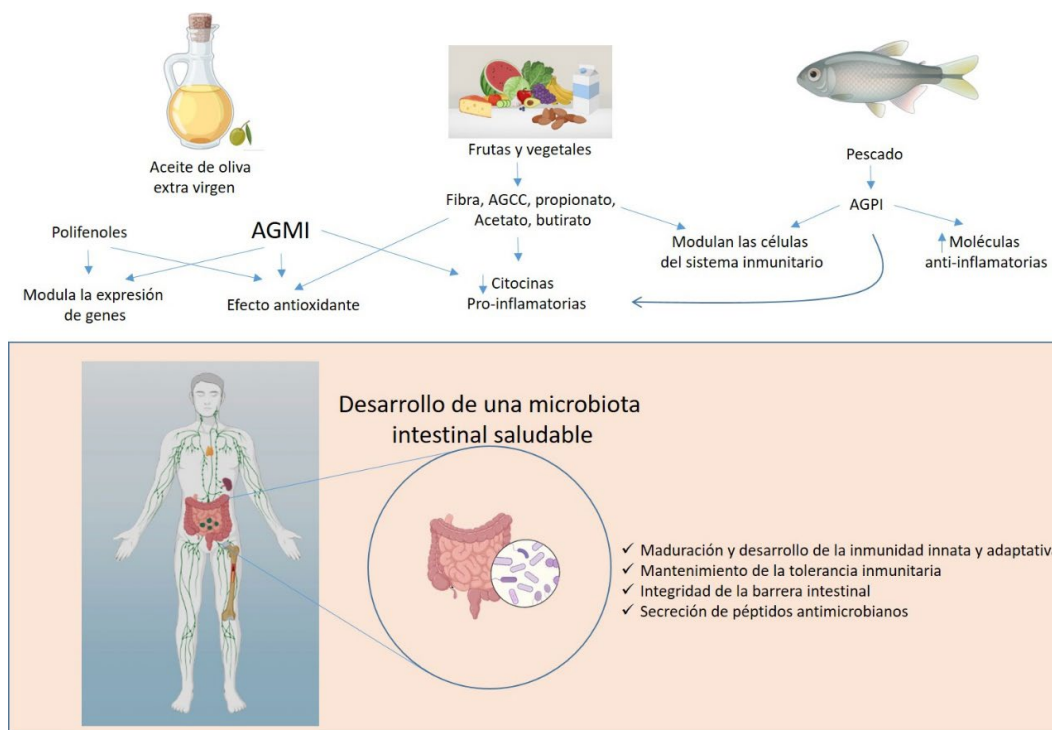


Figura 1. Interacción de algunos alimentos de la DM con el sistema inmunitario y la microbiota intestinal.

Los diferentes macro y micronutrientes, así como los patrones alimentarios influyen en la composición de la microbiota intestinal, que a su vez, mediante la liberación de antígenos, LPS y AGCC, influyen en el sistema inmunitario. Por lo tanto, los microorganismos intestinales desempeñan un papel crucial en la maduración y el desarrollo del sistema inmunitario innato y adaptativo, el mantenimiento de la tolerancia inmunitaria, la integridad de la barrera intestinal y la secreción de péptidos antimicrobianos.

AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; AGMI: ácidos grasos monoinsaturados; AGCC: ácidos grasos de cadena corta.

Referencias

- Agrawal, S., Agrawal, A., & Said, H. M. (2016). Biotin deficiency enhances the inflammatory response of human dendritic cells. *American journal of physiology. Cell physiology*, 311(3), C386–C391. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00141.2016>
- Aitoro, R., Paparo, L., Amoroso, A., Di Costanzo, M., Cosenza, L., Granata, V., Di Scala, C., Nocerino, R., Trinchese, G., Montella, M., Ercolini, D., & Berni Canani, R. (2017). Gut Microbiota as a Target for Preventive and Therapeutic Intervention against Food Allergy. *Nutrients*, 9(7), 672. <https://doi.org/10.3390/nu9070672>
- Akimbekov, N. S., Digel, I., Sherelkhan, D. K., Lutfor, A. B., & Razzaque, M. S. (2020). Vitamin D and the Host-Gut Microbiome: A Brief Overview. *Acta histochemica et cytochemica*, 53(3), 33–42. <https://doi.org/10.1267/ahc.20011>

- Aleixandre, A., & Miguel, M. (2016). Dietary fiber and blood pressure control. *Food & function*, 7(4), 1864–1871. <https://doi.org/10.1039/c5fo00950b>
- Avery, J. C., & Hoffmann, P. R. (2018). Selenium, Selenoproteins, and Immunity. *Nutrients*, 10(9), 1203. <https://doi.org/10.3390/nu10091203>
- Barrea, L., Muscogiuri, G., Frias-Toral, E., Laudisio, D., Pugliese, G., Castellucci, B., Garcia-Velasquez, E., Savastano, S., & Colao, A. (2021). Nutrition and immune system: from the Mediterranean diet to dietary supplementary through the microbiota. *Critical reviews in food science and nutrition*, 61(18), 3066–3090. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1792826>
- Biesalski H. K. (2016). Nutrition meets the microbiome: micronutrients and the microbiota. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1372(1), 53–64. <https://doi.org/10.1111/nyas.13145>
- Bifulco M. (2015). Mediterranean diet: the missing link between gut microbiota and inflammatory diseases. *European journal of clinical nutrition*, 69(9), 1078. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.81>
- Bird R. P. (2018). The Emerging Role of Vitamin B6 in Inflammation and Carcinogenesis. *Advances in food and nutrition research*, 83, 151–194. <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2017.11.004>
- Bird, J. K., Raederstorff, D., Weber, P., & Steinert, R. E. (2017). Cardiovascular and Antiobesity Effects of Resveratrol Mediated through the Gut Microbiota. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 8(6), 839–849. <https://doi.org/10.3945/an.117.016568>
- Burr, A. H. P., Bhattacharjee, A., & Hand, T. W. (2020). Nutritional Modulation of the Microbiome and Immune Response. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 205(6), 1479–1487. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000419>
- Calder P. C. (2020). Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ nutrition, prevention & health*, 3(1), 74–92. <https://doi.org/10.1136/bmjnph-2020-000085>
- Cantorna, M. T., Snyder, L., & Arora, J. (2019). Vitamin A and vitamin D regulate the microbial complexity, barrier function, and the mucosal immune responses to ensure intestinal homeostasis. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*, 54(2), 184–192. <https://doi.org/10.1080/10409238.2019.1611734>
- Cariello, M., Contursi, A., Gadaleta, R. M., Piccinin, E., De Santis, S., Piglionica, M., Spaziante, A. F., Sabbà, C., Villani, G., & Moschetta, A. (2020). Extra-Virgin Olive Oil from Apulian Cultivars and Intestinal Inflammation. *Nutrients*, 12(4), 1084. <https://doi.org/10.3390/nu12041084>
- Carr, A. C., & Maggini, S. (2017). Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*, 9(11), 1211. <https://doi.org/10.3390/nu9111211>
- Chaplin, A., Carpéné, C., & Mercader, J. (2018). Resveratrol, Metabolic Syndrome, and Gut Microbiota. *Nutrients*, 10(11), 1651. <https://doi.org/10.3390/nu10111651>
- Chassard, C., & Lacroix, C. (2013). Carbohydrates and the human gut microbiota. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 16(4), 453–460. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3283619e63>
- Choi, Y., Lee, S., Kim, S., Lee, J., Ha, J., Oh, H., Lee, Y., Kim, Y., & Yoon, Y. (2020). Vitamin E (α -tocopherol) consumption influences gut microbiota composition. *International journal of food sciences and nutrition*, 71(2), 221–225. <https://doi.org/10.1080/09637486.2019.1639637>

- Ciecierska, A., Drywie  n, M. E., Hamulka, J., & Sadkowski, T. (2019). Nutraceutical functions of beta-glucans in human nutrition. *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny*, 70(4), 315–324. <https://doi.org/10.32394/rpzh.2019.0082>
- Colica, C., Di Renzo, L., Trombetta, D., Smeriglio, A., Bernardini, S., Cioccoloni, G., Costa de Miranda, R., Gualtieri, P., Sinibaldi Salimei, P., & De Lorenzo, A. (2017). Antioxidant Effects of a Hydroxytyrosol-Based Pharmaceutical Formulation on Body Composition, Metabolic State, and Gene Expression: A Randomized Double-Blinded, Placebo-Controlled Crossover Trial. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017, 2473495. <https://doi.org/10.1155/2017/2473495>
- Cordain, L., Eaton, S. B., Sebastian, A., Mann, N., Lindeberg, S., Watkins, B. A., O’Keefe, J. H., & Brand-Miller, J. (2005). Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *The American journal of clinical nutrition*, 81(2), 341–354. <https://doi.org/10.1093/ajcn.81.2.341>
- Costantini, L., Molinari, R., Farinon, B., & Merendino, N. (2017). Impact of Omega-3 Fatty Acids on the Gut Microbiota. *International journal of molecular sciences*, 18(12), 2645. <https://doi.org/10.3390/ijms18122645>
- Czarnewski, P., Das, S., Parigi, S. M., & Villablanca, E. J. (2017). Retinoic Acid and Its Role in Modulating Intestinal Innate Immunity. *Nutrients*, 9(1), 68. <https://doi.org/10.3390/nu9010068>
- de Medeiros, P. H. Q. S., Pinto, D. V., de Almeida, J. Z., R  go, J. M. C., Rodrigues, F. A. P., Lima, A.   . M., Bolick, D. T., Guerrant, R. L., & Ori  , R. B. (2018). Modulation of Intestinal Immune and Barrier Functions by Vitamin A: Implications for Current Understanding of Malnutrition and Enteric Infections in Children. *Nutrients*, 10(9), 1128. <https://doi.org/10.3390/nu10091128>
- Dehghan, P., Gargari, B. P., Jafar-Abadi, M. A., & Aliasgharzadeh, A. (2014). Inulin controls inflammation and metabolic endotoxemia in women with type 2 diabetes mellitus: a randomized-controlled clinical trial. *International journal of food sciences and nutrition*, 65(1), 117–123. <https://doi.org/10.3109/09637486.2013.836738>
- Dhar, D., & Mohanty, A. (2020). Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications. *Virus research*, 285, 198018. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198018>
- DiNicolantonio, J. J., & O’Keefe, J. H. (2018). Importance of maintaining a low omega-6/omega-3 ratio for reducing inflammation. *Open heart*, 5(2), e000946. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000946>
- Elahi, A., Sabui, S., Narasappa, N. N., Agrawal, S., Lambrecht, N. W., Agrawal, A., & Said, H. M. (2018). Biotin Deficiency Induces Th1- and Th17-Mediated Proinflammatory Responses in Human CD4+ T Lymphocytes via Activation of the mTOR Signaling Pathway. *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950), 200(8), 2563–2570. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701200>
- Elmadfa, I., & Meyer, A. L. (2019). The Role of the Status of Selected Micronutrients in Shaping the Immune Function. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*, 19(8), 1100–1115. <https://doi.org/10.2174/1871530319666190529101816>
- Endale, M., Park, S. C., Kim, S., Kim, S. H., Yang, Y., Cho, J. Y., & Rhee, M. H. (2013). Quercetin disrupts tyrosine-phosphorylated phosphatidylinositol 3-kinase and myeloid differentiation factor-88 association, and inhibits MAPK/AP-1 and IKK/NF-  B-induced inflammatory mediators production in RAW 264.7 cells. *Immunobiology*, 218(12), 1452–1467. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2013.04.019>

- Esposito, K., Maiorino, M. I., Bellastella, G., Panagiotakos, D. B., & Giugliano, D. (2017). Mediterranean diet for type 2 diabetes: cardiometabolic benefits. *Endocrine*, 56(1), 27–32. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1018-2>
- Farràs, M., Martínez-Gili, L., Portune, K., Arranz, S., Frost, G., Tondo, M., & Blanco-Vaca, F. (2020). Modulation of the Gut Microbiota by Olive Oil Phenolic Compounds: Implications for Lipid Metabolism, Immune System, and Obesity. *Nutrients*, 12(8), 2200. <https://doi.org/10.3390/nu12082200>
- García-Mantrana, I., Selma-Royo, M., Alcantara, C., & Collado, M. C. (2018). Shifts on Gut Microbiota Associated to Mediterranean Diet Adherence and Specific Dietary Intakes on General Adult Population. *Frontiers in microbiology*, 9, 890. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00890>
- Gombart, A. F., Pierre, A., & Maggini, S. (2020). A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*, 12(1), 236. <https://doi.org/10.3390/nu12010236>
- Hoffmann P. R. (2007). Mechanisms by which selenium influences immune responses. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 55(5), 289–297. <https://doi.org/10.1007/s00005-007-0036-4>
- Hoffmann, P. R., & Berry, M. J. (2008). The influence of selenium on immune responses. *Molecular nutrition & food research*, 52(11), 1273–1280. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200700330>
- Hojyo, S., & Fukada, T. (2016). Roles of Zinc Signaling in the Immune System. *Journal of immunology research*, 2016, 6762343. <https://doi.org/10.1155/2016/6762343>
- Innes, J. K., & Calder, P. C. (2018). Omega-6 fatty acids and inflammation. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*, 132, 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2018.03.004>
- Jayachandran, M., Chen, J., Chung, S. S. M., & Xu, B. (2018). A critical review on the impacts of β -glucans on gut microbiota and human health. *The Journal of nutritional biochemistry*, 61, 101–110. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.06.010>
- Jimenez-Lopez, C., Carpena, M., Lourenço-Lopes, C., Gallardo-Gomez, M., Lorenzo, J. M., Barba, F. J., Prieto, M. A., & Simal-Gandara, J. (2020). Bioactive Compounds and Quality of Extra Virgin Olive Oil. *Foods (Basel, Switzerland)*, 9(8), 1014. <https://doi.org/10.3390/foods9081014>
- Karunaratne, T. B., Okereke, C., Seamon, M., Purohit, S., Wakade, C., & Sharma, A. (2020). Niacin and Butyrate: Nutraceuticals Targeting Dysbiosis and Intestinal Permeability in Parkinson's Disease. *Nutrients*, 13(1), 28. <https://doi.org/10.3390/nu13010028>
- Kasaikina, M. V., Kravtsova, M. A., Lee, B. C., Seravalli, J., Peterson, D. A., Walter, J., Legge, R., Benson, A. K., Hatfield, D. L., & Gladyshev, V. N. (2011). Dietary selenium affects host selenoproteome expression by influencing the gut microbiota. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 25(7), 2492–2499. <https://doi.org/10.1096/fj.11-181990>
- Kawashima H. (2019). Intake of arachidonic acid-containing lipids in adult humans: dietary surveys and clinical trials. *Lipids in health and disease*, 18(1), 101. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1039-y>
- Keys, A., Menotti, A., Karvonen, M. J., Aravanis, C., Blackburn, H., Buzina, R., Djordjevic, B. S., Dontas, A. S., Fidanza, F., & Keys, M. H. (1986). The diet and 15-year death rate in the seven

- countries study. *American journal of epidemiology*, 124(6), 903–915. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114480>
- Kim, H. S., Hong, J. T., Kim, Y., & Han, S. B. (2011). Stimulatory Effect of β -glucans on Immune Cells. *Immune network*, 11(4), 191–195. <https://doi.org/10.4110/in.2011.11.4.191>
- Kobori, M., Takahashi, Y., Sakurai, M., Akimoto, Y., Tsushida, T., Oike, H., & Ippoushi, K. (2016). Quercetin suppresses immune cell accumulation and improves mitochondrial gene expression in adipose tissue of diet-induced obese mice. *Molecular nutrition & food research*, 60(2), 300–312. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500595>
- Koudoufio, M., Desjardins, Y., Feldman, F., Spahis, S., Delvin, E., & Levy, E. (2020). Insight into Polyphenol and Gut Microbiota Crosstalk: Are Their Metabolites the Key to Understand Protective Effects against Metabolic Disorders?. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 9(10), 982. <https://doi.org/10.3390/antiox9100982>
- Krznari c,  . Z., Vrane sic Bender, D., & Me strovic, T. (2019). The Mediterranean diet and its association with selected gut bacteria. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 22(5), 401–406. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000587>
- Kumar Singh, A., Cabral, C., Kumar, R., Ganguly, R., Kumar Rana, H., Gupta, A., Rosaria Lauro, M., Carbone, C., Reis, F., & Pandey, A. K. (2019). Beneficial Effects of Dietary Polyphenols on Gut Microbiota and Strategies to Improve Delivery Efficiency. *Nutrients*, 11(9), 2216. <https://doi.org/10.3390/nu11092216>
- Kunisawa, J., & Kiyono, H. (2013). Vitamin-mediated regulation of intestinal immunity. *Frontiers in immunology*, 4, 189. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00189>
- Kuroishi T. (2015). Regulation of immunological and inflammatory functions by biotin. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 93(12), 1091–1096. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2014-0460>
- Lee, A. H., & Dixit, V. D. (2020). Dietary Regulation of Immunity. *Immunity*, 53(3), 510–523. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.08.013>
- Lewis, J. D., Chen, E. Z., Baldassano, R. N., Otley, A. R., Griffiths, A. M., Lee, D., Bittinger, K., Bailey, A., Friedman, E. S., Hoffmann, C., Albenberg, L., Sinha, R., Compher, C., Gilroy, E., Nessel, L., Grant, A., Chehoud, C., Li, H., Wu, G. D., & Bushman, F. D. (2015). Inflammation, Antibiotics, and Diet as Environmental Stressors of the Gut Microbiome in Pediatric Crohn’s Disease. *Cell host & microbe*, 18(4), 489–500. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.09.008>
- Li, L., Feng, L., Jiang, W. D., Jiang, J., Wu, P., Kuang, S. Y., Tang, L., Tang, W. N., Zhang, Y. A., Zhou, X. Q., & Liu, Y. (2015). Dietary pantothenic acid deficiency and excess depress the growth, intestinal mucosal immune and physical functions by regulating NF- κ B, TOR, Nrf2 and MLCK signaling pathways in grass carp (*Ctenopharyngodon idella*). *Fish & shellfish immunology*, 45(2), 399–413. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2015.04.030>
- Li, Y., Yao, J., Han, C., Yang, J., Chaudhry, M. T., Wang, S., Liu, H., & Yin, Y. (2016). Quercetin, Inflammation and Immunity. *Nutrients*, 8(3), 167. <https://doi.org/10.3390/nu8030167>
- Liu, F., Li, P., Chen, M., Luo, Y., Prabhakar, M., Zheng, H., He, Y., Qi, Q., Long, H., Zhang, Y., Sheng, H., & Zhou, H. (2017). Fructooligosaccharide (FOS) and Galactooligosaccharide (GOS) Increase Bifidobacterium but Reduce Butyrate Producing Bacteria with Adverse Glycemic Metabolism in

- healthy young population. *Scientific reports*, 7(1), 11789. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10722-2>
- Luisi, M. L. E., Lucarini, L., Biffi, B., Rafanelli, E., Pietramellara, G., Durante, M., Vidali, S., Provensi, G., Madiati, S., Gheri, C. F., Masini, E., & Ceccherini, M. T. (2019). Effect of Mediterranean Diet Enriched in High Quality Extra Virgin Olive Oil on Oxidative Stress, Inflammation and Gut Microbiota in Obese and Normal Weight Adult Subjects. *Frontiers in pharmacology*, 10, 1366. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01366>
- Maares, M., & Haase, H. (2016). Zinc and immunity: An essential interrelation. *Archives of biochemistry and biophysics*, 611, 58–65. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2016.03.022>
- Mahajan, R., Attri, S., Mehta, V., Udayabanu, M., & Goel, G. (2018). Microbe-bio-Chemical Insight: Reviewing Interactions between Dietary Polyphenols and Gut Microbiota. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 18(15), 1253–1264. <https://doi.org/10.2174/1389557517666170208142817>
- Malaguarnera L. (2019). Influence of Resveratrol on the Immune Response. *Nutrients*, 11(5), 946. <https://doi.org/10.3390/nu11050946>
- Man, A. W. C., Zhou, Y., Xia, N., & Li, H. (2020). Involvement of Gut Microbiota, Microbial Metabolites and Interaction with Polyphenol in Host Immunometabolism. *Nutrients*, 12(10), 3054. <https://doi.org/10.3390/nu12103054>
- Marcelino, G., Hiane, P. A., Freitas, K. C., Santana, L. F., Pott, A., Donadon, J. R., & Guimarães, R. C. A. (2019). Effects of Olive Oil and Its Minor Components on Cardiovascular Diseases, Inflammation, and Gut Microbiota. *Nutrients*, 11(8), 1826. <https://doi.org/10.3390/nu11081826>
- Mazzocchi, A., Leone, L., Agostoni, C., & Pali-Schöll, I. (2019). The Secrets of the Mediterranean Diet. Does [Only] Olive Oil Matter?. *Nutrients*, 11(12), 2941. <https://doi.org/10.3390/nu11122941>
- Merra, G., Noce, A., Marrone, G., Cintoni, M., Tarsitano, M. G., Capacci, A., & De Lorenzo, A. (2020). Influence of Mediterranean Diet on Human Gut Microbiota. *Nutrients*, 13(1), 7. <https://doi.org/10.3390/nu13010007>
- Merra, G., Noce, A., Marrone, G., Cintoni, M., Tarsitano, M. G., Capacci, A., & De Lorenzo, A. (2020). Influence of Mediterranean Diet on Human Gut Microbiota. *Nutrients*, 13(1), 7. <https://doi.org/10.3390/nu13010007>
- Mikkelsen, K., & Apostolopoulos, V. (2018). B Vitamins and Ageing. *Sub-cellular biochemistry*, 90, 451–470. https://doi.org/10.1007/978-981-13-2835-0_15
- Mithul Aravind, S., Wichienchot, S., Tsao, R., Ramakrishnan, S., & Chakkaravarthi, S. (2021). Role of dietary polyphenols on gut microbiota, their metabolites and health benefits. *Food research international (Ottawa, Ont.)*, 142, 110189. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110189>
- Montserrat-de la Paz, S., Naranjo, M. C., Lopez, S., Abia, R., Muriana, F. J. G., & Bermudez, B. (2017). Niacin and its metabolites as master regulators of macrophage activation. *The Journal of nutritional biochemistry*, 39, 40–47. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.09.008>
- Mora, J. R., Iwata, M., & von Andrian, U. H. (2008). Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nature reviews. Immunology*, 8(9), 685–698. <https://doi.org/10.1038/nri2378>

- Nelson, J. E., Roth, C. L., Wilson, L. A., Yates, K. P., Aouizerat, B., Morgan-Stevenson, V., Whalen, E., Hoofnagle, A., Mason, M., Gersuk, V., Yeh, M. M., & Kowdley, K. V. (2016). Vitamin D Deficiency Is Associated With Increased Risk of Non-alcoholic Steatohepatitis in Adults With Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Possible Role for MAPK and NF- κ B?. *The American journal of gastroenterology*, 111(6), 852–863. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.51>
- Nishida, A., Inoue, R., Inatomi, O., Bamba, S., Naito, Y., & Andoh, A. (2018). Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clinical journal of gastroenterology*, 11(1), 1–10. <https://doi.org/10.1007/s12328-017-0813-5>
- Ortega, M. A., Fraile-Martínez, O., Naya, I., García-Honduvilla, N., Álvarez-Mon, M., Buj  n, J., As  nsolo,   ., & de la Torre, B. (2020). Type 2 Diabetes Mellitus Associated with Obesity (Diabesity). The Central Role of Gut Microbiota and Its Translational Applications. *Nutrients*, 12(9), 2749. <https://doi.org/10.3390/nu12092749>
- Ozdal, T., Sela, D. A., Xiao, J., Boyacioglu, D., Chen, F., & Capanoglu, E. (2016). The Reciprocal Interactions between Polyphenols and Gut Microbiota and Effects on Bioaccessibility. *Nutrients*, 8(2), 78. <https://doi.org/10.3390/nu8020078>
- Padayatty, S. J., & Levine, M. (2016). Vitamin C: the known and the unknown and Goldilocks. *Oral diseases*, 22(6), 463–493. <https://doi.org/10.1111/odi.12446>
- Park, S., Kang, S., & Sol Kim, D. (2022). Folate and vitamin B-12 deficiencies additively impair memory function and disturb the gut microbiota in amyloid- β infused rats. *International journal for vitamin and nutrition research. Internationale Zeitschrift fur Vitamin- und Ern  hrungsforschung. Journal international de vitaminologie et de nutrition*, 92(3-4), 169–181. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000624>
- Parmanand, B. A., Kellingray, L., Le Gall, G., Basit, A. W., Fairweather-Tait, S., & Narbad, A. (2019). A decrease in iron availability to human gut microbiome reduces the growth of potentially pathogenic gut bacteria; an in vitro colonic fermentation study. *The Journal of nutritional biochemistry*, 67, 20–27. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.01.010>
- Pecora, F., Persico, F., Argentiero, A., Neglia, C., & Esposito, S. (2020). The Role of Micronutrients in Support of the Immune Response against Viral Infections. *Nutrients*, 12(10), 3198. <https://doi.org/10.3390/nu12103198>
- Pedre  ez, AB. ; Mosquera-Sulbar  n, J; Muñoz, N ; Tene, D; Robalino, J (2022). Vitamin D and immune response against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in older adults: does it really work? *Reviews and Research in Medical Microbiology* 33(3):p 129-138. <https://doi.org/10.1097/MRM.0000000000000307>
- Perrone, M. A., Gualtieri, P., Gratteri, S., Ali, W., Sergi, D., Muscoli, S., Cammarano, A., Bernardini, S., Di Renzo, L., & Romeo, F. (2019). Effects of postprandial hydroxytyrosol and derivatives on oxidation of LDL, cardiometabolic state and gene expression: a nutrigenomic approach for cardiovascular prevention. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.)*, 20(7), 419–426. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000816>
- Piccinin, E., Cariello, M., De Santis, S., Ducheix, S., Sabb  , C., Ntambi, J. M., & Moschetta, A. (2019). Role of Oleic Acid in the Gut-Liver Axis: From Diet to the Regulation of Its Synthesis via Stearoyl-CoA Desaturase 1 (SCD1). *Nutrients*, 11(10), 2283. <https://doi.org/10.3390/nu11102283>

- Porter, K., Hoey, L., Hughes, C. F., Ward, M., & McNulty, H. (2016). Causes, Consequences and Public Health Implications of Low B-Vitamin Status in Ageing. *Nutrients*, 8(11), 725. <https://doi.org/10.3390/nu8110725>
- Prescott S. L. (2016). Early Nutrition as a Major Determinant of ‘Immune Health’: Implications for Allergy, Obesity and Other Noncommunicable Diseases. Nestle Nutrition Institute workshop series, 85, 1–17. <https://doi.org/10.1159/000439477>
- Putnam, E. E., & Goodman, A. L. (2020). B vitamin acquisition by gut commensal bacteria. *PLoS pathogens*, 16(1), e1008208. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008208>
- Qian, B., Shen, S., Zhang, J., & Jing, P. (2017). Effects of Vitamin B6 Deficiency on the Composition and Functional Potential of T Cell Populations. *Journal of immunology research*, 2017, 2197975. <https://doi.org/10.1155/2017/2197975>
- Rebello, C. J., O’Neil, C. E., & Greenway, F. L. (2016). Dietary fiber and satiety: the effects of oats on satiety. *Nutrition reviews*, 74(2), 131–147. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv063>
- Rodionov, D. A., Arzamasov, A. A., Khoroshkin, M. S., Iablokov, S. N., Leyn, S. A., Peterson, S. N., Novichkov, P. S., & Osterman, A. L. (2019). Micronutrient Requirements and Sharing Capabilities of the Human Gut Microbiome. *Frontiers in microbiology*, 10, 1316. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01316>
- Roshanravan, N., Alamdari, N. M., Jafarabadi, M. A., Mohammadi, A., Shabestari, B. R., Nasirzadeh, N., Asghari, S., Mansoori, B., Akbarzadeh, M., Ghavami, A., Ghaffari, S., & Ostadrahimi, A. (2020). Effects of oral butyrate and inulin supplementation on inflammation-induced pyroptosis pathway in type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cytokine*, 131, 155101. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155101>
- Saini, R. K., & Keum, Y. S. (2018). Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance - A review. *Life sciences*, 203, 255–267. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.04.049>
- Schröder, L., Kaiser, S., Flemer, B., Hamm, J., Hinrichsen, F., Bordoni, D., Rosenstiel, P., & Sommer, F. (2020). Nutritional Targeting of the Microbiome as Potential Therapy for Malnutrition and Chronic Inflammation. *Nutrients*, 12(10), 3032. <https://doi.org/10.3390/nu12103032>
- Serra-Majem, L., Román-Viñas, B., Sanchez-Villegas, A., Guasch-Ferré, M., Corella, D., & La Vecchia, C. (2019). Benefits of the Mediterranean diet: Epidemiological and molecular aspects. *Molecular aspects of medicine*, 67, 1–55. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2019.06.001>
- Shahidi, F., & Ambigaipalan, P. (2018). Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. *Annual review of food science and technology*, 9, 345–381. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-111317-095850>
- Sharma, L., & Riva, A. (2020). Intestinal Barrier Function in Health and Disease-Any role of SARS-CoV-2?. *Microorganisms*, 8(11), 1744. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111744>
- Slavin J. (2013). Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients*, 5(4), 1417–1435. <https://doi.org/10.3390/nu5041417>
- Sonnenburg, E. D., & Sonnenburg, J. L. (2014). Starving our microbial self: the deleterious consequences of a diet deficient in microbiota-accessible carbohydrates. *Cell metabolism*, 20(5), 779–786. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.07.003>

- Sonnenburg, E. D., Smits, S. A., Tikhonov, M., Higginbottom, S. K., Wingreen, N. S., & Sonnenburg, J. L. (2016). Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature*, 529(7585), 212–215. <https://doi.org/10.1038/nature16504>
- Spinas, E., Saggini, A., Kritas, S. K., Cerulli, G., Caraffa, A., Antinolfi, P., Pantalone, A., Frydas, A., Tei, M., Speziali, A., Saggini, R., Pandolfi, F., & Conti, P. (2015). CROSSTALK BETWEEN VITAMIN B AND IMMUNITY. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 29(2), 283–288.
- Strasser, B., Wolters, M., Weyh, C., Kr  ger, K., & Ticinesi, A. (2021). The Effects of Lifestyle and Diet on Gut Microbiota Composition, Inflammation and Muscle Performance in Our Aging Society. *Nutrients*, 13(6), 2045. <https://doi.org/10.3390/nu13062045>
- Su, D., Nie, Y., Zhu, A., Chen, Z., Wu, P., Zhang, L., Luo, M., Sun, Q., Cai, L., Lai, Y., Xiao, Z., Duan, Z., Zheng, S., Wu, G., Hu, R., Tsukamoto, H., Lugea, A., Liu, Z., Pandol, S. J., & Han, Y. P. (2016). La señalización de vitamina D a través de la inducción de defensinas de células de Paneth mantiene la microbiota intestinal y mejora los trastornos metabólicos y la esteatosis hepática en modelos animales. *Fronteras en fisiología*, 7, 498. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00498>
- Suwannasom, N., Kao, I., Pr  b, A., Georgieva, R., & B  umler, H. (2020). Riboflavin: The Health Benefits of a Forgotten Natural Vitamin. *International journal of molecular sciences*, 21(3), 950. <https://doi.org/10.3390/ijms21030950>
- Swamy, S. M., Rajasekaran, N. S., & Thannickal, V. J. (2016). Nuclear Factor-Erythroid-2-Related Factor 2 in Aging and Lung Fibrosis. *The American journal of pathology*, 186(7), 1712–1723. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.02.022>
- Tavintharan, S., Woon, K., Pek, L. T., Jauhar, N., Dong, X., Lim, S. C., & Sum, C. F. (2011). Niacin results in reduced monocyte adhesion in patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, 215(1), 176–179. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.020>
- Tejera Pérez, C., Guill  n Amarelle, C., Rodríguez Novo, N., Lugo Rodríguez, G., Manti  n Gil, B., Palmeiro Carballeira, R., Pita Gutiérrez, F., Arg  eso Armesto, R., Cant  n Blanco, A., Botana López, M. A., Fernández López, M. T., Muñoz Leira, V., Rodeiro Marta, S., & Martínez Olmos, M.   . (2023). Inmunonutrici  n, evidencias y experiencias [Immunonutrition, evidence and experiences]. *Nutrición hospitalaria*, 40(1), 186–199. <https://doi.org/10.20960/nh.04226>
- Tosti, V., Bertozzi, B., & Fontana, L. (2018). Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 73(3), 318–326. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx227>
- Traber, M. G., & Atkinson, J. (2007). Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free radical biology & medicine*, 43(1), 4–15. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.024>
- Tullio, V., Gasperi, V., Catani, M. V., & Savini, I. (2020). The Impact of Whole Grain Intake on Gastrointestinal Tumors: A Focus on Colorectal, Gastric, and Esophageal Cancers. *Nutrients*, 13(1), 81. <https://doi.org/10.3390/nu13010081>
- Ueland, P. M., McCann, A., Midttun,   ., & Ulvik, A. (2017). Inflamaci  n, vitamina B6 y v  as relacionadas. *Aspectos moleculares de la medicina*, 53, 10–27. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2016.08.001>
- van Dam, B., van Hinsbergh, V. W., Stehouwer, C. D., Versteilen, A., Dekker, H., Buytenhek, R., Princen, H. M., & Schalkwijk, C. G. (2003). Vitamin E inhibits lipid peroxidation-induced adhesion molecule expression in endothelial cells and decreases soluble cell adhesion molecules

- in healthy subjects. *Cardiovascular research*, 57(2), 563–571. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(02\)00699-5](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(02)00699-5)
- van de Lagemaat, E. E., de Groot, L. C. P. G. M., & van den Heuvel, E. G. H. M. (2019). Vitamin B12 in Relation to Oxidative Stress: A Systematic Review. *Nutrients*, 11(2), 482. <https://doi.org/10.3390/nu11020482>
- Venter, C., Eyerich, S., Sarin, T., & Klatt, K. C. (2020). Nutrition and the Immune System: A Complicated Tango. *Nutrients*, 12(3), 818. <https://doi.org/10.3390/nu12030818>
- Verginelli, F., Aru, F., Battista, P., & Mariani-Costantini, R. (2009). Nutrigenetics in the light of human evolution. *Journal of nutrigenetics and nutrigenomics*, 2(2), 91–102. <https://doi.org/10.1159/000228251>
- Wakade, C., Giri, B., Malik, A., Khodadadi, H., Morgan, J. C., Chong, R. K., & Baban, B. (2018). Niacin modulates macrophage polarization in Parkinson's disease. *Journal of neuroimmunology*, 320, 76–79. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.05.002>
- Wan, M. L. Y., Ling, K. H., El-Nezami, H., & Wang, M. F. (2019). Influence of functional food components on gut health. *Critical reviews in food science and nutrition*, 59(12), 1927–1936. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1433629>
- Wang, C., Zhang, R., Wei, X., Lv, M. y Jiang, Z. (2020). Metaloinmunología: La inmunidad controlada por iones metálicos. *Avances en inmunología*, 145, 187–241. <https://doi.org/10.1016/bs.ai.2019.11.007>
- Wessels, I., Maywald, M., & Rink, L. (2017). Zinc as a Gatekeeper of Immune Function. *Nutrients*, 9(12), 1286. <https://doi.org/10.3390/nu9121286>
- Westfall, S., & Pasinetti, G. M. (2019). The Gut Microbiota Links Dietary Polyphenols With Management of Psychiatric Mood Disorders. *Frontiers in neuroscience*, 13, 1196. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01196>
- Wu, W., Sun, M., Chen, F., Cao, A. T., Liu, H., Zhao, Y., Huang, X., Xiao, Y., Yao, S., Zhao, Q., Liu, Z., & Cong, Y. (2017). Microbiota metabolite short-chain fatty acid acetate promotes intestinal IgA response to microbiota which is mediated by GPR43. *Mucosal immunology*, 10(4), 946–956. <https://doi.org/10.1038/mi.2016.114>
- Xu, C., Sun, R., Qiao, X., Xu, C., Shang, X., Niu, W., & Chao, Y. (2014). Effect of vitamin e supplementation on intestinal barrier function in rats exposed to high altitude hypoxia environment. *The Korean journal of physiology & pharmacology : official journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*, 18(4), 313–320. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2014.18.4.313>
- Zhang, Y. G., Wu, S., & Sun, J. (2013). Vitamin D, Vitamin D Receptor, and Tissue Barriers. *Tissue barriers*, 1(1), e23118. <https://doi.org/10.4161/tisb.23118>

ABSTRACT

The relationship between nutrition and immunity is very complex, because each phase of the immune response can be affected by the lack of essential nutrients such as vitamins and minerals. In addition, it has been described that the most prevalent non-communicable diseases worldwide,

such as metabolic syndrome, diabetes mellitus, cardiovascular diseases and cancer, underlie the activation of inflammatory mechanisms, which can compromise immune functions, often caused or accompanied by alterations in nutritional patterns and intestinal microbiota. In this context, it is clear that diet is a key modulator of the immune system and much interest is emerging in the area of nutrition as a means of treatment and prevention. The Mediterranean diet has been widely described as positively influencing and is proposed not only as a potential tool in the clinical management of different diseases, but also for global health promotion. Therefore, the aim of this review is to address the current knowledge on the regulatory role of the nutritional components present in the Mediterranean diet on the immune system and the intestinal microbiota.

Keywords: Mediterranean diet, immune system, immunomodulation, intestinal microbiota.