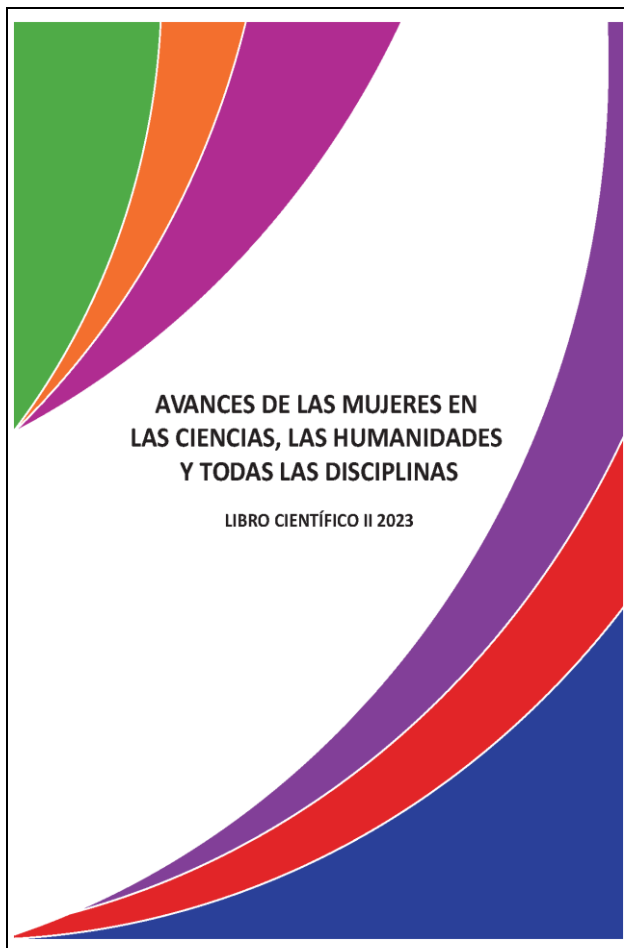




Tania Rivera Carranza

ORCID: [0000-0001-8498-6513](https://orcid.org/0000-0001-8498-6513)

Oralia Nájera Medina

Alejandro Alberto Azaola Espinosa

ORCID: [0000-0002-3850-1244](https://orcid.org/0000-0002-3850-1244)

Características metagenómicas de la microbiota intestinal en individuos con obesidad. Una revisión bibliográfica

Páginas: 87-106

En:

Avances de las mujeres en las ciencias, las humanidades y todas las disciplinas. Libro científico II, 2023. / Verónica María Teresa Nava Rodríguez ... [et al.]; editora, compiladora y directora del equipo editorial, Yadira Alatraste Martínez. 1ª ed. Ciudad de México: Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Azcapotzalco, 2023-11-27.

(Ciencias Biológicas y de la Salud)

ISBN Libro digital: 978-607-28-3054-7

Obra completa: <https://doi.org/10.24275/uama.379.10408>

Universidad
Autónoma
Metropolitana
Casa abierta al tiempo **Azcapotzalco**



Universidad Autónoma Metropolitana
Unidad Azcapotzalco

CBS

Ciencias Biológicas
y de la Salud

CSH

Ciencias Sociales y
Humanidades



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como
Atribución-NoComercial-SinDerivadas
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

CARACTERÍSTICAS METAGENÓMICAS DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN INDIVIDUOS CON OBESIDAD. UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Tania Rivera Carranza¹, Oralia Nájera Medina²,
Alejandro Alberto Azaola Espinosa³

Universidad Autónoma Metropolitana^{1,2,3}

2192801640@alumnos.xoc.uam.mx¹, onajera@correo.xoc.uam.mx²,

azaola@correo.xoc.uam.mx³

RESUMEN

La obesidad es un problema importante de salud pública y actualmente se considera como pandemia. Algunas de las propuestas para su tratamiento son el cambio de hábitos de alimentación y de estilo de vida, así como los tratamientos medicamentosos o quirúrgicos. Sin embargo, el problema actual de la obesidad empuja a estudiar nuevas propuestas preventivas y/o terapéuticas, ya que las terapias actuales no han sido lo suficientemente capaces de reducir las tasas de morbi- mortalidad. El estudio metagenómico de la microbiota en la obesidad, es un campo importante, amplio de información y de novedad que todavía está en sus inicios y que por ello, se necesita generar más información. Hoy en día, se reconoce que la microbiota intestinal desempeñan un papel importante en la salud y la enfermedad. Este trabajo tiene como objetivo evidenciar la relación que existe entre el metagenoma intestinal bacteriano y la obesidad en humanos. Por lo que se realizó una revisión bibliográfica de la literatura actual, para describir las característica de la microbiota intestinal y su participación en la obesidad. La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos de Medline, PubMed, Google Scholar, Scopus, Cochrane y Web of Science, entre 2010 y 2020 de artículos originales y de revisiones. Encontrando que existen asociaciones entre la microbiota intestinal y la regulación metabólica, inmunológica y neuroendocrina en individuos con obesidad. Se concluye que las características metagenómicas de la microbiota intestinal de individuos con normopeso comparados con individuos con obesidad son muy diferentes. Ya que en los individuos con obesidad, la diversidad y riqueza bacteriana disminuye notablemente; particularmente por el aumento de los filos Firmicutes y la disminución de Bifidobacterias. Enfatizando también que la disminución de los géneros *Clostridium leptum*, *Faecalibacterium prausnitzii* y

Akkermansia muciniphila tienen un papel importante en la generación de las alteraciones inmunometabólicas del huésped. Por lo que la modificación de la microbiota intestinal es un potencial objeto de estudio para coadyuvar en la prevención y/o tratamiento de la obesidad.

Palabras clave: Microbiota intestinal, obesidad, microbiota obesogénica.

ABSTRACT

Obesity is a major public health problem and is currently considered a pandemic. Some of the proposals for its treatment are the change of eating habits and lifestyle, as well as medical or surgical treatment. However, the current problem of obesity prompts the study of new preventive and / or therapeutic proposals since current therapies have not been sufficiently capable of reducing morbidity and mortality rates. The study of the gut microbiota in obesity is an important, broad field of information and novelty that is still in its infancy and therefore more information needs to be generated. Today, the gut microbiota is recognized to play an important role in health and disease. This work aims to demonstrate the relationship between the bacterial intestinal metagenome and obesity in humans. Therefore, a bibliographic review of the current literature was carried out to describe the characteristics of the intestinal microbiota and its participation in obesity. The search was carried out in the databases of Medline, PubMed, Google Scholar, Scopus, Cochrane, and Web of Science, between 2010 and 2020 of original articles and reviews. Finding that there are associations between the intestinal microbiota and metabolic, immunological, and neuroendocrine regulation in individuals with obesity. It is concluded that the metagenomic characteristics of the intestinal microbiota of individuals with normal weight compared to individuals with obesity are very different. Since in obese individuals, bacterial diversity and richness decrease notably, particularly due to the increase in Firmicutes phyla and the decrease in Bifidobacterium. Also emphasizing that the decrease in the genera Clostridium leptum, Faecalibacterium prausnitzii and Akkermansia muciniphila have an important role in the generation of immunometabolism alterations in the host. Therefore, the modification of the intestinal microbiota is a potential object of study to assist in the prevention and / or treatment of obesity.

Key words: Gut microbiota, obesity, obesogenic microbiota.

Introducción

La obesidad es un problema importante de salud pública que va incrementado en todo el mundo. México ocupa el segundo lugar a nivel mundial en obesidad (OECD/EU, 2017) con una prevalencia del 36.1% y 3.6% de obesidad mórbida en la población adulta, y el primer lugar en obesidad infantil a nivel mundial con una prevalencia de 17.5 y 14.6% en niños de 5 a 11 años y de 12 a 19 años respectivamente. (ENSANUT et al. 2020). La esperanza de vida de las personas con obesidad se reduce 10 años en promedio y por lo menos existen 2.8 millones de muertes al año por esta causa, sin hablar de la disminución de la calidad de vida (Flegal et al., 2013). El representante de la OMS en México, Cristian Morales Fuhrmann, en la Cumbre de Líderes de Novo Nordisk señaló que en el 2017 el costo anual para el tratamiento de la obesidad y diabetes fue de 150 mil millones de pesos, sin contar las pérdidas económicas por ausentismo y baja productividad de las personas que padecen esta enfermedad (Rodríguez, 2018; Flores, 2019). Se ha demostrado que la obesidad causa alteración en la composición de la microbiota intestinal (MI) y a su vez la MI participa también en parte, al desarrollo de la obesidad y sus comorbilidades asociadas (Kang y Cai, 2017; Llorens y Fernández, 2017). El tratamiento de la obesidad implica el empleo de un plan de alimentación, un plan de ejercicio y manejo conductual. En algunos casos el tratamiento con medicamentos y la cirugía bariátrica ofrece una opción de tratamiento cuando los anteriores han fracasado, sin embargo en los últimos años la modificación de la MI también se ha proyectado como un posible tratamiento coadyuvante para prevenir y corregir la obesidad (Rivera et al., 2017).

Microbiota intestinal

La microbiota es el conjunto de microorganismos vivos que se localizan en diferentes partes del cuerpo como en la piel y las mucosas, que conviven y se desarrollan en simbiosis. Su composición no solo incluye bacterias sino también virus, hongos, protozoarios y arqueas (Lloyd-Price et al., 2016). El microbioma es el conjunto de genes y metabolitos de la microbiota que trabajan en un nicho ecológico dado. El tracto gastrointestinal es el principal reservorio de microorganismos y se denomina MI, llamada flora intestinal hasta 2014 y hoy se considera uno de los ecosistemas más complejos en la naturaleza, donde nosotros en conjunto con ellos formamos una gran unidad genética y metabólica (Sebastián and Sánchez 2018). La MI nativa se adquiere primero al nacer por parto vaginal y durante la lactancia materna madura y permite

el aumento de bacterias benéficas, después el cambio de alimentación y el medio ambiente le dan forma (Lloyd-Price et al., 2016).

En el intestino humano de un adulto sano estándar joven de 70 kg, existen más de 3 millones de genes microbianos no redundantes, lo que supera el número de genes del genoma humano en aproximadamente 150 veces (Qin et al., 2010) esto se traduce a que en el intestino hay aproximadamente 100 billones (10^{14}) de células microbianas, de 1.3 a 10 veces más microorganismos de la MI, que células en el resto del cuerpo, es decir entre el 0.2 a 2 kg del peso corporal total en el humano es MI (Sender et al., 2016; Marotz and Zarrinpar, 2016). La riqueza y diversidad de la MI aumentan con la edad, aunque se ha observado una disminución al llegar a la vejez (Sebastián and Sánchez 2018). La densidad de la MI aumenta a medida que avanza por el tracto gastrointestinal, en el duodeno y yeyuno es de 10^4 , en el íleon de 10^8 y en el colon es de 10^{12} células/mL aproximadamente; por lo que en el colon hay una mayor concentración de MI (Sender et al., 2016).

Antes de que surgieran las nuevas tecnologías moleculares, la medición de la composición de la MI se hacía mediante cultivos de muestras de heces o de biopsias intestinales. Sin embargo, este método aportaba una visión sesgada y limitada, ya que más del 50% de las células bacterianas de la MI no son cultivables (Lloyd-Price et al., 2016). Hoy día las técnicas ómicas de secuenciación masiva y las herramientas bioinformáticas han permitido analizar el contenido global del ADN genómico bacteriano (metagenómica), del ARN mensajero producido por la transcripción de estos genes (transcriptómica) o de proteínas resultantes del metabolismo microbiano (metabolómica) y con ello describir su estructura y su potencial funcional dependiendo del sitio “hábitat” corporal del huésped (Heintz-Buschart and Wilmes, 2018).

La MI está dominada principalmente por bacterias, albergando miles de especies bacterianas diferentes y taxonómicamente estas se encuentran agrupadas por la similitud del gen 16S ARNr en filotipos o grupos. En el intestino del adulto sano, los principales grupos son: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacterias, Fusobacterias, Verrucomicrobios y Proteobacterias. Las bacterias de los grupos Firmicutes y Bacteroidetes pueden constituir más del 90% de MI, mientras que en los otros grupos oscilan entre 2 y 10%. Los géneros más representativos por su abundancia como se señaló arriba son del grupo Firmicutes como los *Lactobacillus*, *Faecalibacterium* y *Ruminococcus*; del grupo Bacteroidetes son *Prevotella* y *Bacteroides*, del grupo Actinobacteria se encuentran a *Bifidobacterium*; del grupo Proteobacteria son *Escherichia*

y *Enterobacter* y del grupo *Verrucomicrobia* se encuentra *Akkermansia*. Sin embargo la proporción es variante entre una MI sana y una MI disbiótica (Liou et al. 2013; Lloyd-Price, et al., 2016).

La microbiota intestinal sana

La variación de la composición de la MI humana es enorme, por lo que definir objetivamente a la MI es actualmente imposible, debido a una variedad de factores de como: heterogeneidad en el genotipo, fenotipo clínico (presencia de enfermedades), edad, sexo estilo de vida, dieta, etnia, las diferencias en las técnicas utilizadas para el análisis del microbioma (Pirosecuenciación, metagenómica o RT-qPCR) y el uso de algunos medicamentos (Crommen et al., 2020). Sin embargo, se pueden indicar que las características generales de la MI de las personas sanas, se describen por la alta riqueza y diversidad de sus bacterias. A la fecha más de 1000 especies se han identificado. Se ha establecido el término “núcleo funcional de la MI” que es la combinación específica de familias de genes microbianos, módulos metabólicos y vías reguladoras que juntas promueven una ecología estable asociada al huésped. Este núcleo funcional provoca que la MI interactúe con el huésped de varias maneras en la salud y la enfermedad, incluyendo: 1) Funciones de limpieza para la vida microbiana, que consisten en la transcripción, traducción, producción de energía y de componentes estructurales; 2) Funciones de adhesión a las superficies celulares del huésped, que es la capacidad de resistir la invasión de otros organismos patógenos; 3) Degradación de polisacáridos que no son digeribles por las enzimas humanas, convirtiéndolos a ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como son: acetato, propionato y butirato, que representan alrededor del 6 al 10% de las necesidades energéticas humanas y se utilizan como fuente de energía o como moléculas de señalización, que influye en la ingestión de energía y en el metabolismo de huésped (Crommen et al., 2020); así como la síntesis de vitamina K, C, B2, B1, B12 y aminoácidos esenciales que modifica la cantidad de energía disponible en el huésped. Varias especies microbianas poseen un comportamiento autotrófico, dependiendo de las vitaminas derivadas de microbios o de otros precursores biosintéticos para el crecimiento y la supervivencia. Debido a esta función autotrófica, los micronutrientes actúan como moduladores de la modificación genética. Cabe señalar que las vitaminas sintetizadas por la MI no son suficientes para satisfacer las necesidades nutricionales diarias del huésped; 4) Biotransformación de ácidos biliares que ayudan a mantener la homeostasis metabólica y neuroendocrina del huésped; 5) Funciones inmunomoduladoras

que mantienen la integridad de la mucosa intestinal, modulan la respuesta inflamatoria y la homeostasis de las células inmunológicas (Taguer and Maurice, 2015; Lloyd-Price et al., 2016; Sebastián and Sánchez, 2018; Aron-Wisniewsky et al., 2019; Ciobârcă et al., 2020).

La MI está organizado en redes metabólicas y transcripcionales muy complejas que orquestan interacciones huésped-microbio y microbio-microbio dependientes de la dieta (Ciobârcă et al. 2020). Las interacciones entre los reinos arqueas, viromas, eucariotas y protozoos son responsables también del equilibrio ecológico de la MI sana, ya que generan competencia para mantener el control de poblaciones disbiótica y hacen relaciones mutualistas, optimizando la digestión de polisacáridos, proporcionan un medio adicional de transferencia horizontal de genes entre bacterias distantes, y contribuyendo a las capacidades inmunomoduladoras. Un microbioma sano también tiene la capacidad de “resistencia” a la perturbación y a los cambios externos, ya sea por dieta baja en fibra, alta en grasa y/o azúcares, el consumo de antibióticos, la invasión de patógenos, o la perturbación a cambios internos ya sea por la edad o la expresión génica. Asimismo, la MI tiene la capacidad de “resiliencia” es decir, de volver a un estado estable y acoplarse a la diversidad taxonómica cambiante (Lloyd-Price et al., 2016).

Existen determinados factores ambientales que determinan el enterotipo, que modifican el equilibrio, la composición y/o funcionalidad de la MI. Entre los factores intrínsecos se encuentran: la carga genética, la fisiología del huésped y la nutrición endógena; y en los factores extrínsecos: el medioambiente, la calidad de la dieta, los hábitos de alimentación, el estrés, el consumo de agua clorada y el consumo regular de algunos medicamentos como son los antiinflamatorios, laxantes, antiácidos, antibióticos y antineoplásicos (Tamargo et al., 2017).

Se ha observado una alteración de la MI sana, traduciéndose como “disbiosis” que es la proliferación anormal y reducción de la diversidad bacteriana, es decir, la disminución de la “abundancia relativa” de bacterias de la MI, en sujetos con obesidad comparado con sujetos con normopeso (Genser L. et al. 2016). En la figura 1 se ilustra la diferencia entre MI sana y MI disbiótica.

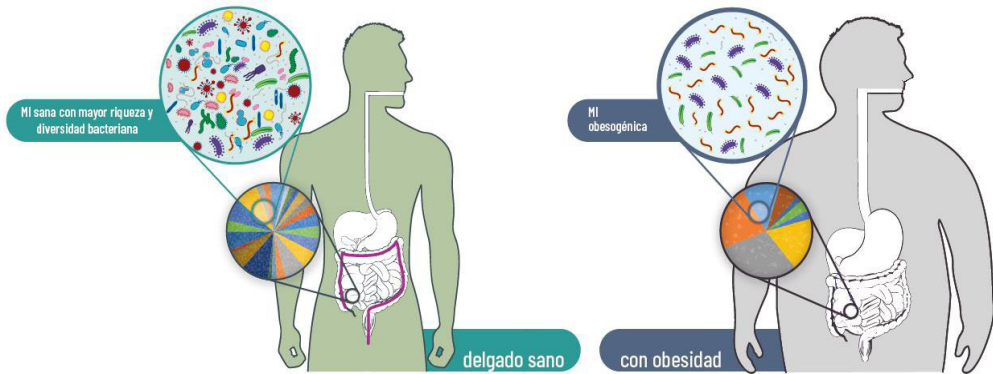


Figura 1. Diferencia entre una “microbiota intestinal sana” en un individuo con normopeso (izquierda) y una microbiota intestinal disbiótica “microbiota intestinal obesogénica” en un individuo con obesidad (derecha). MI: Microbiota Intestinal.

Nuevas líneas de investigación apuntan a que la composición de la MI participa en parte, al desarrollo de la obesidad y sus comorbilidades asociadas, mediante la modificación de los efectos centrales sobre el apetito y la saciedad, el desencadenamiento de la inflamación sistémica, la promoción en la deposición de grasa corporal y el aumento de la obtención de energía. También la obesidad y los cambios en la composición de la dieta pueden alterar la MI, independientemente de las calorías consumidas. El aumento en la ingestión de grasas, azúcares simples y algunos aditivos y conservadores de alimentos promueven la disbiosis de la MI, convirtiéndose en una “Microbiota Intestinal Obesogénica” (MIO) y a su vez está contribuye a perpetuar la obesidad (Kang y Cai, 2017; Llorens y Fernández, 2017).

El papel de la microbiota intestinal en la obesidad

Se ha observado en sujetos con obesidad comparados con sujetos con normopeso, existe una mayor proporción del grupo Firmicutes y las familias bacterianas Lachnospiraceae, Streptococcaceae y Lactobacillaceae, y estas a su vez se han asociado con el aumento de peso corporal y el aumento del índice de masa corporal (IMC) (Ottosson et al., 2018; Peters et al., 2018; Bianchi et al., 2019). Asimismo, el aumento de los géneros *Isosphaera*, *Methylothera*, y las especies *Bacteroides fragilis* y *Clostridium coccoides*, se han asociado con mayor expresión de genotipos de obesidad (Ignacio et al. 2016; Kang and Cai 2017). En la Tabla 1, se resumen algunos grupos taxonómicos asociados a la obesidad.

De los géneros que existen en menor proporción en las personas con obesidad están los Bacteroidetes (Bianchi et al., 2019), las familias de Christensenellaceae, Clostridiaceae, Dehalobacteriaceae (Peters et al., 2018), Ruminococcaceae (Dao et al., 2016; Hippe et al., 2016; Remely et al., 2016) y del género *Lactobacillus* (estos últimos se asocian con menores efectos anti- obesidad y un aumento en las concentraciones de grelina) (Kim et al., 2017). Se ha observado que una menor proporción del género *Bifidobacterium* en la obesidad se asoció con aumento de grasa visceral y disminución en los niveles de péptido-1 similar al glucagón GLP-1 colónico (hormona peptídica capaz de mejorar la secreción de insulina) (Mayorga et al., 2016; Ignacio et al., 2016; Aoki et al., 2017). También en la obesidad existe una disminución de *Bifidobacterium coccoides*, de *Eubacterium rectale* que se asociaron con un aumento en las concentraciones de grelina (Tabla 1) (Queipo-Ortuño et al., 2013).

La disminución de *Succinivibrios*, se asoció con el aumento en la ingestión total de grasas (Nakayama et al., 2017). La disminución de *Hungatella*, *Oscillibacter* y *Odoribacter*, se asociaron con mayor expresión de genotipos de obesidad (Cui et al., 2017) y la disminución de las especies *Faecalibacterium prausnitzii* y *Akkermansia muciniphila*, esta última se asocia con disminución de la restauración de la barrera intestinal, aumento de: la endotoxemia, de la inflamación de tejido adiposo visceral, del tejido adiposo subcutáneo, de las concentraciones séricas de colesterol, de resistencia a la insulina (RI) y de la alteración en los niveles intestinales de acilglicerolos (Everard et al., 2013; Kang and Cai, 2017). La disminución de *Clostridium leptum* y de *Bifidobacterium catenulatum* se asociaron con una disminución de la pérdida de peso (Kang and Cai, 2017). Sin embargo, todavía se encuentran inconsistencias en los resultados en diferentes estudios en humanos con obesidad con algunas bacterias como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides fragilis* por mencionar los más documentados (ver Tabla 1) (Dao et al., 2016; Hippe et al., 2016; Remely et al., 2016; Kang y Cai, 2017).

Eje-microbiota-intestino-cerebro

Otro mecanismo de la función de la MI es un eje bidireccional, que se realiza a través de una red compleja que incluye al sistema nervioso central, sistema nervioso entérico, sistemas endocrino e inmunológico. La MI afecta al cerebro a través de la producción de moléculas como son AGCC, derivados del indol, lipopolisacáridos bacterianos (LPS), proteína de unión a LPS (LBP), peptidoglicano y flagelina, quienes son reconocidas por los receptores ubicados

en las células huésped y luego afectan a las terminaciones nerviosas, a las células inmunes o células entero- endócrinas, lo que promueve la liberación de hormonas intestinales como colecistoquinina (CCK), péptido tirosina tirosina (PYY: su función es reducir el apetito y se observa una concentración sérica postprandial reducida en personas con obesidad), polipéptido inhibidor gástrico y el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1; su función es controlar la concentración sanguínea de glucosa, la biosíntesis y secreción de insulina, la inhibición de la secreción de glucagón, del vaciado gástrico y de la ingestión de alimentos). Por lo que algunas de estas moléculas pueden atravesar la barrera intestinal, ingresar a la circulación, atravesar la barrera hematoencefálica y llegar al cerebro. Se ha demostrado que algunas enfermedades neurológicas como los trastornos neurodegenerativos, la epilepsia, el autismo y la enfermedad de Parkinson están asociadas con la disbiosis de la MI (Fung et al., 2017; Cook et al., 2020).

Se ha estudiado que los AGCC (principalmente el propionato y butirato) sintetizados por la MI actúan como moléculas de señalización, porque son específicos para unirse e interactuar con receptores acoplados a proteína G (GPR41, GPR43 y GPR109A), estas a su vez estimulan a las células entero-endócrinas, que expresan quimiorreceptores en sus superficies apicales y promueven la liberación de hormonas intestinales como grelina, colecistoquinina, GLP-1, PYY y leptina en los adipocitos y estas a su vez activan aferentes vagales y espinales directa e indirectamente, iniciando la estimulación del eje intestino-cerebro, lo que contribuye a la regulación del apetito, la saciedad en el huésped, la estimulación del gasto de energía en los músculos y el hígado (Kang and Cai, 2017; Bianchi et al., 2019; Perry et al., 2016). Breton y colaboradores (2016), observaron que la infusión intestinal de proteínas de *Escherichia coli* en ratones, disminuyó la ingestión de alimentos, modificó las concentraciones séricas de GLP-1 y aumentó las concentraciones de PYY (Breton et al., 2016).

Tabla 1. Papel de las bacterias de la MI en la disbiosis por obesidad.		
Aumento del tipo de bacterias	Asociación significativa con la obesidad	Referencia bibliográfica
Enterotipo 1 LGC: Bacteroides Ruminococcus gnavus	Dietas ricas en proteína y grasa de origen animal. ↑ Distribución de bacterias proinflamatorias. Genes implicados en la respuesta al estrés oxidativo.	(Taguer and Maurice, 2015; Tamargo et al., 2017)
Isosphaera, Methylothera, Bacteroides fragilis, Clostridium coccoides	↑ Expresión de genotipos de obesidad.	(Ignacio et al. 2016; Kang and Cai 2017)
Lachnospiraceae	↑ Peso corporal y ↑ IMC.	(Ottosson et al. 2018)
Streptococcaceae Lactobacillaceae	Obesidad.	(Peters et al. 2018)
Firmicutes	Obesidad	(Bianchi et al. 2019)
Disminución del tipo de bacterianas	Asociación con la obesidad	Referencia
Bifidobacterium coccoides Eubacterium rectale	↑ Concentraciones de grelina.	(Queipo-Ortuño et al. 2013)
Lactobacillus	↑ Obesidad. ↑ Concentraciones de grelina.	(Queipo-Ortuño et al. 2013; Kim et al. 2017)
Faecalibacterium prausnitzii Akkermansia muciniphila	↓ Restauración de la barrera intestinal ↑ Endotoxemia. ↑ Tejido adiposo. ↑ Inflamación de tejido adiposo visceral. ↑ Concentraciones séricas de colesterol. ↑ RI	(Everard et al. 2013; Kang and Cai 2017)
Enterotipo 3 HGC:Ruminococcus, Faecalibacterium prausnitzii Roseburia inulinivorans	↑ Especies antiinflamatorias. ↓ Pérdida de peso corporal. ↑ RI e inflamación.	(Taguer and Maurice 2015; Hippe et al. 2016)
Bifidobacterium	↑ Grasa visceral. ↓ GLP-1.	(Mayorga Reyes et al. 2016; Ignacio et al. 2016; Aoki et al. 2017)
Succinivibrios	↑ Ingestión de grasas.	(Nakayama et al. 2017)
Hungatella, Oscillibacter y Odoribacter	↑ Expresión genotipos de obesidad.	(Cui et al. 2017)
Clostridium leptum Bifidobacterium catenulatum	↓ Pérdida de peso	(Kang and Cai 2017)
Bacteroidetes: Christensenellaceae, Clostridiaceae, Dehalobacteriaceae, Ruminococcaceae	Obesidad.	(Dao and Clément 2018; Remely et al. 2016; Peters et al. 2018; Bianchi et al. 2019)

<i>Clostridium leptum</i> <i>Bifidobacterium catenulatum</i>	↓ pérdida de peso	(Kang and Cai 2017)
Enterotipo 2 HGC: Bacteroidetes; Prevotella y Xylanibacter	Dietas bajas en fibra e HCO ↓ pérdida de grasa corporal	(Bianchi et al. 2019)
Enterotipo: Son agrupaciones influenciadas por la diversidad de genes de la MI, relacionados con diferentes capacidades metabólicas y con patrones dietéticos de larga evolución (Arumugam et al., 2011), ↑: Aumento ↓: disminución, IMC: índice de masa corporal, LGC: "Low Gene Count" Bajo número de genes, HGC: "High Gene Count" Elevado número de genes, HCO: Hidratos de carbono, RI: Resistencia a la insulina, GLP-1: péptido-1 similar al glucagón, hormona peptídica capaz de mejorar la secreción de insulina.		

Los LPS de la MI se unen al receptor tipo Toll 4 expresado en las células entero-endócrinas, promoviendo la secreción de GLP-1 y desencadenando la liberación de CCK. El triptófano dietético es convertido a 3-metil indol por algunas bacterias de la MI como *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus johnsonii* y *Lactobacillus murinus*, que activan el receptor de hidrocarburos arilo (AHR) y desempeñan funciones importantes en el ciclo celular, la barrera mucosa y la regulación inmunitaria como la diferenciación de células T. También el indol inhibe los canales de K⁺ dependientes de voltaje y aumenta la entrada de Ca²⁺ lo que estimula rápidamente la liberación de GLP-1. Por otro lado, *Candida* y *Escherichia* que son parte de la MI pueden utilizar triptófano de los alimentos y producir receptores de serotonina 5-HT. *Bacillus* y *Serratia* pueden producir neuroquímicos de estructura muy similar a los neurotransmisores producidos por las células neuronales. Estas sustancias neuroactivas podrían atravesar la capa de la mucosa intestinal y actuar sobre el sistema nervioso entérico (Sun et al., 2020).

Mecanismos fisiológicos por los cuales la microbiota intestinal favorece la obesidad

Se sabe que la MI contribuye a mantener la homeostasis del metabolismo energético. Sin embargo, una MI disbiótica como es la MIO favorece el mantenimiento de la obesidad y la generación de sus comorbilidades asociadas, enseguida se señalan los mecanismos propuestos:

La MIO favorece la producción de energía adicional de los alimentos en el colon que no son digeridos normalmente por las enzimas del huésped, pero si por las enzimas de la MIO, estas enzimas hidrolizan polisacáridos a monosacáridos lo que genera la absorción intestinal de sacáridos adicionales, por lo que el aumento de la entrada de glucosa aumenta las concentración de insulina, la cual estimula a la proteína de unión al elemento de respuesta a esteroides tipo 1 (SREBP-1) y a la proteína de unión al elemento de respuesta

a carbohidratos (ChREBP), esta última puede regular la expresión de genes metabólicos para convertir el exceso de carbohidratos en triglicéridos en lugar de glucógeno y por consiguiente producir el aumento de lipogénesis hepática y el aumento de grasa corporal (Marotz and Zarrinpar, 2016; Kang and Cai, 2017; De Groot et al., 2020).

La MIO produce AGCC a partir de polisacáridos, estos son absorbidos al torrente sanguíneo y transportados al hígado para ser metabolizados, donde contribuyen al aumento de la lipogénesis: producción de triglicéridos y de lipoproteínas de muy baja densidad (Kang and Cai, 2017; Aron- Wisnewsky, 2019). Se han observado deficiente unión-activación de AGCC a los receptores GPR41, GPR43 y GPR109A que dan como resultado una regulación inapropiada del apetito y del gasto de energía, así como aumentar la activación de la gluconeogénesis intestinal, lo que podría estar implicado en la alteración de la regulación de la glicemia en ayunas y en la generación de RI.

En contraste, algunos estudios en animales han demostrado que el tratamiento con AGCC reduce el peso y la adiposidad, pero es importante tener en cuenta que el contenido fecal de AGCC no se correlaciona directamente con la velocidad a la que estos se metabolizan. Y se cree, que estas alteraciones tienen más que ver con la proporción acetato: butirato: propionato y no con la cantidad de AGCC como tal (Kang and Cai, 2017).

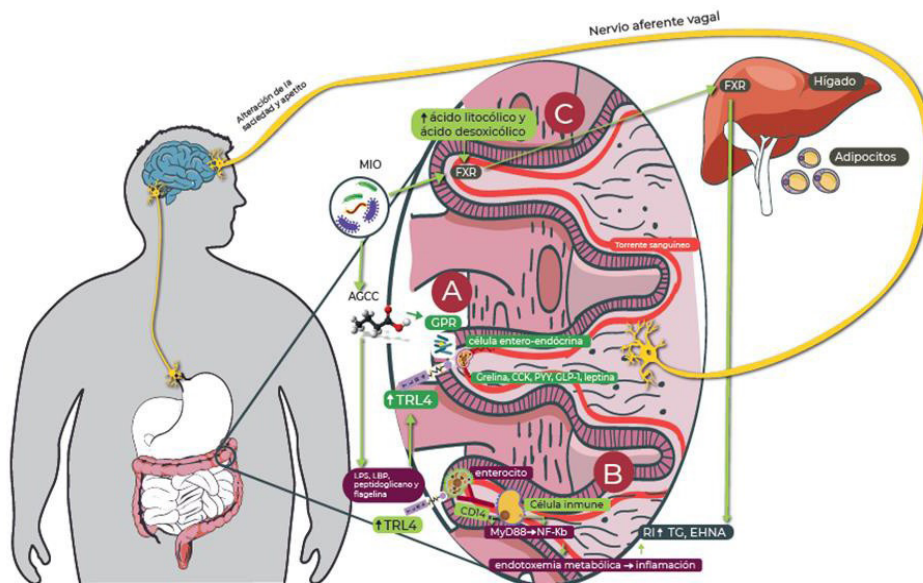
La MIO que sobrevive en una dieta alta en grasa, conjuga gran cantidad de ácido biliar primario a ácido biliar secundario, es decir, existe una producción alterada de ácido litocólico y ácido desoxicólico, quienes actúan como señalizadores ligando, causando la sobreexpresión del receptor farnesoide X (FXR: un regulador maestro de la homeostasis hepática de triglicéridos y glucosa) y del GPR5. La sobreestimulación de ambos receptores altera la regulación de metabolismo de lipoproteína y glucosa, con la consecuente acumulación de triglicéridos hepáticos, y la generación de mayor obesidad, RI y esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) (Parséus et al., 2017).

También se ha observado que la MIO inhibe el factor adiposo proteína 4 similar a la angiopoyetina (Fiaf) inducido por el ayuno y como consecuencia inhibe a la lipoproteína lipasa y la proteína quinasa, activada por monofosfato de adenosina (AMPK: quien controlan el estado energético celular), lo que conduce al almacenamiento de triglicéridos en tejido adiposo y a la disminución de oxidación de ácidos grasos en el músculo (Tilg, Moschen, and Kaser 2009).

La MIO tiene mayor capacidad de producir trimetilamina (TMA: una molécula de desecho proveniente de la descomposición de alimentos de origen animal y vegetal) a partir de fosfatidilcolina endógena y dietética, así como a partir de carnitina (nutrimento presente en los productos de origen animal). La TMA

se oxida posteriormente en el hígado a TMAO (trimetilamina-N-óxido) en una reacción catalizada particularmente por flavin monooxigenasa 3. Una alta producción de TMAO tiene un potencial papel causal en la aterogénesis y por tanto un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular (Smits et al. 2018).

Una MI carente de fibra dietética produce la alteración en las concentraciones de butirato y de Akkermansia muciniphila lo que provoca aumento de la permeabilidad intestinal, al disminuir la síntesis de mucina epitelial y la producción de proteínas de unión estrecha, degradando la mucosa intestinal y en consecuencia provocando un aumento de la translocación de antígenos alimentarios y LPS hacia el sistema linfático y la vena porta (O'Connor et al. 2017; Bianchi et al. 2019). Los LPS de una MIO se unen a receptores tipo toll (TLR4) que a su vez interactúa con la proteína CD14, lo que favorece el reclutamiento de la proteína de diferenciación mieloide 88 (MyD88) y la activación de una red compleja de proteínas citoplasmáticas que dan lugar a la translocación de factores de transcripción como el factor nuclear κB (NF- κB) y el factor regulador del interferón (IRF3). Todo esto provoca la expresión de múltiples genes relacionados con citocinas proinflamatorias, quimiocinas y moléculas de activación, generando endotoxemia metabólica crónica que pueden estar contribuyendo a la inflamación sistémica de bajo grado asociada a la obesidad. Los componentes bacterianos de la MIO también pueden migrar a órganos diana de insulina, mediante conducto linfático torácico y la circulación arterial, lo que conlleva a una afluencia de macrófagos, que favorecen la RI (Genser L. et al. 2016). En 1999 se descubrió que esta endotoxemia se correlaciona también con la aterosclerosis carotídea medida (Wiedermann *et al.* 1999). En la Figura 2 se ilustran algunos mecanismos fisiológicos por los cuales la MIO favorece la obesidad y sus comorbilidades.



MIO: Microbiota Intestinal Obesogénica, AGCC: Ácidos grasos de cadena corta, TG: Triglicéridos, ↑: aumento, ↓: disminución, LPS: lipopolisacáridos bacterianos, LBP: proteína de unión a lipopolisacárido bacteriano, TLR4: Receptor tipo toll 4, RI: Resistencia a la Insulina, EHNA: Encefalopatía Hepática no alcohólica, FXR: Receptor Farnesóide X, CD14: Receptor del grupo de diferenciación 14 de macrófagos, MyD88: Proteína de diferenciación mediante 88, NF-κB: Factor de transcripción nuclear kappa B, GPR: Receptores acoplados a proteína G, GLP-1: Peptido similar a glucagón, PYY: Peptido tirosina tirosina, CCK: Colecistoquinina.

Figura 2. Algunos mecanismos fisiológicos por los cuales la MIO favorece la obesidad y sus comorbilidades. A) Los AGCC, LPS, peptidoglicano y flagelina de la MIO, se unen a TLR4 de enterocitos y células inmunes intestinales que interactúa con CD14, lo que favorece el reclutamiento de MyD88 y la activación de una red compleja de proteínas citoplasmáticas que dan lugar a la translocación NF-κB, provocando la expresión de múltiples genes relacionados con citocinas proinflamatorias, generando endotoxemia metabólica, que pueden estar contribuyendo a la inflamación de bajo grado asociada a la obesidad y la RI. B) También estos componentes de la MIO principalmente AGCC actúan como moléculas de señalización al unirse a GPR que estimulan a las células entero-endocrinas y promueven la liberación de hormonas intestinales como grelina, CCK, GLP-1, PYY y leptina. Estas moléculas pueden atravesar la barrera intestinal, ingresar a la circulación, atravesar la barrera hematoencefálica y llegar al cerebro, tejido adiposo y otros órganos, o bien activar aferentes vagales y espinales iniciando la estimulación del eje intestino-cerebro, lo que contribuye a la alteración del apetito y saciedad en el huésped. C) La MIO altera la producción de ácido litocólico y ácido desoxicólico, quienes actúan como señalizadores ligando, causando la sobreexpresión del FXR, produciendo la acumulación de triglicéridos en hígado y tejido adiposo.

Modificación de la microbiota intestinal como tratamiento de la obesidad

A raíz de las evidencias de que la MI tiene una participación estrecha con la salud-enfermedad y que ciertos patrones metagenómicos están asociados con la obesidad (Marotz and Zarrinpar 2016), se ha propuesto que la manipulación de la MI podría ser una importante estrategia terapéutica en patologías donde existe disbiosis de la MI (Folgado and Rius, 2017).

Las propuestas alternativas que buscan modificar la MIO a MI sana incluyen:

1. La modificación de la dieta, principalmente la adición de fibra con prebióticos como son: oligofructosa, inulina, fructooligosacaridos, galactooligosacáridos, pectinas, arabinosilano, almidón resistente, polifenoles y AGCC, por medio de alimentos o suplementos (Dahiya et al. 2017; Bianchi et al. 2019).
2. El uso de probióticos con cepas de bacterias que han evidenciado mejorías metabólicas en pacientes con obesidad como son: *Lactobacillus* spp, *Bifidobacterium* spp, *Lactobacillus plantarum* HAC01, *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724, *Lactobacillus gasseri*, *A. muciniphila*, *Lactobacillus amylovorus* y *Lactobacillus fermentum* (Dahiya et al., 2017; Cook et al., 2020). Sin embargo, sus efectos para mejorar el metabolismo y modificar el peso corporal son menores, por ello parece ser que los probióticos destinados a tratar la obesidad deben ser un conjunto de MI sana y no solo algunas cepas para que logren la potencia de modificar el metabolismo y la composición corporal (Aron-Wisnewsky, Clément, and Nieuwdorp 2019).
3. La promoción de la actividad física de intensidad moderada, ya que esta modula a la MI mediante el aumento del tránsito intestinal, la estimulación de las especies productoras de AGCC, que modifican el pH intestinal y el eje microbiota-intestino-cerebro, aumento en la excreción de ácidos biliares primarios y aumento en la diversidad de la MI (Costa et al. 2017; Codella, Luzi, and Terruzzi 2018).
4. Incitar a cambios positivos del estilo de vida para disminuir el estrés (Bianchi et al. 2019).
5. Llevar a cabo trasplante de microbiota fecal TMF (Dao and Clément 2018; Bianchi et al. 2019).
- 6- Someter a cirugía bariátrica en caso de obesidad mórbida (Bianchi et al. 2019).

Conclusiones

Existe evidencia de que la MI participa en la regulación metabólica, inmunológica y neuroendocrina en individuos con obesidad y juega un papel importante en el desarrollo de la obesidad y de sus comorbilidades asociadas. En este estudio se concluye que las características metagenómicas de la microbiota intestinal de individuos con normopeso comparados con individuos con obesidad son muy diferentes. Ya que en los individuos con obesidad, la diversidad y riqueza bacteriana disminuye notablemente particularmente por el aumento de los

filos Firmicutes y la disminución de Bifidobacterias. Enfatizando también que la disminución de los géneros *Clostridium leptum*, *Faecalibacterium prausnitzii* y *Akkermansia muciniphila* tienen un papel importante en la generación de las alteraciones inmunometabólicas del huésped. Por lo que la microbiota intestinal puede ser la causa y también la consecuencia de la obesidad y sus comorbilidades asociadas. Por ello, la modificación de la MI, podría ser una buena alternativa para coadyuvar en su tratamiento y prevención de las personas con obesidad. Sin embargo, se debe estudiar más para potencializar su eficacia y seguridad.

Referencias

- [1] Aoki, Ryo, Kohei Kamikado, Wataru Suda, Hiroshi Takii, Yumiko Mikami, Natsuki Suganuma, Masahira Hattori, and Yasuhiro Koga. 2017. "A Proliferative Probiotic Bifidobacterium Strain in the Gut Ameliorates Progression of Metabolic Disorders via Microbiota Modulation and Acetate Elevation." *Scientific Reports* 7: 43522. <https://doi.org/10.1038/srep43522>.
- [2] Aron-Wisnewsky, Judith, Karine Clément, and Max Nieuwdorp. 2019. "Fecal Microbiota Transplantation: A Future Therapeutic Option for Obesity/Diabetes?" *Current Diabetes Reports* 19 (8): 51. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1180-z>.
- [3] Bianchi, Fernanda, Ana Luiza Rocha Faria Duque, Susana Marta Isay Saad, and Katia Sivieri. 2019. "Gut Microbiome Approaches to Treat Obesity in Humans." *Applied Microbiology and Biotechnology* 103 (3): 1081–94. <https://doi.org/10.1007/s00253-018-9570-8>.
- [4] Breton, Jonathan, Naouel Tennoune, Nicolas Lucas, Marie Francois, Romain Legrand, Justine Jacquemot, Alexis Goichon, et al. 2016. "Gut Commensal E. Coli Proteins Activate Host
- [5] Satiety Pathways Following Nutrient-Induced Bacterial Growth." *Cell Metabolism* 23 (2): 324–34. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.10.017>.
- [6] Ciobârcă, Daniela, Adriana Florinela Cătoi, Copăescu Cătălin, Doina Miere, and Gianina Crisan. 2020. "Bariatric Surgery in Obesity: Effects on Gut Microbiota and Micronutrient Status." *Nutrients* 12: 235.
- [7] Codella, Roberto, Livio Luzi, and Ileana Terruzzi. 2018. "Exercise Has the Guts: How Physical Activity May Positively Modulate Gut Microbiota in Chronic and Immune-Based Diseases." *Digestive and Liver Disease* 50 (4): 331–41. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.11.016>.
- [8] Cook, Jessica, Christine Lehne, Alisa Weiland, Rami Archid, Yvonne Ritze, Kerstin Bauer, Stephan Zipfel, John Penders, Paul Enck, and Isabelle Mack. 2020. "Gut Microbiota, Probiotics and Psychological States and Behaviors after Bariatric Surgery—A Systematic Review of Their Interrelation." *Nutrients* 12 (2396): 1–22.
- [9] Costa, AV, G Leite, A Resende, F Blachier, and AH Lancha Jr. 2017. "Exercise, Nutrition and Gut Microbiota: Possible Links and Consequences." *International Journal of Sports and Exercise Medicine* 3 (4): 1–8. <https://doi.org/10.23937/2469-5718/1510069>.

- [10] Crommen, Silke, Alma Mattes, and Marie Christine Simon. 2020. "Microbial Adaptation Due to Gastric Bypass Surgery: The Nutritional Impact." *Nutrients* 12 (4): 1–21. <https://doi.org/10.3390/nu12041199>.
- [11] Cui, Chenxi, Yanyan Li, Hang Gao, Hongyan Zhang, Jiaojiao Han, Dijun Zhang, Ye Li, Jun Zhou, Chenyang Lu, and Xiurong Su. 2017. "Modulation of the Gut Microbiota by the Mixture of Fish Oil and Krill Oil in High-Fat Diet-Induced Obesity Mice." *PLoS ONE* 12 (10): e0186216. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186216>.
- [12] Dahiya, Dinesh K., Renuka, Monica Puniya, Umesh K. Shandilya, Tejpal Dhewa, Nikhil Kumar, Sanjeev Kumar, Anil K. Puniya, and Pratyosh Shukla. 2017. "Gut Microbiota Modulation and Its Relationship with Obesity Using Prebiotic Fibers and Probiotics: A Review." *Frontiers in Microbiology* 8: 563. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00563>.
- [13] Dao, Maria Carlota, and Karine Clément. 2018. "Gut Microbiota and Obesity: Concepts Relevant to Clinical Care." *European Journal of Internal Medicine* 48: 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.10.005>.
- [14] ENSANUT, J Shamah-Levy, E Vielma-Orozco, O Heredia-Hernández, M Romero-Martínez, J Mojica-Cuevas, L Cuevas-Nasu, JA Santaella-Castell, and J Rivera-Dommarco. 2020.
- [15] Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales. Nstituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, México. Vol. 5. https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf.
- [16] Everard, Amandine, Clara Belzer, Lucie Geurts, Janneke P. Ouwerkerk, Céline Druart, Laure B. Bindels, Yves Guiot, et al. 2013. "Cross-Talk between Akkermansia Muciniphila and Intestinal Epithelium Controls Diet-Induced Obesity." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110 (22): 9066–71. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219451110>.
- [17] Flegal, Katherine M., Brian K. Kit, Heather Orpana, and Barry I. Graubard. 2013. "Association of All-Cause Mortality With Overweight and Obesity Using Standard Body Mass Index Categories: A Systematic Review and Meta-Analysis." *JAMA* 309 (1): 71–82. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.113905>. Association.
- [19] Folgado, Silvia Llorens, and Ana Pérez Fernández Rius. 2017. "Bacterioterapia Preventiva de La Obesidad En Las Comunidades de Los Indios Pima: Evidencias Científicas." *Duazary* 14 (2): 188–96. <https://doi.org/10.21676/238>.
- [20] Fung, Thomas C, Christine A Olson, and Elaine Y Hsiao. 2017. "Interactions between the Microbiota, Immune and Nervous Systems Systems in Health and Disease." *Nat Neurosci* 20 (2): 145–55. <https://doi.org/10.1038/nn.4476>. Interactions.
- [21] Genser L., Poitou C., E Brot-Laroche, M. Rousset, Vaillant J.C., Clément K., Thenet S., and Leturque A. 2016. "L'altération de La Perméabilité Intestinale." *Médecine Science* 32: 461– 69.
- [22] Groot, Pieter De, Torsten Scheithauer, Guido J. Bakker, Andrei Prodan, Evgeni Levin, Muhammad Tanweer Khan, Hilde Herrema, et al. 2020. "Donor Metabolic Characteristics Drive Effects of Faecal Microbiota Transplantation on Recipient Insulin Sensitivity, Energy Expenditure and Intestinal Transit Time." *Gut* 69 (3): 502–12. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318320>.

- [23] Heintz-Buschart, Anna, and Paul Wilmes. 2018. "Human Gut Microbiome: Function Matters."
- [24] *Trends in Microbiology* 26 (7): 563–74. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.11.002>.
- [25] Hippe, B., M. Remely, E. Aumueller, A. Pointner, U. Magnet, and A. G. Haslberger. 2016. "Faecalibacterium Prausnitzii Phylotypes in Type Two Diabetic, Obese, and Lean Control Subjects." *Beneficial Microbes* 7 (4): 511–17. <https://doi.org/10.3920/BM2015.0075>.
- [26] Ignacio, A., M. R. Fernandes, V. A.A. Rodrigues, F. C. Groppo, A. L. Cardoso, M. J. Avila- Campos, and V. Nakano. 2016. "Correlation between Body Mass Index and Faecal Microbiota from Children." *Clinical Microbiology and Infection* 22 (3): 258.e1–258.e2588. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.10.031>.
- [27] Kang, Yongbo, and Yue Cai. 2017. "Gut Microbiota and Obesity: Implications for Fecal Microbiota Transplantation Therapy." *Hormones* 16 (3): 223–34. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1742>.
- [28] Kim, Dong Hyeon, Hyunsook Kim, Dana Jeong, Il Byeong Kang, Jung Whan Chon, Hong Seok Kim, Kwang Young Song, and Kun Ho Seo. 2017. "Kefir Alleviates Obesity and Hepatic Steatosis in High-Fat Diet-Fed Mice by Modulation of Gut Microbiota and Mycobiota: Targeted and Untargeted Community Analysis with Correlation of Biomarkers." *The Journal of Nutritional Biochemistry* 44: 35–43. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.02.014>.
- [29] Liou, AP, M Paziuk, JM Luevano Jr, S Machineni, PJ Turnbaugh, and LM Kaplan. 2013. "Conserved Shifts in the Gut Microbiota Due to Gastric Bypass Reduce Host Weight and Adiposity." *Science Translational Medicine* 5 (178): 178ra41. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.956839>.
- [30] Lloyd-Price, Jason, Galeb Abu-Ali, and Curtis Huttenhower. 2016. "The Healthy Human Microbiome." *Genome Medicine* 27 (8): 51.
- [31] Marotz, Clarisse A, and Amir Zarrinpar. 2016. "Treating Obesity and Metabolic Syndrome with
- [32] Fecal Microbiota Transplantation." *The Yale Journal of Biology and Medicine* 89 (3): 383– 388.
- [33] Mayorga Reyes, Lino, Raquel Gonzalez Vázquez, M.Cruz Schahrasad Arroyo, Araceli Melendez Avalos, Pedro A. Reyes Castillo, David A. Chavaro Pérez, Idalia Ramos Terrones, et al.
- [34] 2016. "Correlation between Diet and Gut Bacteria in a Population of Young Adults." *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 67 (4): 470–78. <https://doi.org/10.3109/09637486.2016.1162770>.
- [35] Nakayama, Jiro, Azusa Yamamoto, Ladie A. Palermo-Conde, Kanako Higashi, Kenji Sonomoto, Julie Tan, and Yuan Kun Lee. 2017. "Impact of Westernized Diet on Gut Microbiota in Children on Leyte Island." *Frontiers in Microbiology* 8: 197. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00197>.
- [36] O'Connor, Sarah, Sarah Chouinard-Castonguay, Claudia Gagnon, and Iwona Rudkowska. 2017. "Prebiotics in the Management of Components of the Metabolic Syndrome." *Maturitas* 104: 11–18. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.07.005>.
- [37] OECD/EU. 2017. "Obesity Update 2017. Organization for Economic Co-Operation and Development." Europe 2017. 2017. www.oecd.org/health/obesity-update.htm.
- [38] Ottosson, Filip, Louise Brunkwall, Ulrika Ericson, Peter M. Nilsson, Peter Almgren, Céline Fernandez, Olle Melander, and Marju Orho-Melander. 2018. "Connection between BMI- Related Plasma Metabolite Profile and Gut Microbiota." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 103 (4): 1491–1501. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02114>.

- [39] Parséus, Ava, Nina Sommer, Felix Sommer, Robert Caesar, Antonio Molinaro, Marcus Stahlman, Thomas U. Greiner, Rosie Perkins, and Fredrik Bäckhed. 2017. "Microbiota- Induced Obesity Requires Farnesoid X Receptor." *Gut* 66 (3): 429–37. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310283>.
- [40] Perry, Rachel J., Liang Peng, Natasha A. Barry, Gary W. Cline, Dongyan Zhang, Rebecca L. Cardone, Kitt Falk Petersen, Richard G. Kibbey, Andrew L. Goodman, and Gerald I. Shulman. 2016. "Acetate Mediates a Microbiome-Brain- β -Cell Axis to Promote Metabolic Syndrome." *Nature* 534 (7606): 213–17. <https://doi.org/10.1038/nature18309>.
- [41] Peters, Brandilyn A., Jean A. Shapiro, Timothy R. Church, George Miller, Chau Trinh-Shevrin, Elizabeth Yuen, Charles Friedlander, Richard B. Hayes, and Jiyoung Ahn. 2018. "A Taxonomic Signature of Obesity in a Large Study of American Adults." *Scientific Reports* 8 (1): 9749. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28126-1>.
- [42] Qin, Junjie, Ruiqiang Li, Jeroen Raes, Manimozhiyan Arumugam, Kristoffer Solvsten Burgdorf, Chaysavanh Manichanh, Trine Nielsen, et al. 2010. "A Human Gut Microbial Gene Catalogue Established by Metagenomic Sequencing." *Nature* 464 (7285): 59–65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>.
- [43] Queipo-Ortuño, María Isabel, Luisa María Seoane, Mora Murri, María Pardo, Juan Miguel Gomez-Zumaquero, Fernando Cardona, Felipe Casanueva, and Francisco J. Tinahones. 2013. "Gut Microbiota Composition in Male Rat Models under Different Nutritional Status and Physical Activity and Its Association with Serum Leptin and Ghrelin Levels." *PLoS ONE* 8 (5): e65465. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065465>.
- [44] Remely, Marlene, Berit Hippe, Julia Zanner, Eva Aumüller, Helmuth Brath, and Alexander G Haslberge. 2016. "Gut Microbiota of Obese, Type 2 Diabetic Individuals Is Enriched in *Faecalibacterium Prausnitzii*, *Akkermansia Muciniphila* and *Peptostreptococcus Anaerobius* after Weight Loss." *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets* 16 (2): 99– 106. <https://doi.org/10.2174/1871530316666160831093813>.
- [45] Rivera, CT, TGA León, and TMG Serna. 2017. "Tratamiento Nutricional En El Paciente Con Superobesidad y Bypass Gástrico En Y de Roux." *Nutr Clin Med XI* (1): 42–58. <https://doi.org/10.7400/NCM.2017.11.1.5049>.
- [46] Sebastián, Juan José, and Clara Sánchez. 2018. "De La Flora Intestinal Al Microbioma." *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 110 (1): 51–56. <https://doi.org/10.17235/reed.2017.4947/2017>.
- [47] Sender, Ron, Shai Fuchs, and Ron Milo. 2016. "Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body." *PLoS Biology* 14 (8): e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>.
- [48] Smits, Loek P., Ruud S. Kootte, Evgeni Levin, Andrei Prodan, Susana Fuentes, Erwin G. Zoetendal, Zeneng Wang, et al. 2018. "Effect of Vegan Fecal Microbiota Transplantation on Carnitine- and Choline-Derived Trimethylamine-N-Oxide Production and Vascular Inflammation in Patients with Metabolic Syndrome." *Journal of the American Heart Association* 7 (7): e008342. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008342>.
- [49] Sun, Li Juan, Jing Nan Li, and Yong Zhan Nie. 2020. "Gut Hormones in Microbiota-Gut-Brain Cross-Talk." *Chinese Medical Journal* 133 (7): 826–33. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000706>.

- [50] Taguer, M, and CF Maurice. 2015. "The Complex Interplay of Diet, Xenobiotics, and Microbial Metabolism in the Gut: Implications for Clinical Outcomes." *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 99 (6): 588–99.
- [51] Tamargo, Alba, Irene Gil-sánchez, Beatriz Miralles, Diana Martín, Mónica Rodríguez García- risco, Tiziana Fornari, Begoña Bartolomé, M Victoria Moreno-arribas, and Carolina Cueva. 2017. "Simulador Gastrointestinal Dinámico (Simgi®): Una Herramienta Potencialmente Útil En Nutrición Clínica." *Nutrición Hospitalaria* 34 (6): 1489–96. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.20960/nh.1207>.
- [52] Tilg, Herbert, Alexander R. Moschen, and Arthur Kaser. 2009. "Obesity and the Microbiota." *Gastroenterology* 136 (5): 1476–83. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.03.030>.
- [53] Wiedermann, Christian J., Stefan Kiechl, Stefan Dunzendorfer, Peter Schratzberger, Georg Egger, Friedrich Oberhollenzer, and Johann Willeit. 1999. "Association of Endotoxemia with Carotid Atherosclerosis and Cardiovascular Disease: Prospective Results from the Bruneck Study." *Journal of the American College of Cardiology* 34 (7): 1975–81. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00448-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00448-9).