



Beneficios de los polifenoles contenidos en la cerveza sobre la microbiota intestinal *Benefits of the beer polyphenols on the gut microbiota*

Isabel Moreno-Indias

Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA). Málaga. Universidad de Málaga. Málaga. Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición, CIBERobn. Madrid

Resumen

La microbiota intestinal se ha erigido actualmente como un órgano clave para la correcta homeostasis del organismo. La dieta se encuentra entre los factores que más van a influir en el perfil de esta microbiota. Los polifenoles dietéticos que forman parte del componente no digerible de la dieta llegan casi inalterados al intestino grueso, donde entran en contacto con la microbiota colónica. Esta microbiota va a intervenir en el proceso de transformación en metabolitos bioactivos de un menor peso molecular, dotándoles de su poder bioactivo. El consumo moderado de alcohol está asociado a un menor riesgo cardiovascular y de mortalidad, siendo las bebidas fermentadas con un alto contenido en polifenoles aquellas con unos efectos cardioprotectores mayores. La cerveza, con un contenido medio en polifenoles, potencialmente se enmarca dentro de estas bebidas con un efecto cardioprotector. Las materias primas y el proceso de fabricación de los distintos tipos de cerveza van a provocar que los tipos y contenidos en polifenoles varíen y que, por lo tanto, se puedan encontrar diferentes relaciones con la microbiota intestinal, con unos resultados para el hospedador diferentes. Así, se podría inferir que los beneficios para la salud reportados por el consumo de cerveza podrían estar mediados, al menos parcialmente, por la microbiota intestinal, aunque son necesarios estudios pormenorizados al respecto.

Palabras clave:

Cerveza. Polifenoles.
Microbiota. Ácidos grasos de cadena corta.

Abstract

Gut microbiota has a central role in the homeostasis of the host. Diet is one of the key factors affecting and modulating gut microbiota profile. Dietary polyphenols, which belongs to the non-digestible part of the diet, reach the colon almost unaltered. Polyphenols and gut microbiota put in contact within the colon, where gut microbiota transforms polyphenols to give their bioactivity. The moderate consumption of alcohol is associated with a lower cardiovascular risk and mortality, with the highest cardioprotective effects from the fermented beverages with a high amount of polyphenols. Beer, with a medium amount of polyphenols, is potentially classified within these beverages with a cardioprotective role. Beer sources and the production of the different varieties are going to change the amount and profiles of the beer polyphenols. Thus, the relationship with the gut microbiota could be different among the different types of beer, with different results for the host. In this manner, it could be said that the healthy benefits reported by the beer consumption could be mediated, at least partially, by the gut microbiota. However, more detailed studies are necessary.

Key words:

Beer. Polyphenols.
Microbiota. Short chain fatty acids.

Correspondencia:

Isabel Moreno-Indias. Laboratorio de Investigación IBIMA. Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, 1.ª planta. Campus de Teatinos, s/n. 29010 Málaga
e-mail: isabel.moreno@ibima.eu

LA MICROBIOTA INTESTINAL

El intestino humano es el hogar de una gran cantidad de microorganismos, los cuales viven en simbiosis con el hospedador, a los que se ha denominado microbiota intestinal, aunque el término microbioma también puede encontrarse, si bien este concepto engloba a su vez a los genes de esos microorganismos.

Durante nuestra historia biológica, la microbiota intestinal ha evolucionado junto al ser humano, de tal manera que ambos se necesitan para su supervivencia (1). La funcionalidad de la microbiota intestinal es muy amplia (2), encontrando roles en la protección frente a patógenos o funciones metabólicas e inmunomoduladoras (Fig. 1).

Cabe destacar que si bien existen diferentes microbiotas en nuestro organismo (boca, piel, pulmón, vagina), es la microbiota intestinal la que va a desempeñar un papel central en la salud del hospedador. Esto se debe principalmente a dos razones: a) la gran población de esta microbiota en particular, estimada incluso en el orden de los trillones; y b) por otro lado, debido al propio intestino, el cual posee dos propiedades intrínsecas: permeabilidad y sensibilidad, que lo hacen ideal para las interacciones con esta microbiota intestinal (3). De esta manera, actualmente se entiende la microbiota intestinal como un nuevo órgano, estableciéndose toda una nueva ciencia que estudia estas relaciones de la microbiota intestinal entre sí y con el hospedador.

Así, en los últimos años, y muy especialmente en la última década, los estudios acerca de la microbiota intestinal se han multiplicado, poniendo de manifiesto su importancia en la salud del hospedador. Aunque son múltiples las interacciones con el hospedador y la forma de acción de esta microbiota intestinal, la dieta es posiblemente el factor que más influye en este órgano (4). Pero son los componentes no digeribles de la dieta los que van a provocar una mayor interacción beneficiosa con la microbiota intestinal. Un grupo de estos compuestos especialmente importantes para la microbiota intestinal son los polifenoles (5).

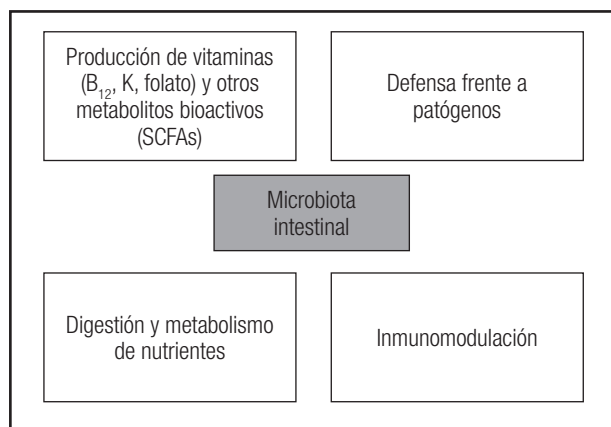


Figura 1. Funciones de la microbiota intestinal en el organismo. SCFAs: ácidos grasos de cadena corta.

Los polifenoles dietéticos son compuestos que naturalmente se encuentran en plantas, incluyendo frutas, vegetales, cereales, té, café, cacao y vino. Químicamente se caracterizan por la presencia de más de un grupo fenol por molécula. Dependiendo de su estructura y complejidad se clasifican generalmente en dos grupos: a) flavonoides y b) no flavonoides (6).

De esta manera, los polifenoles dietéticos son absorbidos con la dieta y dependiendo de su complejidad, su proceso de absorción será diferente: aquellos con una complejidad menor, como pueden ser los polifenoles monoméricos y diméricos, podrán ser absorbidos en el intestino delgado; mientras que los polifenoles más complejos llegarán al intestino grueso prácticamente inalterados. Es aquí, en el intestino grueso, donde los polifenoles entrarán en contacto con la microbiota intestinal que podrá ejercer su actividad enzimática sobre estos, produciendo metabolitos más sencillos mediante la escisión y rotura de los enlaces glicosídicos o de su estructura heterocíclica, entre otras actividades. Una vez absorbidos, proseguirán su metabolismo en el colonocito y/o bien pasarán al hígado vía vena porta, donde concluirá su conversión a metabolitos bioactivos. En este momento, estos metabolitos pasarán al torrente circulatorio donde se repartirán a los tejidos diana. Finalmente, se excretarán por la orina (Fig. 2).

Sin embargo, la relación polifenoles-microbiota debe entenderse también en sentido contrario, ya que los polifenoles modulan la composición de la microbiota intestinal, pudiéndose considerar como prebióticos que afectan a la salud del hospedador (7).

CONSUMO DE BEBIDAS ALCOHÓLICAS FERMENTADAS, POLIFENOLES Y SALUD

El consumo moderado de alcohol, y en especial el proveniente de las bebidas alcohólicas fermentadas con un alto contenido en

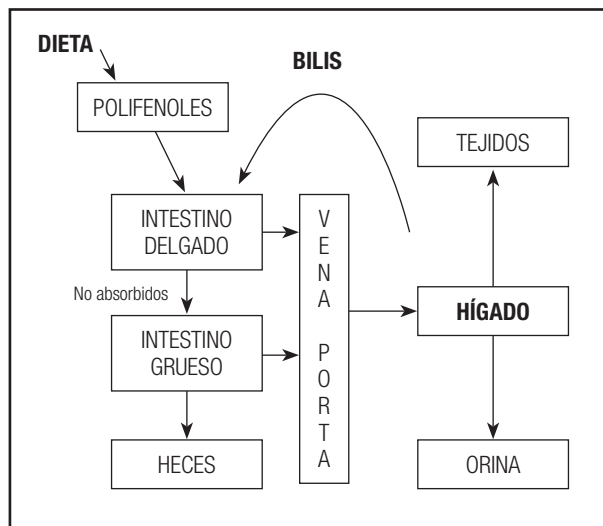


Figura 2. Metabolismo de los polifenoles dietéticos.

polifenoles, está asociado con un menor riesgo cardiovascular y una disminución de la mortalidad (8). Si bien la bebida fermentada más estudiada hasta la fecha ha sido el vino, y en particular el vino tinto, la cerveza, con un contenido medio en polifenoles, potencialmente se enmarca dentro de estas bebidas con un efecto cardioprotector (9).

EL CONTENIDO DE POLIFENOLES DE LA CERVEZA ESTÁ FUERTEMENTE INFLUENCIADO POR SU ELABORACIÓN

La cerveza, como se ha comentado, está enmarcada como una bebida fermentada de un contenido en polifenoles medio que proviene principalmente de las maltas (70-80%) y del lúpulo (30%) (10). Sin embargo, la elección de las materias primas de partida y el proceso de fabricación de los distintos tipos de cerveza van a provocar que los tipos y contenidos en polifenoles varíen y que, por lo tanto, se puedan encontrar diferentes relaciones con la microbiota intestinal, con unos resultados para el hospedador diferentes (11).

El contenido inicial de polifenoles de las materias primas, la malta y el lúpulo, va a intervenir decisivamente en el contenido final, por lo que la elección de variedades, tanto de cereales como de lúpulo con un alto contenido en polifenoles, será crucial. Ciertas prácticas, como el uso de concentrados de lúpulo, además permitirán aumentar este contenido de polifenoles. Sin embargo, es en el proceso de elaboración donde se tendrá una mayor capacidad de acción, ya que se han determinado varios puntos críticos en su fabricación que determinarán ese contenido final.

El proceso de clarificación se enmarca como uno de los factores clave en la elaboración de las cervezas más industriales. Durante el proceso de maceración, los polifenoles tienden a formar estructuras coloidales con las proteínas del medio, enturbiando la cerveza y afectando a la percepción de la calidad sensorial de la cerveza por parte del consumidor. De esta manera, se utilizan agentes clarificantes como la polivinilpirrolidona (PVPP) para eliminar estas estructuras, con la consiguiente pérdida de polifenoles.

El filtrado es otro proceso que puede generar una gran pérdida de polifenoles. En este paso, los restos de levadura son eliminados. Sin embargo, los polifenoles pueden quedar atrapados entre los restos de levadura, de tal manera que, durante el proceso de filtrado, tanto la levadura como los polifenoles serán retirados de la cerveza. Y finalmente, aunque posiblemente el cómputo final de polifenoles no se verá afectado, habrá que tener en cuenta los cambios en el perfil de polifenoles durante los procesos de maduración, durante el cual los polifenoles sufrirán diferentes reacciones que darán las características de aroma y sabor.

LOS DIFERENTES TIPOS DE CERVEZA POSEEN DIFERENTES CONCENTRACIONES DE POLIFENOLES

Si bien, las peculiaridades que cada proceso de elaboración particular posee, deriva en que las diferentes variedades de cer-

veza poseen un contenido en polifenoles diferente. De acuerdo a la Phenol-Explorer Database (6), la cerveza con un mayor contenido en polifenoles son aquellas tipo *Ale* (52,32 mg/100 mL); mientras que la cerveza sin alcohol es la que menor contenido de polifenoles posee (12,20 mg/100 mL). Las cervezas con alcohol tipo *Lager* y negra tienen un contenido medio (27,83 mg/100 mL y 41,60 mg/100 mL, respectivamente). Sin embargo, Piazzon y colaboradores realizaron un estudio con más tipos de cerveza, y observaron que las tipo *Bock* eran aquellas con un mayor contenido en polifenoles, seguidas por las *Abbey*, *Ale*, las cervezas de trigo y *Pilsner*, ocupando de nuevo los últimos puestos las tipo *Lager* y sin alcohol (12).

INTERACCIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL CON LOS POLIFENOLES DE LA CERVEZA

La interacción de los polifenoles con la microbiota se va a dar principalmente en el colon, donde la microbiota intestinal posee su mayor población. Esta interacción será de doble sentido: primero, los polifenoles y sus derivados ejercerán un efecto sobre las bacterias estimulando o inhibiendo su crecimiento; mientras que en el otro sentido, la microbiota colónica actuará enzimáticamente sobre los polifenoles, produciendo metabolitos más sencillos de una manera secuencial. La bioconversión, junto con el metabolismo secundario que sufrirán en los colonocitos y/o el hígado, otorgarán el poder bioactivo a estos metabolitos para que ejerzan su función de manera sistémica.

Una familia de metabolitos generados por la microbiota son los ácidos grasos de cadena corta (conocidos por sus siglas en inglés, SCFA, *short chain fatty acids*). Los más conocidos por sus acciones beneficiosas son el acetato, propionato y butirato, siendo este último al que una mayor variedad de funciones beneficiosas se le han reconocido (13). Estas condiciones beneficiosas vienen principalmente dadas por su implicación con la salud de la barrera intestinal, ya que son la fuente de energía de los colonocitos, manteniendo su integridad y funcionalidad (14). De hecho, la mayor parte de las relaciones que se han encontrado entre los estados patológicos y la microbiota intestinal están determinados en mayor o menor medida con una disbiosis de la microbiota intestinal (entendida como una irregularidad en el perfil de la microbiota intestinal) (15), la cual termina repercutiendo en un incremento de la permeabilidad intestinal y su correspondiente aumento en la endotoxemia e inflamación sistémica (16). Así, un aumento en los ácidos grasos de cadena corta producidos por el metabolismo de la microbiota intestinal de, entre otros compuestos, los polifenoles, mejorará la permeabilidad intestinal y, por lo tanto, mejorando la endotoxemia y la inflamación (5). Pero estos metabolitos no solo funcionan a este nivel, sino que también ejercerán su función de manera sistémica reduciendo el colesterol, modulando el sistema inmune o protegiendo de desórdenes intestinales (5).

Si bien hasta la fecha no hay estudios clínicos que abarquen la interacción entre la microbiota y los polifenoles de la cerveza,

podemos inferir algunos resultados de otros trabajos realizados con el vino. Recientemente, Queipo-Ortuño et al. reportaron los efectos moduladores que el consumo crónico y moderado de vino tinto con un alto contenido en polifenoles tenía sobre el perfil de la microbiota intestinal, relacionando estos cambios con efectos beneficiosos para el hospedador (17), especialmente las bifidobacterias, las cuales se relacionaron posteriormente con una bajada en la endotoxemia sistémica (18). De igual manera, este efecto crónico y moderado del vino tinto con un alto contenido en polifenoles por parte de pacientes obesos y con síndrome metabólico repercutió en una modulación de la microbiota con un aumento de bacterias beneficiosas, como aquellas productoras de butirato (*Roseburia*, *Faecalibacterium prausnitzii*) o que intervienen en la integridad de la pared intestinal (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*); mientras que se registró una disminución de bacterias perjudiciales, como *Escherichia coli* o *Enterobacter cloaccae*, que son productoras de lipopolisacáridos (LPS) que intervienen en la endotoxemia (7). Muchos de estos polifenoles que encontramos en el vino tinto también los podemos encontrar en la cerveza, por lo que podrían ser esperables algunos de estos efectos sobre la microbiota intestinal con el consumo de una cerveza con un alto contenido en polifenoles de manera crónica y moderada.

Cambiando el foco de atención a polifenoles concretos, más que en el alimento/bebida, en la literatura científica se encuentran más ejemplos: la quercetina tiene un efecto sobre el índice *Firmicutes/Bacteroidetes* relativo a la obesidad (19) ya que, junto a la rutina, estimula el crecimiento de *Bacteroidetes*, traducándose en un aumento de butirato (quercetina) y de propionato (rutina) (20); la (-)epicatequina y la (+)catequina influyen en el crecimiento de bacterias beneficiosas como las del grupo *Clostridium Coccoides* y *Eubacterium Caccae*, mientras que limitan el crecimiento de bacterias perjudiciales como *C. histolyticum* (21). Todos estos polifenoles se encuentran en la cerveza, por lo que su potencialidad como modulador de la microbiota intestinal está fuertemente apoyada.

CONCLUSIÓN

La microbiota intestinal es un nuevo órgano que se ha erigido como un eje central para el organismo. La microbiota intestinal utiliza los compuestos no digeribles de la dieta, como los polifenoles, para establecer sus funciones. La cerveza es una bebida fermentada que posee un contenido medio en polifenoles. El tipo y los procesos de elaboración van a influir en su contenido final, por lo que es posible un ajuste de su contenido en polifenoles final. La microbiota intestinal va a utilizar estos polifenoles de la cerveza, por lo que los beneficios para la salud reportados por el consumo de cerveza podrían estar mediados, al menos parcialmente, por la microbiota intestinal.

AGRADECIMIENTOS

IMI agradece el soporte logístico que me permitió estar en las Jornadas UCM-ASEM a Cerveza y Salud. IMI también agradece el apoyo económico de su contrato Miguel Servet tipo I (CP16/00163), del Instituto de Salud Carlos III y cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional-FEDER.

BIBLIOGRAFÍA

- Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg JL. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature* 2016;529(7585):212-5.
- Flint HJ, Scott KP, Louis P, Duncan SH. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9(10):577-89.
- Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature* 2012;489(7415):31-241.
- Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature* 2016;535(7610):56-64.
- Cardona F, Andrés-Lacueva C, Tulipani S, Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI. Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health. *J Nutr Biochem* 2013;24(8):1415-22.
- Neveu V, Pérez-Jiménez J, Vos F, Crespy V, du Chaffaut L, Mennen L, et al. Phenol-Explorer: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods. *Database* 2010;2010:bap024.
- Moreno-Indias I, Sánchez-Alcoholado L, Pérez-Martínez P, Andrés-Lacueva C, Cardona F, Tinahones F, et al. Red wine polyphenols modulate fecal microbiota and reduce markers of the metabolic syndrome in obese patients. *Food Funct* 2016;7(4):1775-87.
- Chiva-Blanch G, Arranz S, Lamuela-Raventós RM, Estruch R. Effects of wine, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease risk factors: evidences from human studies. *Alcohol Alcohol* 2013;4883:270-7.
- Arranz S, Chiva-Blanch G, Valderas-Martínez P, Medina-Remón A, Lamuela-Raventós RM, Estruch R. Wine, beer, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease and cancer. *Nutrients* 2012;4(7):759-81.
- De Keukeleire D, De Cooman L, Rong H, Heyerick A, Kalita J, Milligan SR. Functional properties of hop polyphenols. *Basic Life Sci* 1999;66:739-60.
- Aron PM, Shellhammer TH. A Discussion of Polyphenols in Beer Physical and Flavour Stability. *Journal of the Institute of Brewing* 2010;116(4):369-80.
- Piazzon A, Forte M, Nardini M. Characterization of phenolics content and antioxidant activity of different beer types. *J Agric Food Chem* 2010;58(19):10677-83.
- Moreno-Indias I, Cardona F, Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front Microbiol* 2014;5:190.
- Scheppach W. Effects of short chain fatty acids on gut morphology and function. *Gut* 1994;35(1 Suppl):S35-8.
- Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol* 2014;16(7):1024-33.
- Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008;57(6):1470-81.
- Queipo-Ortuño MI, Boto-Ordóñez M, Murri M, Gomez-Zumaquero JM, Clemente-Postigo M, Estruch R, et al. Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers. *Am J Clin Nutr* 2012;95(6):1323-34.
- Clemente-Postigo M, Queipo-Ortuño MI, Boto-Ordóñez M, Coin-Araguez L, Roca-Rodríguez MM, Delgado-Lista J, et al. Effect of acute and chronic red wine consumption on lipopolysaccharide concentrations. *Am J Clin Nutr* 2013;97(5):1053-61.
- Etxebarria U, Arias N, Boqué N, Macarulla MT, Portillo MP, Martínez JA, et al. Reshaping faecal gut microbiota composition by the intake of trans-resveratrol and quercetin in high-fat sucrose diet-fed rats. *J Nutr Biochem* 2015;26(6):651-60.
- Parkar SG, Trower TM, Stevenson DE. Fecal microbial metabolism of polyphenols and its effects on human gut microbiota. *Anaerobe* 2013;23:12-9.
- Tzounis X, Vulevic J, Kuhnle GG, George T, Leonczak J, Gibson GR, et al. Flavanol monomer-induced changes to the human faecal microflora. *Br J Nutr* 2008;99(4):782-92.