



Role of gut microbiota in obesity

Title in Spanish: *Papel en la obesidad de la microbiota intestinal*

U. Etxeberria^{1,2}, Fermín I. Milagro^{1,2}, Carlos J. González-Navarro¹, J. Alfredo Martínez^{1,2,3,*}

¹Centro de Investigación en Nutrición, Facultad de Farmacia y Nutrición, Universidad de Navarra, Pamplona, España.

²Departamento de Ciencias de la Alimentación y Fisiología, Universidad de Navarra, Pamplona, España. ³CIBERObn. Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. Madrid.

ABSTRACT: The contribution of the gut microbiota to the development of many diseases, including obesity, is being thoroughly explored. Although mechanisms are not fully understood, perturbations on gut microbiota composition seem to be related to overweight. Indeed, subjects with excessive body weight, show impairment in intestinal levels of *Bacteroidetes* and *Firmicutes* as compared to lean individuals. Therefore, modulation of gut bacterial community with approaches that could enhance the growth of "healthy" bacteria and reduce harmful bacteria might be an effective therapeutic tool against obesity. Bi-directional interactions between natural compounds and the gut microbiota taking place at intestinal level, has been hypothesized to be partly responsible for the health beneficial outcomes. The consumption of high-fat high-sucrose diets strongly impacts gut microbiota composition impairing the bacterial balance towards an obesity-associated gut microbial pattern, which may be the basis for a precision management of obesity. Remarkably, the administration of bioactive compounds could counteract the disturbance of gut microbiota related to diet-induced obesity, promoting the growth of some beneficial bacteria while reducing some pathogenic and obesity-associated microbes. Biological outcomes exerted by dietary interventions and polyphenol administration on global host metabolome might be distinguished through a faecal non-targeted metabolomic analysis, where individuals might be also stratified in different groups based on the dietary intervention for personalized treatments. Therefore, this overview aimed to provide a snapshot of this complex system consisting of gut microbiota, diet and polyphenols, host metabolism and obesity taking advantage of advanced technologies namely next-generation sequencing and untargeted metabolomics.

RESUMEN: La contribución de la microbiota intestinal al desarrollo de diversas enfermedades, incluyendo la obesidad, se está estudiando minuciosamente. Aunque los mecanismos no están completamente definidos, las perturbaciones en la composición de la microbiota intestinal parecen estar relacionadas con el sobrepeso, revelando alteraciones en los niveles de *Bacteroidetes* y *Firmicutes* en comparación con individuos delgados. La modulación de la comunidad bacteriana intestinal orientada a favorecer el crecimiento de bacterias "saludables" y reducir las dañinas podría ser una eficaz herramienta terapéutica contra la obesidad. El consumo de dietas con alto contenido en grasa y azúcares afecta notablemente a la composición de la microbiota, alterando su equilibrio hacia patrones asociados a obesidad, siendo un punto de partida para un tratamiento de precisión de esta enfermedad. La interacción entre componentes de la dieta y la microbiota intestinal podría ser, en parte, responsable de sus beneficios para la salud, por lo que la administración de compuestos bioactivos podría promover el crecimiento de bacterias beneficiosas en detrimento de otras patógenas o asociadas a la obesidad. El impacto sobre el metaboloma de las intervenciones dietéticas y la administración de polifenoles se podría identificar mediante metabolómica no dirigida de las heces, permitiendo estratificar los individuos en función de la intervención dietética con el fin de aplicar tratamientos personalizados. Esta revisión pretende proporcionar una instantánea de este sistema complejo que comprende microbiota intestinal, dieta, polifenoles, metabolismo del individuo y obesidad, y cuyo conocimiento se beneficia de tecnologías avanzadas como la secuenciación de última generación y la metabolómica no dirigida.

*Corresponding Author: jalfmtz@unav.es

An Real Acad Farm Vol. 82, Special Issue (2016), pp. 234-259

Received: May 1, 2016 Accepted: July 1, 2016

Language of Manuscript: Spanish

1. LA NUTRICIÓN EN LA SALUD Y LA OBESIDAD

El papel de la nutrición en la salud ha sido reconocido por todas las civilizaciones dada la relación entre los hábitos alimentarios y el bienestar humano. De hecho, el médico griego Hipócrates, hace aproximadamente 2.500 años, declaró: "Que la comida sea tu medicina y la medicina sea tu alimento", sin ser posiblemente consciente de que su alegación seguiría vigente en el siglo XXI. Sin embargo, muchas de las afirmaciones provenientes de la Antigüedad no estaban fundadas en evidencias basadas en

el método científico, sino que eran resultado de observaciones empíricas sobre la relación entre la dieta y la salud, que probablemente fueron transmitiéndose desde tiempos inmemoriales (1). Con los años, nuestra comprensión sobre el papel de los nutrientes en el metabolismo y la influencia de la ingesta dietética en la salud ha ido continuamente progresando, ya que los científicos y nutricionistas actuales son capaces de ir más allá de las simples asociaciones estadísticas, llegando a proponer mecanismos y procesos metabólicos a través de

tecnologías emergentes como las “ómicas” (2).

En realidad, la nutrición moderna ha evolucionado desde la perspectiva tradicional de que los alimentos se requieren principalmente para la supervivencia de un organismo, hacia el concepto de que los alimentos son esenciales para prevenir y tratar enfermedades, así como para mejorar la calidad de vida del individuo. Por lo tanto, una alimentación equilibrada es esencial para asegurar el crecimiento de los individuos, el mantenimiento de la salud y su prescripción con fines profilácticos y terapéuticos (3). Las deficiencias nutricionales, especialmente aquellas generadas como consecuencia de la carencia de micronutrientes y vitaminas, siguen siendo un desafío importante en muchos países, junto con el problema del hambre y la desnutrición proteico-calórica. Sin embargo, el foco actual de las investigaciones en nutrición se está trasladando al problema de la sobrenutrición y el exceso de peso (4), de modo que la experimentación científica está demostrando los resultados positivos para la salud derivados de la adhesión a las pautas dietéticas específicas, tales como la dieta mediterránea, o siguiendo otros enfoques nutricionales prudentes (5). Además, las recomendaciones nutricionales e ingestas de referencia basadas en la evidencia para una alimentación saludable están siendo publicadas en diversos países (6), lo que se asocia también con un aumento del interés de los consumidores en el papel de los alimentos y sus componentes en su capacidad para promover el bienestar y la salud (3). Sin embargo, las sociedades modernas siguen sufriendo una ola de enfermedades crónicas relacionadas con el estilo de vida, donde la dieta es un elemento esencial. Por lo tanto, la investigación actual necesita dirigir los esfuerzos para comprender los mecanismos que rodean la interacción entre la dieta y el metabolismo humano, con el fin de prevenir el desarrollo de enfermedades crónicas relacionadas con la dieta y aplicar una nutrición de precisión, buscando nuevos conceptos e hipótesis.

En este contexto, la relación de la obesidad con la salud ha cambiado a lo largo de la historia humana en función de la escasez o la abundancia de alimentos (7), ya que prehistóricamente, la supervivencia de la población humana dependía de la capacidad del individuo para disponer de energía a partir de la ingesta de alimentos (8). Esta hipótesis fue apoyada por la "teoría del gen ahorrador", la cual propone que la especie humana es resultado de una selección genética de individuos con eficiencia energética y capacidad para acumular la grasa para sobrevivir en períodos críticos de hambruna (9).

Las declaraciones de los peligros de la obesidad fueron indicadas por los antiguos griegos (10). Sin embargo, no fue hasta el siglo XVII que el término "obesidad" se utiliza en el idioma inglés en referencia a la gordura o la corpulencia excesiva y sólo a mediados del siglo XIX la obesidad se reconoció como un agente dañino para la salud

(11).

Hoy en día, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce la obesidad como un factor prevenible de riesgo de enfermedades no transmisibles que se caracterizan por una acumulación anormal o excesiva de grasa (12). En la actualidad, el índice de masa corporal (IMC) se utiliza comúnmente en la práctica clínica para categorizar el estado nutricional del individuo respecto al sobrepeso y la obesidad. Este ratio se calcula como el peso de una persona en kilogramos dividido por la altura al cuadrado (IMC en kg/m^2). La OMS define el valor límite para la obesidad como $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ y para el sobrepeso como $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ (13).

La prevalencia de la obesidad y el sobrepeso se ha incrementado sustancialmente en un breve período de tiempo (14). En 2014, más del 39 % de los adultos (≥ 18 años) tenían sobrepeso y 13 % obesidad en todo el mundo (12). Por lo tanto, la obesidad se considera hoy en día una pandemia mundial que requiere un plan de acción global (15,16).

Aunque la etiopatogenia de la obesidad todavía no está suficientemente clara, puede ser clasificada como una enfermedad de origen multifactorial (**Figura 1**) que es producto de un desequilibrio positivo crónico entre la ingesta y el gasto de energía, dando lugar a un almacenamiento del exceso en forma de grasa en el tejido adiposo (17). Además, se ha observado que esta ecuación está condicionada por factores genéticos y ambientales (18). En relación con la heredabilidad genética, se han descrito como obesidad monogénica a aquellas formas raras de la enfermedad causadas por mutaciones en un solo gen (19). En este contexto, se han identificado mutaciones en los genes que codifican leptina (LEP), receptor de leptina (LEPR), receptor de melanocortina 4 (MC4R), proopiomelanocortina (POMC), prohormona convertasa 1 (PCSK1), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), SIM1 y NTRK2 en relación a la obesidad monogénica (20,21). En contraste, la obesidad poligénica hace referencia a la presencia de variantes alélicas en el ADN de varios genes, cuya influencia acumulativa sobre la adiposidad confiere diferentes niveles de susceptibilidad (22,23). Sin embargo, la susceptibilidad genética a la obesidad no puede explicar la pandemia de obesidad contemporánea, de modo que los factores ambientales que interactúan con el genoma deben jugar un importante papel en las diferencias individuales que se observan (24). En general, aunque la propensión hereditaria para el desarrollo de la obesidad se estima entre 40 % y 70 % (25), esta heredabilidad está influenciada notablemente por la interacción de diversos factores medioambientales (estilo de vida, la nutrición perinatal...) y endógenos (edad, epigenética, iatrogenesis inducida por medicamentos, alteraciones neuroendocrinas, trastornos del sueño...).

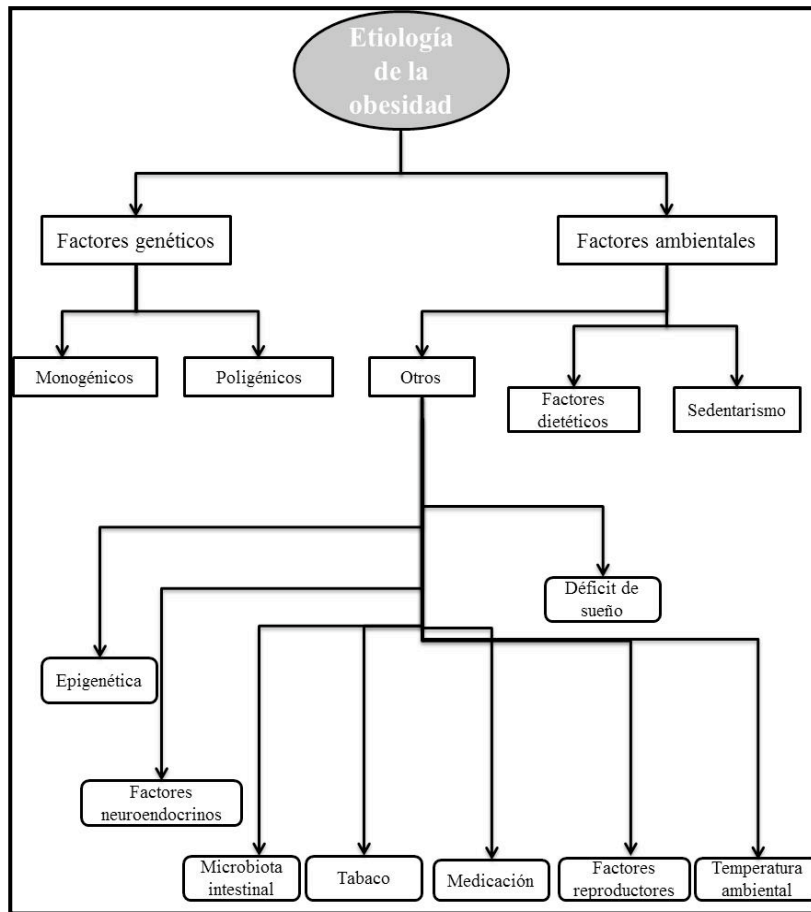


Figura 1. Factores que pueden promover el desarrollo de la obesidad.

Entre los principales vectores de la epidemia de obesidad se encuentran la creciente accesibilidad global de los alimentos, incrementando la disponibilidad de alimentos ultra-procesados y ricos en hidratos de carbono y/o en grasas, a lo que hay que añadir la progresiva mecanización, motorización e informatización de la población, que ha disminuido drásticamente la actividad física (26,27). Sin embargo, otros factores, entre los que cada vez cobra más fuerza el papel de la microbiota intestinal, también pueden contribuir al desarrollo de la obesidad, como se discutirá en la sección 2.

De hecho, la obesidad se ha convertido en un serio problema de salud pública, cuyos costes sanitarios y sociales derivados son muy significativos (28,29), ya que la morbilidad y la mortalidad prematuras debidas a las patologías asociadas suponen una carga económica, que puede llegar a desequilibrar los presupuestos sanitarios de muchos países desarrollados o en vías de desarrollo (30,31).

Según algunos estudios, los costes directos asociados a la obesidad suponen entre 0,7 % y 2,8 % de los gastos sanitarios totales de un país (y hasta 9,1 % cuando se incluyen en el modelo los costes asociados al sobrepeso, $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$). Además, se ha encontrado que los individuos obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) pueden tener unos costes médicos aproximadamente un 30 % mayores que los de sus equivalentes normopesos (32). Así, un estudio

publicado en relación a este tema (33) estimó que, en EE.UU., el impacto de la obesidad sobre los costes médicos totales (en dólares equivalentes al año 2005) es de 2.741 \$ por persona y año, con un incremento de 149 \$ por cada unidad de IMC adicional. Al ajustar por sexo, este incremento, que no era significativo en el caso de los varones, se incrementaba aún más en el caso de las mujeres, llegando a los 3.613 \$ por persona y año, con un diferencial de 173 \$ por unidad de IMC).

Por otra parte, diversos estudios experimentales han mostrado la existencia de una fuerte correlación entre la adiposidad y el desarrollo de comorbilidades asociadas a la obesidad (34) tales como resistencia a la insulina, hipertensión o dislipemias, así como la contribución del tejido adiposo a la producción de distintas citoquinas pro-inflamatorias (35). Así, en un meta-análisis integral publicado por Guh y cols. en 2009 (36) se revisaron 20 comorbilidades que se asociaban a estados de sobrepeso y obesidad, incluyendo diabetes mellitus tipo 2 (DM2), cáncer y enfermedades cardiovasculares (ECV), consideradas como las principales causas de mortalidad en personas obesas (37).

Todas estas manifestaciones adversas asociadas a la obesidad muestran una característica común, una situación inflamatoria crónica de bajo grado en la que podrían estar involucrados los microorganismos intestinales.

2. MICROBIOTA INTESTINAL: UN NUEVO FACTOR IMPLICADO EN EL DESARROLLO DE LA OBESIDAD

La microbiota intestinal se define como el conjunto de microorganismos que habita el intestino y que incluye bacterias, arqueas, virus y algunas eucariotas unicelulares, representando una comunidad microbiana increíblemente compleja, diversa y vasta (38-40). El tracto digestivo puede albergar 10^{23} - 10^{24} células bacterianas (41) pertenecientes a entre 1000 y 1500 especies, encontrándose en un solo individuo alrededor de 160 especies diferentes (42). De hecho, el número de células microbianas es más de 10 veces el número de células somáticas del cuerpo humano, representando una biomasa de ~ 1,5 kg en nuestro organismo (43). El término microbioma fue sugerido por el premio Nobel Joshua Lederberg para designar el genoma colectivo de la microbiota (44), que puede contener ≥ 100 veces más genes que el genoma humano, y contribuye a regular la fisiología y metabolismo de las personas (42). Este genoma microbiano se conoce como el "metagenoma" y, por lo general, se considera nuestro segundo genoma (45). En vista de ello, la microbiota intestinal podría contemplarse como un superorganismo dentro del cuerpo humano constituido de diversos linajes de células que tienen la capacidad de comunicarse entre sí y codificar funciones bioquímicas y fisiológicas muy variadas con influencia sobre el metabolismo del huésped (46).

En las últimas décadas, la comunidad científica se ha esforzado en comprender el papel de la microbiota en el mantenimiento de la salud humana por lo que se han puesto en marcha varios proyectos en todo el mundo (47).

Uno de los primeros estudios, el denominado Proyecto del microbioma humano (*Human Microbiome Project*, HMP), fue iniciado en 2008 por el Instituto Nacional de Salud de EE.UU. (NIH). El HMP que duró 5 años, fue financiado con 150 millones de dólares con el objetivo de caracterizar el microbioma humano de individuos sanos y analizar las modificaciones de este ecosistema dependiendo de la población, el genotipo, la presencia de enfermedades, la edad, la nutrición, la medicación y el medio ambiente (48). Posteriormente se han lanzado otros proyectos y, de hecho, en 2008 se constituyó el Consorcio Internacional del Microbioma Humano, que coordina las actividades y políticas de los distintos grupos internacionales que estudian el microbioma humano (49). Los resultados de estos estudios están permitiendo demostrar la gran cantidad de funciones biológicas (50) en las que participa la microbiota residente (**Tabla 1**).

El establecimiento y la evolución de la microbiota intestinal es un proceso complejo determinado por la interacción de muchos factores como, por ejemplo, el tipo de parto, el tipo de alimentación, la exposición a antibióticos y factores ambientales como la dieta y el estilo de vida (**Figura 2**).

Por otra parte, el conocimiento de la plasticidad de la microbiota intestinal a través de la vida es fundamental para explicar las implicaciones en la salud y la enfermedad (51). En este sentido, el desarrollo de la microbiota intestinal durante la infancia ha despertado gran interés debido a su relevancia para un correcto desarrollo del sistema inmune (52). Sin embargo, los cambios filogenéticos y funcionales que se producen con la edad, y el impacto de estas modificaciones en la salud y la longevidad son también materia de estudio (53).

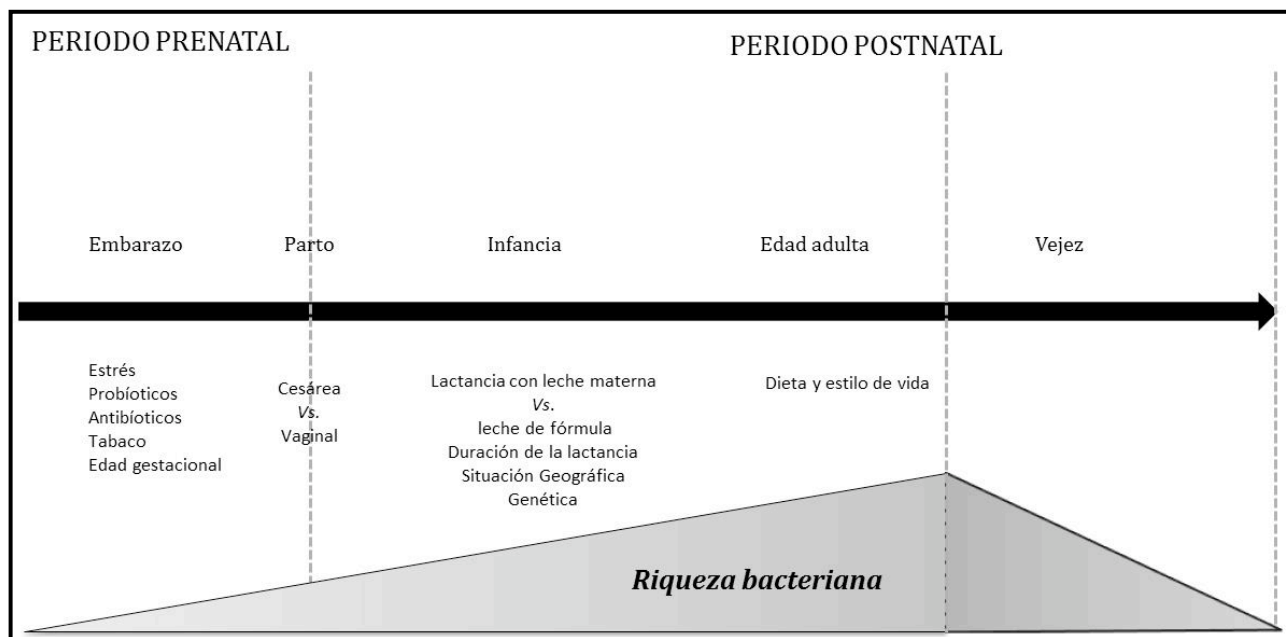


Figura 2. Factores que influyen en el desarrollo de la microbiota intestinal.

Tabla 1. Consorcios y proyectos relacionados con el microbioma humano.

Programa	Duración	Financiación	Interés
NIH	2007-2008	NIH, USA	Generar 200 secuencias completas del genoma bacteriano y realizar análisis de composición en varias regiones del cuerpo.
HMP	2007	NIH, USA	Caracterizar los microorganismos del cuerpo humano y correlacionar los cambios en las poblaciones bacterianas con la salud humana.
DACC	2008-2013	HMP, USA	Ayudar en la estandarización de protocolos (almacenamiento, análisis y visualización de datos) y proporcionar acceso a los datos.
MetaHIT, Metagenoma del tracto gastrointestinal humano	2008-2011	Comisión Europea (FP7)	Describir el papel de la microbiota en la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) y la obesidad, y generar un catálogo de referencia para los genes de los microorganismos intestinales
Iniciativa Canadiense del metagenoma humano	2009	CIHR	Múltiples proyectos relacionados con las interacciones de los microorganismos y su relación con la salud.
Proyecto Australiano del Microbioma Humano	2009	CSIRO	Secuenciación de especies bacterianas y la aplicación de técnicas metagenómicas para investigar la interacción de microbios.
MicroObes	2008-2010	ANR	Identificar los indicadores metagenómicos que caracterizan la relación entre la microbiota intestinal y el estado metabólico y nutricional del huésped.
Proyecto coreano de la diversidad microbiana en gemelos	2010-2015	Fundación coreana para la investigación	Definir el microbioma en diferentes zonas del cuerpo humano. Investigar la relación entre el microbioma humano y las enfermedades. Establecer un centro coreano dedicado al análisis del microbioma.
HMGJ	2005	MEXT, JST y JSPS, Japón	Desarrollar y establecer métodos para el análisis metagenómico del microbioma humano.
Proyecto ELDERMET	2007-2013	National Development Food Research Health Initiative and Science Foundation Ireland	Caracterizar la microbiota fecal asociada a la edad y correlacionar diversidad, composición y el potencial metabólico del microbioma fecal con la salud y el estilo de vida.
IHMS	2011-2015	Comisión Europea (FP7)	Optimizar los métodos para la determinación de los efectos del microbioma intestinal en la salud humana a través de la estandarización de procedimientos y protocolos.
MetaGenoPolis	2012-2019	Iniciativa francesa "Investissements d'Avenir"	Demostrar el impacto de la microbiota intestinal en la salud y la enfermedad, y trasladar las tecnologías metagenómicas a la comunidad médica, académica e industrial.
MyNewGut	2013-2018	Comisión Europea (FP7)	Analizar cómo la microbiota intestinal de los humanos y su genoma, influyen sobre la obesidad y viceversa. Además, busca identificar estrategias dietéticas para mejorar la salud de la población.
Human Food Project	2012	Crowdfunding y colaboraciones	Comprender las enfermedades actuales en relación a los ancestros, su microbiota y la evolución
American gut	2013	Crowdfunding	Proyecto abierto que permite a los participantes descubrir la composición de su microbiota intestinal y contribuir a la obtención de conocimiento sobre el efecto de las diferentes dietas y estilos de vida en la salud en relación a la microbiota.
British gut	2013	Crowd funding	Proyecto abierto que permite a los participantes descubrir la composición de su microbiota intestinal con el fin entender la diversidad bacteriana de los británicos.

NIH, Instituto Nacional de Salud; HMP, Proyecto del Microbioma Humano; DACC, Análisis de Datos y Centro de Coordinación; CIHR, Instituto Canadiense de Investigación en Salud; CSIRO, Organización para la Investigación Industrial y la Riqueza Científica; ANR, Agencia Nacional de Investigación; HMGJ, Consorcio Japonés del Metagenoma Humano; IHMS, Estándares Internacionales del Microbioma Humano; MEXT, Ministerio de Educación, Cultura, Deportes, Ciencia y Tecnología de Japón; JST, Agencia de Ciencia y Tecnología de Japón; JSP, Sociedad Japonesa para la Promoción de la Ciencia.

3. COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL RELACIONADA CON LA EDAD

La etapa del ciclo de vida influye notablemente en la microbiota intestinal, ya que en los primeros estadios, la microbiota materna y la nutrición perinatal son agentes que influyen de forma importante sobre ella, mientras que en el transcurso de la vida, además de la alimentación, pueden intervenir factores como el estilo de vida, la situación profesional y familiar, el fenotipo y la situación fisiopatológica, junto con aspectos culturales, preferencias y aversiones culinarias.

3.1. *Microbiota intestinal fetal*

Hasta hace poco, se consideraba que el feto crecía estéril en el útero y que la colonización microbiana comenzaba en el momento del parto (54). Sin embargo, si se confirman los hallazgos recientes, esta teoría podría no ser correcta, ya que varios estudios han corroborado la presencia de bacterias en la placenta de un embarazo normal (55,56). El perfil del microbioma placentario se parecería al microbioma oral humano previo al embarazo, sugiriendo que las bacterias orales de la madre podrían colonizar de alguna forma el feto (56) y, aunque los mecanismos no se comprenden bien todavía, se ha sugerido que una posible vía de su transmisión a la placenta sea a través del torrente circulatorio (57).

3.2. *Microbiota intestinal en los recién nacidos*

Durante el primer año tras el nacimiento, la madre ejerce una influencia importante sobre la microbiota del bebé. De hecho, la microbiota intestinal del niño es tanto funcionalmente como filogenéticamente similar a la de la madre, en particular durante el primer mes de vida (58). No obstante, al año de edad, y a pesar de que las similitudes se mantienen a nivel funcional, comienzan a darse determinadas modificaciones filogenéticas (59). De esta manera, hay diversos factores intrínsecos y extrínsecos que pueden inducir patrones microbianos altamente variables en el recién nacido y que, en última instancia, pueden afectar a la salud del bebé (60).

El tipo de parto es un factor con gran influencia sobre el proceso de colonización (58) y, de hecho, la microbiota intestinal de los recién nacidos por vía vaginal se asemeja a la microbiota vaginal de la madre (61). En contraste, la microbiota intestinal de los niños nacidos por cesárea se caracteriza por la presencia de microbios asociados al ambiente del hospital y también, por su similitud a la microbiota que se encuentra sobre la piel (62). Estas alteraciones poblacionales debidas al parto pueden perdurar durante semanas, meses e incluso años (63-65). Aunque no se conoce la relevancia clínica de estas modificaciones, diversos estudios científicos avalan la importancia del proceso inicial de colonización intestinal en la evolución postnatal del sistema inmunitario (66).

Otro factor modulador significativo es el tipo de alimentación y, en este sentido, la se recomienda lactancia materna frente a la alimentación con fórmula como la mejor opción nutricional debido a los efectos protectores que ejerce sobre la salud a corto y largo plazo. La

composición química de la leche materna podría, directamente, promover o evitar el crecimiento de bacterias específicas, o indirectamente, inducir efectos fisiológicos de protección a nivel intestinal que pudieran tener un impacto en la microbiota del aparato digestivo (67). Es más, se ha propuesto la existencia de una vía entero-mamaria como una posible explicación para la transferencia de las bacterias intestinales de la madre al niño (68). Por otro lado, el resto de la familia (p.ej. hermanos) así como la diversidad biológica presente en los hogares (p. ej. mascotas) también pueden ejercer una influencia sobre la microbiota intestinal (69). Además, estudios recientes, que han comparado la microbiota intestinal en niños y adultos de países occidentalizados y no occidentalizados, han puesto de manifiesto que las diferencias geográficas también pueden influir de forma pronunciada en los perfiles de la microbiota intestinal (70). Finalmente, la exposición a los antibióticos durante la vida temprana se ha asociado con resultados perjudiciales para la salud ya que la capacidad de restauración de la microbiota intestinal después de un tratamiento con antibióticos es baja, con lo que las modificaciones podrían permanecer durante un largo periodo de tiempo y afectar negativamente la salud del huésped (71-73).

3.3. *Microbiota intestinal en adultos*

La composición de la microbiota de los lactantes evoluciona en paralelo al cese de la lactancia materna y la introducción de los alimentos complementarios, adquiriendo las características propias de la de un adulto estable, especialmente entre los 9 y 18 meses tras el nacimiento (74). Por lo tanto, los hábitos alimentarios se consideran un factor mucho más importante que otros factores ambientales y fisiológicos en la composición de la microbiota intestinal a largo plazo, que, a su vez, influye en la predisposición del individuo a desarrollar enfermedades (75). En cualquier caso, la estabilidad de la microbiota intestinal no se alcanza antes de los 3 años de edad (74).

Aproximadamente el 70 % de las cepas bacterianas presentes en un adulto se mantiene inalterada en el tiempo (76). En este sentido, se han realizado esfuerzos con el fin de establecer una microbiota primaria, que reflejaría un estado de salud "normal" (47). La caracterización de esta microbiota "normal" sería una herramienta muy útil ya que las variaciones sobre la misma podrían ser utilizadas como biomarcadores de una alteración en la salud del individuo señalando su papel causal en el desarrollo de la enfermedad, o ser el resultado de la misma (75). De hecho, la clasificación de los individuos en función del perfil de la microbiota intestinal se ha contemplado como una posibilidad para predecir riesgos para la salud a largo plazo. En este contexto, Arumugan y cols. (77) identificaron tres "enterotipos" o variantes independientes de la nacionalidad, el sexo, la edad o el IMC caracterizados por la abundancia de un género de bacterias específico, tales como *Bacteroides*, *Prevotella* y *Ruminococcus*. En otro estudio, el análisis de la microbiota fecal de 98 adultos sanos expuestos a dos dietas diferentes,

alta en grasa/baja en fibra y baja en grasa/alta en fibra, reveló que la composición de la microbiota intestinal se dividía en dos enterotipos en función del patrón de dieta (78). Así, el grupo *Bacteroides* se asoció al consumo de una dieta occidentalizada, rica en proteínas animales y grasas, mientras el clúster *Prevotella* se relacionó con una ingesta baja en carbohidratos. Los autores también observaron que, mientras que el perfil de la microbiota intestinal se modificó notablemente en el plazo de 24 horas, los enterotipos únicamente respondían a los patrones dietéticos a largo plazo. Sin embargo, la falta de coherencia en los métodos hace que los resultados no sean del todo comparables, por lo que la existencia de un "enterotipo" o "fecotipo" no está tan clara (79,80). En resumen, la microbiota intestinal humana es susceptible a variaciones debido a las enfermedades, el estrés, antibióticos, así como a modificaciones debidas a la dieta y el estilo de vida (81). En cualquier caso, en ausencia de factores relevantes que puedan inducir una pérdida de equilibrio en la microbiota intestinal, ésta aparecerá con el proceso de envejecimiento (82).

3.4. Microbiota intestinal en personas de edad avanzada

En contraste con los períodos de infancia y de la edad adulta, no se han publicado muchos estudios en relación a los cambios filogenéticos y funcionales de la microbiota intestinal durante el proceso de envejecimiento, y la influencia de estas variaciones sobre la salud y la longevidad de las personas (83). No obstante, las personas mayores presentan innumerables cambios clínicos asociados a enfermedades crónicas, lo que conlleva la administración continua de diversos medicamentos, entre ellos antibióticos (84). Por otro lado, las alteraciones que se producen a nivel gastrointestinal y su impacto sobre la absorción y/o el metabolismo de los nutrientes (calcio, hierro y vitamina B12 especialmente) dependen también de los cambios en los hábitos dietéticos debidos a la edad (53), de tal forma que todos ellos podrían afectar a la composición de la microbiota intestinal. Además, se ha observado que las personas de edad avanzada presentan una variabilidad interindividual notable en el perfil de la microbiota intestinal comparada con la variabilidad que se pueda observar entre los adultos más jóvenes (85). Por otra parte, la remodelación de la microbiota intestinal no sigue una relación lineal con la edad y los adultos de 30 años parecen compartir una diversidad y composición de la microbiota similar a la que presentan las personas mayores de 70 años mientras que el ecosistema intestinal de las personas centenarias difiere notablemente. Estas alteraciones se caracterizan principalmente por una proliferación de comensales patógenos (para los que se ha propuesto el término "patobiontes" [86]) a expensas de los simbioses, como por ejemplo *Faecalibacterium prausnitzii* y bacterias del género *Clostridium*, favoreciendo la aparición de enfermedades inflamatorias crónicas (87,88).

4. LA COMUNIDAD MICROBIANA EN EL ORGANISMO Y ESPECÍFICAMENTE EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL

La colonización de la microbiota se produce en todas las superficies del cuerpo expuestas a un entorno externo (89). La composición de la microbiota difiere dependiendo de la zona anatómica del cuerpo, ya que parece que la es un gran ecosistema con diferentes hábitats (90). De hecho, la ubicación en el cuerpo se describe como el principal factor que determina la composición de la microbiota intestinal. Además, el perfil microbiano no es homogéneo y puede variar no sólo longitudinalmente a lo largo del tracto GI, sino también radialmente, desde el lumen a la mucosa (91) con lo que las variaciones en el número y la composición de la microbiota a través de la longitud del tracto GI son notables (Figura 3).

El tracto GI es la zona de mayor densidad de microorganismos en los seres humanos (38). Cada región tiene su propio entorno químico y, por lo tanto, los microbios que habitan en cada zona pueden ser extremadamente diferentes (Figura 4).

Con una extensión de hasta 200 m² de superficie, el tracto GI es un órgano dinámico y complejo, en el que se producen interacciones entre sus diferentes componentes (células de la mucosa intestinal, moléculas de defensa, el sistema inmunológico, los nutrientes y la microbiota) con diversa influencia. En el estómago habitan del orden de 10³ UFC/mL, en el intestino delgado, 10²-10⁹ UFC/mL y en el intestino grueso 10⁴-10¹² UFC/mL (92). La mayor parte de la microbiota intestinal se compone de bacterias anaerobias estrictas, mientras que las anaerobias facultativas y las aerobias se encuentran en menor cantidad. La microbiota intestinal se compone de más de 30 *fila* bacterianos, de los cuales 7 contienen la mayor cantidad de especies bacterianas detectadas: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacterias, Cianobacterias, Fusobacterias, Proteobacterias y Verrucomicrobia. De éstos, Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria y Proteobacteria son los más representativos en las biopsias de mucosa intestinal, en el contenido luminal y en las heces humanas (93). Firmicutes y Bacteroidetes son los grupos predominantes, representando 98 % de la microbiota intestinal, y se clasifican en tres grupos de anaerobios estrictos extremófilos: *Bacteroides*, *Clostridium* clúster XIVa (también denominado grupo *Clostridium coccoides*) y *Clostridium* grupo IV (o el grupo de *Clostridium leptum*) (41,94,95). El *fillo* Firmicutes incluye principalmente bacterias Gram-positivas, como especies de los géneros *Lactobacillus* y *Clostridium* y presenta la mayor diversidad a lo largo del tracto GI. El *fillo* Proteobacteria no es tan dominante, pero incluye el conocido patógeno *Escherichia coli*. Finalmente, dentro del *fillo* Actinobacteria, el grupo más característico es el del género las *Bifidobacterium* (96).

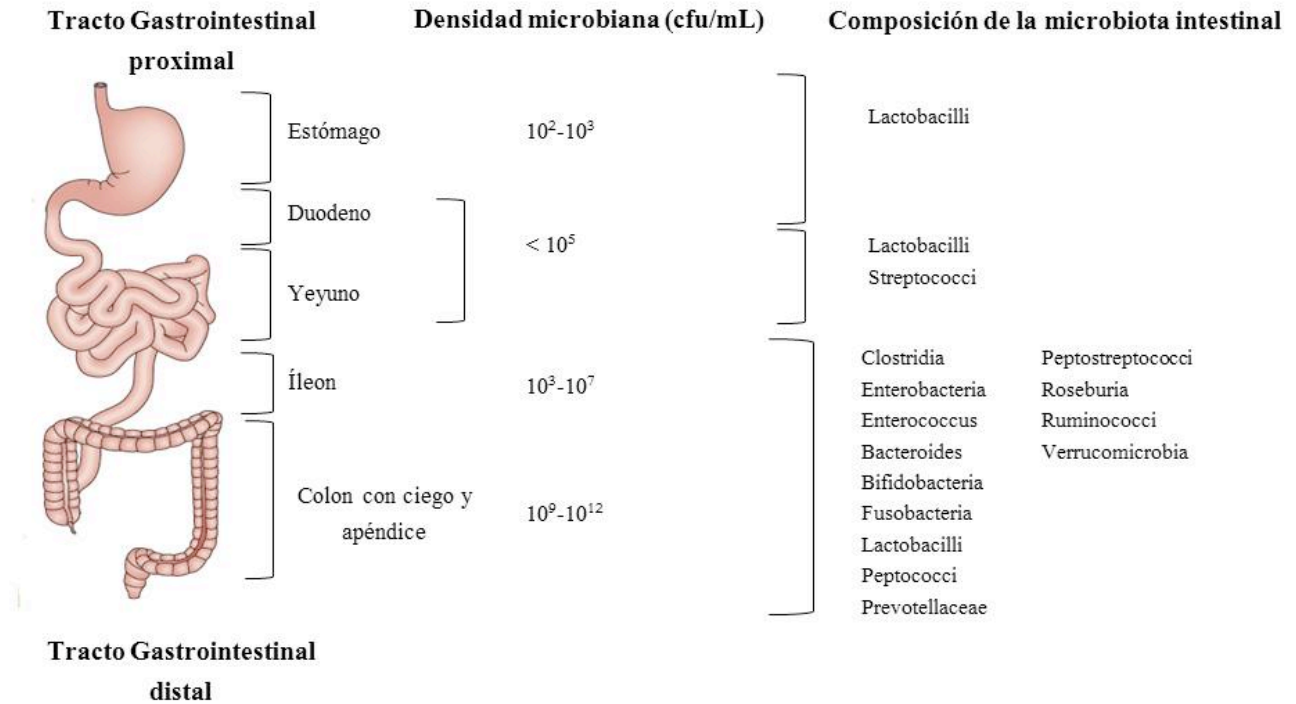


Figura 3. Variaciones en número y la composición microbiana a lo largo del tracto gastrointestinal.

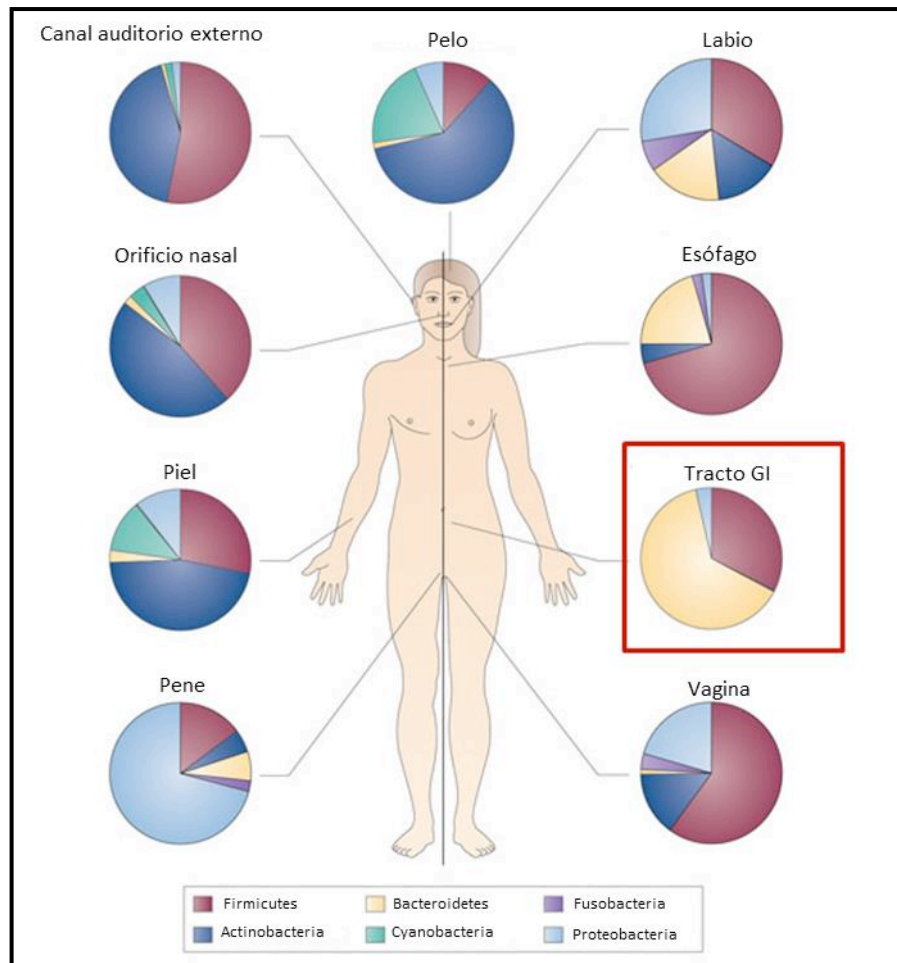


Figura 4. Abundancia relativa de las seis filas bacterianas dominantes en cada uno de las diferentes regiones del cuerpo.

Cabe destacar, sin embargo, que el tipo de muestra utilizada y la manera en la que ésta se recoge para su posterior análisis podría explicar las diferencias entre los diversos estudios (97). Hasta ahora, el análisis de la microbiota intestinal se ha realizado principalmente a partir de la mucosa obtenida mediante biopsias o a partir de muestras fecales. No obstante, y a pesar de que las muestras fecales son fáciles de aislar, no representan correctamente toda la diversidad microbiana del intestino grueso proximal ya que durante el movimiento del bolo alimentario a través del colon se producen cambios en los sustratos, el pH y el contenido de agua que harán que la composición de la microbiota pueda variar (98). Por otro lado, las biopsias de colon tampoco son representativas de la verdadera composición de la microbiota intestinal, dado que, durante la limpieza del colon previa al muestreo, se elimina una parte de la mucosa exterior y con ella, la microbiota asociada a la misma (99). En consecuencia, las discrepancias observadas entre la composición de la comunidad bacteriana de diferentes tipos de muestras y la de las diversas zonas del cuerpo debería solventarse. No obstante, y en tanto se desarrollan las tecnologías adecuadas, las muestras fecales y las biopsias se consideran representativas de la microbiota intestinal (100).

5. MICROBIOTA INTESTINAL: INDICADOR DEL ESTADO METABÓLICO

En general, las bacterias intestinales y el huésped comparten una relación mutualista en la que las primeras contribuyen al desarrollo del huésped y a su bienestar desarrollando funciones metabólicas e inmunológicas que garantizan la homeostasis (101). Las técnicas moleculares, no supeditadas a procesos previos de cultivo bacteriano, han permitido que actualmente se pueda definir el estado normal de la microbiota intestinal, conocido como "eubiosis" o "normobiosis". Sobre este concepto se sustenta la posible identificación de desviaciones que conducen a perturbaciones de la homeostasis huésped-microbio ("disbiosis") y que podrían ser causa, o al menos un factor, de enfermedades metabólicas, inmunitarias o degenerativas (102,103). En este sentido, se han encontrado asociaciones entre diversas enfermedades y disbiosis, tales como los trastornos relacionados con el tracto GI, ciertas enfermedades sistémicas o trastornos relacionados con el sistema nervioso central (SNC) (104).

• Trastornos relacionados con el tracto gastrointestinal: la enfermedad inflamatoria intestinal y sus formas prevalentes, como la enfermedad de Crohn (CD) y la colitis ulcerosa (UC), se caracterizan por una inflamación intestinal recurrente. En ambas patologías se han descrito cambios aberrantes en la composición de la microbiota

intestinal, aunque con diferencias entre ambos trastornos (105). Además, también se habrían relacionado con el síndrome del intestino irritable (IBS), la enfermedad celíaca y el cáncer colorrectal, aunque todavía no se han identificado patrones consistentes en las alteraciones de la microbiota asociadas a estas enfermedades (104). En la actualidad, no se puede concluir si la disbiosis de la microbiota intestinal es una causa directa de estos trastornos o, por el contrario, es una consecuencia de un ecosistema alterado en el tracto GI debida a estas enfermedades (105).

• Trastornos relacionados con el SNC: las investigaciones más recientes han encontrado asociaciones entre diversas patologías, como la ansiedad, el comportamiento de tipo depresivo (106), trastornos del espectro autista (107), la esquizofrenia y los desórdenes bipolares (108) con alteraciones de la microbiota intestinal, que pueden en parte explicarse debido a la participación del "eje-cerebro-intestinal" (109).

• Enfermedades sistémicas: diversas alteraciones metabólicas, como la diabetes tipo 2 (110), la hipertensión (111) y las enfermedades cardiovasculares (112), la obesidad, y más específicamente la homeostasis de la energía y el almacenamiento de grasa (113), se han asociado con cambios en la microbiota intestinal mediante estudios realizados con animales libres de gérmenes (GF) (Tabla 2). Así, Bäckhed y cols. demostraron que los ratones GF que adquirieron la microbiota intestinal de animales criados de forma convencional incrementaron sus depósitos de grasa, demostrando la interacción de la microbiota intestinal con el balance energético de los mamíferos y la obesidad (114). En el año 2009, Turnbaugh y cols. mostraron que los animales GF que recibían microbiota intestinal de animales obesos mostraban mayor peso corporal y adiposidad que los animales colonizados con la de animales delgados (115). De hecho, la microbiota intestinal asociada a la obesidad se caracteriza por niveles aumentados del filo Firmicutes y, por otra parte, el análisis metagenómico confirmó que estas modificaciones del perfil de bacterias influían sobre el potencial metabólico de la microbiota intestinal. Aunque también hay datos contradictorios que parecen atribuibles a las diferentes cepas de ratones utilizados (116), el papel de la microbiota intestinal en la reducción de la adiposidad ha sido recientemente demostrado mediante experimentos en los se trasplantó a ratones GF una suspensión fecal de pacientes sometidos años antes a cirugía bariátrica, observándose una menor acumulación de grasa comparados con aquéllos a los que se les trasplantó desde pacientes obesos.

Tabla 2. Principales estudios realizados en modelos animales libres de gérmenes que avalan el papel causal de la microbiota intestinal en la obesidad y la transmisibilidad del fenotipo obeso.

Modelo animal	Procedimiento experimental	Conclusiones	Reference
GF, ratones CONV-R y ratones CONV-D - C57BL/6J	Ratones GF colonizados con contenido del ciego de animales criados de forma convencional.	Incremento del 60 % en tejido adiposo e insulinoresistencia tras el proceso de convencionalización. La microbiota promovió la absorción de monosacáridos y la supresión de Fiaf.	(114)
Ratones GF C57BL/6J, ratones obesos (ob/ob) y ratones delgados (+/+).	Ratones GF son colonizados con el contenido del ciego de ratones obesos y delgados.	El microbioma de los ratones obesos presenta una mayor capacidad para almacenar energía. Colonización de los animales GF con la microbiota de los donantes obesos induce a un incremento del tejido adiposo total, en comparación a los colonizados con la microbiota de los animales delgados.	(238)
Ratones GF y ratones CONV-R C57BL/6J	Animales alimentados con dieta HF durante 11 semanas	Ratones GF eran resistentes a la obesidad inducida por la dieta Ratones GF mostraron una menor ingesta y mayor excreción de lípidos en heces.	(239)
Ratones GF C57BL/6J y gemelos mono- y dicigóticos discordantes para la obesidad	Muestras de heces de los gemelos obesos y delgados trasplantados a animales GF y estos cohabitan	Transmisión de la composición corporal de los donantes a los animales GF. Ratones con la microbiota de los donantes delgados cohabitan con los que han recibido la microbiota de los obesos. Las especies bacterianas presentes en los delgados se transfieren a los obesos, pero no viceversa.	(240)
Ratones GF C57BL/6J	Animales GF son convencionalizados con microbiota fecal de animales resistentes (OR) y susceptibles (OP) a la obesidad	Ratones OP y OR difieren en la composición de la microbiota y en las características fenotípicas. Características fenotípicas de los OP y OR son transferidos a los animales GF. Ratones GF inoculados con microbiota de los OP muestran el fenotipo obeso y se asocia a diferencias metabólicas y alteraciones neuronales.	(241)
Ratones GF	Ratones GF fueron colonizados con contenido fecal de pacientes obesos y pacientes que sufrieron un RYGM y una VBG.	Animales GF que fueron colonizados con las heces de pacientes con RYGB y VBG acumularon menos tejido adiposo. Ratones colonizados con la microbiota de pacientes con RYGB presentaron un menor RQ (menor utilización de CHO y mayor uso de grasa).	(117)

GF, animales libres de gérmenes; CONV-R, animales criados convencionalmente; CONV-D, animales convencionalizados; Fiaf, factor adiposo inducida por el ayuno; HFD, dieta alta en grasa; Ob, gemelos obesos; Ln, gemelo delgado; OP, propenso a la obesidad; OR, resistente a la obesidad; DGYR, bypass gástrico; VBG, gastroplastia; OBS, obesos; RQ, cociente respiratorio; CHO, hidratos de carbono.

Una nueva evidencia del desequilibrio de la comunidad bacteriana intestinal en la obesidad se obtuvo de ratones obesos (*ob/ob*), deficientes en el gen que codifica la leptina, una hormona que promueve la saciedad, cuya la microbiota intestinal difería de la de animales normales o heterocigóticos para dicho gen (+/+ y *ob/+*), encontrándose sobre todo un aumento del grupo Firmicutes y una disminución similar del grupo Bacteroidetes (41). Éste ha sido aparentemente el primer estudio que ha mostrado que una sola mutación puede llegar a afectar la composición de la microbiota intestinal. Estos resultados además se confirmaron en otro modelo de obesidad genética que refleja mejor la obesidad inducida por la dieta típica de la sociedad actual, ratas Zucker (*fa/fa*) resistentes a la leptina (118). Por otro lado, los datos obtenidos de estudios realizados con modelos de obesidad inducida por la dieta,

han descrito la compleja interacción existente entre los hábitos dietéticos, la microbiota intestinal y el metabolismo energético, pudiendo predisponer al desarrollo de diferentes enfermedades metabólicas como la obesidad (119). En este sentido, varias investigaciones han evidenciado el impacto de la nutrición sobre la composición de la microbiota intestinal, independientemente de la presencia de obesidad, observando que una dieta con alto contenido en azúcar y grasa conducía a un aumento en el filo Firmicutes (especialmente la clase Mollicutes) y una disminución del grupo Bacteroidetes (120,121). Los datos obtenidos a partir de estudios en humanos obesos también han demostrado la presencia de una disbiosis en la microbiota intestinal, en comparación con la de los individuos delgados (115,122), aunque no todos los estudios han

obtenido resultados similares. Por ejemplo, algunos ensayos en humanos contradicen la afirmación de que la microbiota de los obesos se caracteriza por un alto ratio Firmicutes/Bacteroidetes, aunque las elevadas concentraciones fecales de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) en dichos sujetos concuerdan con los datos obtenidos en los ratones *ob/ob* (123). Por lo tanto, a pesar de que los resultados actuales no son capaces de establecer la composición específica de la microbiota intestinal en los sujetos obesos en comparación con la de los sujetos delgados, existe evidencia suficiente que avala la existencia de una comunidad bacteriana distinta entre las dichas personas. Queda por responder si esta disbiosis puede considerarse una causa directa de las enfermedades metabólicas o si estas alteraciones en la composición de la microbiota intestinal son una adaptación a los cambios producidos en ciertas condiciones ambientales tales como la dieta. En este contexto, se deben tener en cuenta dos aspectos. Por un lado, el hecho de que la transferencia de la microbiota de donantes delgados a individuos con síndrome metabólico mejora la sensibilidad a la insulina y los síntomas generales de esta enfermedad metabólica (124), y, por otro lado, el hecho de que las intervenciones dietéticas han demostrado producir, rápidamente y de una manera reversible, cambios en los grupos bacterianos predominantes (125). De todos modos, la caracterización de este estado de "disbiosis" en diferentes enfermedades es un paso esencial para ser capaces de diseñar estrategias que puedan restaurar la "eubiosis" y el estado homeostático del huésped (103). En este sentido, y a pesar de que la composición taxonómica microbiana entre individuos puede ser muy variable, el estudio más profundo a nivel de cepas ha demostrado que, al menos, la composición funcional de los genes de las bacterias es universal para todos los individuos por lo que se ha sugerido que existe un microbioma basal (115,126,127). La identificación de variaciones en la composición de los genes funcionales que puede estar limitada a determinadas especies o cepas bacterianas podría ayudar a detectar factores clínicamente relevantes que sirvieran como estrategias terapéuticas (128).

6. INTERACCIONES ENTRE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y EL HUÉSPED

Tradicionalmente las bacterias intestinales han sido consideradas organismos patógenos, es decir, capaces de causar enfermedades. Sin embargo, en los últimos años, un creciente número de estudios científicos han estudiado el papel de estas las bacterias en el intestino de los mamíferos (89), de tal forma que el concepto de la microbiota como una potencial amenaza ha cambiado por completo y, hoy en día, se ha demostrado que cumplen funciones específicas (estructurales, de protección, metabólicas e inmunitarias) importantes para la fisiología y la salud del huésped (129). La comunidad microbiana del tracto GI juega un papel fundamental en cuatro procesos metabólicos importantes para el huésped: la síntesis de vitaminas esenciales, fermentación de polisacáridos no digeribles, la producción de AGCC, y el control de la

homeostasis y el almacenamiento de energía.

6.1. Síntesis de vitaminas

Una contribución clara de la microbiota intestinal para el huésped es la síntesis de vitaminas, micronutrientes esenciales que normalmente actúan, entre otras funciones, como cofactores enzimáticos en diversos procesos bioquímicos (130). Los seres humanos no son capaces de producir algunas de las vitaminas que necesitan en cantidad suficiente, por lo que deben obtenerlas a través de los alimentos (131). Sin embargo, la microbiota intestinal puede proporcionar vitaminas hidrosolubles del grupo B (biotina, cobalamina, ácido fólico, ácido nicotínico, ácido pantoténico, piridoxina, riboflavina y tiamina), así como la vitamina K (132). En este sentido, la secuenciación del genoma microbiano está permitiendo obtener una mejor visión genética de las bacterias entéricas, lo que ayudará a comprender su contribución a la fisiología humana (133).

6.2. La fermentación de polisacáridos no digeribles

Otra importante función que requiere la acción de la microbiota intestinal es el procesamiento de ciertos componentes de los alimentos (134), ya que los mamíferos no disponen de todas las enzimas necesarias para degradar ciertos polisacáridos de origen vegetal. Las bacterias intestinales son capaces de degradar los enlaces glucosídicos de estos hidratos de carbono complejos, estimándose que entre 20 y 60 g evitan la hidrólisis enzimática y llegan al colon cada día, donde son fermentados (135,136). En general, los principales carbohidratos no digeribles incluyen:

- Almidón resistente (RS): definido como la "cantidad total de almidón, y los productos de degradación del almidón que resisten la digestión en el intestino delgado de las personas sanas" (137). La proporción no fermentable de almidón variará en función de la composición de la dieta, la ingesta, los métodos de cocción y las diferencias individuales. De hecho, la evidencia científica existente sugiere que los efectos beneficiosos derivados de la fermentación del RS sobre la salud están en parte mediados por la estimulación del crecimiento de la microbiota intestinal (138).

- Polisacáridos de la pared celular de la planta: principalmente celulosa, hemicelulosa y pectina, que se encuentran en cereales, verduras y frutas y representan una de las fracciones más importantes dentro de las fibras dietéticas (139). La ingesta diaria de los europeos es de entre 10 y 25 g y supone alrededor de 30 % de la ingesta total de fibra dietética (140). A pesar de que se conoce que la digestión microbiana de estos compuestos provoca efectos beneficiosos sobre la salud, hay pocos estudios que hayan analizado el catabolismo de estos compuestos. No obstante, ya se han identificado organismos microbianos que degradan la celulosa, como el género *Ruminococcus*, perteneciente al filo Firmicutes y que representa 5-15 % de la población bacteriana total del colon (141), o *Enterococcus sp.*, *Roseburia sp.* y *Bacteroides sp.* (139). Sorprendentemente, y a pesar de que las bacterias que degradan celulosa pueden estar presentes en todos los

individuos, su estructura y actividad parecen depender de la condición metanogénica de la persona (1396). Ciertos estudios corroboraron que *Rumonicoccus sp.* era la predominante en aquellas personas que excretaban mayor cantidad de metano, mientras que *Bacteroides sp.* era la más abundante en aquellos que no eran productores de metano.

• **Inulina, oligosacáridos y prebióticos:** actualmente se define como prebióticos a los componentes alimentarios o compuestos (oligosacáridos) que no son digeridos en la parte superior del tracto gastrointestinal y pasan al intestino grueso, donde estimulan el crecimiento y/o actividad de bacterias promotoras de la salud (142). Entre estos compuestos se incluyen xilo-oligosacáridos (XOS), galacto-oligosacáridos (GOS) y fructanos -que engloban la inulina y los fructo-oligosacáridos (FOS)- lactulosa, lactosacarosa, isomalto-oligosacáridos (IMOS), gluco-oligosacáridos, u oligosacáridos de soja (SO), así como nuevos compuestos que se encuentran en fase de estudio, como los pecto-oligosacáridos (POS), la polidextrosa (PDX), los exopolisacáridos bacterianos (EPS) o los polisacáridos de algas marinas. Diversos estudios sugieren que los prebióticos pueden inducir efectos fisiológicos beneficiosos debido a su capacidad para modular la microbiota intestinal. En este sentido, se han obtenido resultados positivos no sólo a nivel sistémico sino también a nivel local, en el colon, y se ha propuesto que pueden contribuir a reducir el riesgo de desarrollar enfermedades intestinales y/o crónicas como la obesidad y la diabetes (143).

6.3. Producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC)

Los principales productos finales de la fermentación de hidratos de carbono son los AGCC y ciertos gases, entre los que se encuentran CO₂, H₂ y CH₄ (144). En este proceso se forman otras sustancias como el amoníaco, aminas, fenoles, tioles e indoles, que podrían ejercer efectos fisiológicos específicos y, además, se obtienen aminoácidos específicos (glicina, treonina, glutamato, lisina, ornitina y aspartato) a partir del metabolismo anaeróbico de péptidos y proteínas, que pueden ser una fuente adicional de AGCC (145). Los AGCC son cadenas lineales o ramificadas de 1 a 6 átomos de carbono (135,146). Estos compuestos reducen el pH intestinal y presentan propiedades antimicrobianas frente a grupos bacterianos específicos dañinos (p.ej. *Escherichia coli*), aunque también podrían afectar al crecimiento de ciertas bacterias comensales, sensibles a variaciones del pH, como *Bacteroides spp* (147). La utilización de la fibra dietética produce 400-600 mmol AGCC/día (148), 95 % de los cuales se absorben rápidamente en el colon y contribuyen a aproximadamente 5-10 % de los requerimientos de energía en los humanos (149). Los AGCC más comunes son los ácidos fórmico, propiónico, butírico, isobutírico, valérico, isovalérico y caproico (148).

6.3.1. El control de la homeostasis energética a través de los AGCC

El butirato es particularmente relevante en relación al

metabolismo energético ya que es el principal combustible para las células del epitelio del colon. Sin embargo, la importancia del butirato no se debe sólo a su papel energético, dado que también participa en la prevención de la carcinogénesis colónica, ejerce efectos protectores contra la inflamación y el estrés oxidativo, y contribuye a mantener la barrera intestinal regulando la permeabilidad intestinal y la protección de la mucosa (150). Por el contrario, el propionato es absorbido por el hígado y utilizado para la gluconeogénesis, mientras que el acetato entra en la circulación periférica para llegar a los tejidos periféricos, donde se utilizará como sustrato para la lipogénesis (151). El uso del propionato como precursor gluconeogénico inhibe la utilización del acetato para la posterior formación de lípidos y la síntesis de colesterol, reduciendo la lipogénesis hepática y las concentraciones de colesterol y triglicéridos en suero tras el consumo de hidratos de carbono fermentables (152).

Los AGCC actúan como fuente de energía para diferentes órganos tales como la mucosa del colon, el hígado y, en parte, para el músculo esquelético y el tejido adiposo (153). Un aumento de los niveles de estos ácidos grasos induce lipogénesis en el hígado e incrementa la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que son responsables del transporte de triglicéridos desde el hígado a otros tejidos (114,154). De hecho, en se ha demostrado en ratones GF que, 14 días después de recibir la microbiota de los ratones convencionales, los metabolitos producidos por la microbiota podían regular la expresión génica en el huésped mediante la activación de dos factores de transcripción, el elemento de respuesta a esteroides de la proteína de unión-1c (SREBP-1c) y la proteína de unión al elemento de respuesta a hidratos de carbono (ChREBP) (114). Además, existe un enriquecimiento de la capacidad funcional de los genes asociados a la fermentación de polisacáridos de la dieta en ratones *ob/ob*, que presentan una mayor cantidad de AGCC en el ciego, pero menor contenido de energía en sus heces que los ratones delgados (238). Los estudios en obesos también han demostrado, aunque indirectamente, que estas personas presentan niveles más altos de etanol en aliento, así como cantidades más altas de AGCC fecales, indicando que la fermentación puede estar alterada en estos individuos, posiblemente como consecuencia de una mayor obtención de energía a partir de la microbiota intestinal (123,155). Sin embargo, los trasplantes fecales de microbiota de gemelos discordantes para la obesidad realizados a ratones libres de gérmenes demostraron que los delgados presentaban mayores niveles de propionato y butirato fecales, sugiriendo que la mayor ganancia de peso en los animales obesos no era consecuencia del incremento de la captación de energía mediado por la microbiota, sino que, por el contrario, que los AGCC impedían la acumulación de grasa (156). Además, existen evidencias que sugieren que los AGCC incrementan el gasto energético aumentando el consumo de oxígeno, mejorando tanto la termogénesis adaptativa como la oxidación de grasas, y mejorando la función mitocondrial en los

roedores (152).

Los AGCC podrían, por otro lado, actuar como moléculas de señalización y regular la homeostasis energética (157). Este efecto ha sido relacionado con la activación de receptores acoplados a la proteína G (GPCRs), que se expresan no sólo en el epitelio intestinal, sino también en el tejido adiposo, las células inmunes, el músculo esquelético y en el sistema nervioso periférico. Así, PR41 (también conocido como receptor de ácido graso libre o FFR3) y GPR43 (también conocido como FFAR2) se activan a concentraciones fisiológicas de AGCC, aunque con diferente afinidad por los diversos ácidos grasos (FFAR2 para acetato y FFAR3 para propionato y butirato, respectivamente) (158).

6.3.2. La regulación de las hormonas intestinales a través de los AGCC

Diversos estudios sugieren que los AGCC producidos tras el consumo de fibra fermentable podrían actuar regulando la ingesta de energía, ya que niveles elevados de AGCC se han asociado con una mayor sensación de saciedad y reducción de la ingesta de alimentos, en parte a través de la secreción de hormonas intestinales mediante la activación de FFAR2 (113,158). Los receptores FFAR2 y FFAR3 se expresan en las células enteroendocrinas (L), que secretan GLP-1 y PYY, que son importantes hormonas intestinales que reducen el apetito y la ingesta (159,160).

6.3.3. La regulación de la inflamación y la inmunidad mediante los AGCC

Los AGCC parecen inhibir el proceso inflamatorio actuando sobre los leucocitos, las células endoteliales y algunas funciones de las células intestinales (161). Los datos disponibles muestran que la administración de butirato a ratas alimentadas con dietas altas en grasa conduce a reducciones significativas en la expresión hepática del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), la interleucina-1 β (IL-1 β) y la interleucina 6 (IL-6), mejorando la esteatosis y la inflamación (162). En monocitos humanos estimulados con *Staphylococcus aureus*, la presencia de butirato inhibió fuertemente la producción de interleucina-12 (IL-12) y mejoró la secreción de interleucina-10 (IL-10) (163). Por otra parte, el propionato y el butirato pueden reducir la capacidad reguladora de las citoquinas pro-inflamatorias en el tejido adiposo (164). Los mecanismos moleculares de sus efectos anti-inflamatorios se han relacionado con la activación de FFAR2 y FFAR3, aunque también se ha descrito la inhibición del butirato sobre la enzima desacetilasa de las histonas (HDAC) que, junto con las acetiltransferasas de histonas (HAT), modula el grado de acetilación de las proteínas y la expresión génica (161). El conocimiento de estos procesos es crucial al interpretar la capacidad del butirato para regular la expresión de genes implicados en la homeostasis del tejido del colon (165). De hecho, este mecanismo parece implicado en la inhibición por parte del butirato de NF- κ B, un regulador de genes relacionados con la inmunidad (IL-1, TNF- α , IL-2, IL-8, IL-12), la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), COX-2, la molécula de

adhesión intercelular-1 (ICAM-1), la molécula de adhesión vascular-1 (VCAM-1) y el receptor- α de linfocitos T (TCR- α), por lo que, esta inhibición podría ser la base de sus efectos anti-inflamatorios (150). Asimismo, el mecanismo dependiente de HDAC es el responsable de la formación de las células T periféricas que favorecen la tolerancia inmunológica (166).

6.4. Control del equilibrio energético y almacenamiento a través de la microbiota intestinal

La microbiota intestinal participa en el control de los componentes de la ecuación de energía (ingesta y gasto), ya que, por un lado, la microbiota intestinal podría influir en el almacenamiento de energía mediante su capacidad para extraerla de los alimentos y, por otro, afectar a la expresión de genes del huésped implicados en la regulación de su uso y almacenamiento (167).

En este sentido, la microbiota intestinal puede reducir la expresión intestinal del factor adiposo inducido por el ayuno (FIAF) o de la proteína 4 de tipo angiopoyetina (ANGPTL-4). El primer factor es un inhibidor de la enzima lipoproteína lipasa (LPL), responsable de la hidrólisis de los triglicéridos a ácidos grasos libres (168). En estudios realizados con ratones GF, se produjo un aumento de 122 % en la actividad LPL tras un trasplante de microbiota y consecuentemente, la adiposidad corporal aumentó en estos animales, lo que se asoció a una expresión reducida de ANGPTL-4 en el íleon. Los datos obtenidos en ratones GF así como en ratones GF deficientes en FIAF mostraron que la resistencia a la obesidad inducida por la dieta en los ratones GF podría estar asociada al hecho de que estos animales presentan una actividad LPL inferior o, al menos en parte, al hecho de que los ratones GF presentan una mayor actividad AMPK y una mayor oxidación de ácidos grasos en los tejidos periféricos. Estos resultados sugieren que la microbiota intestinal puede actuar a través de una vía metabólica, implicando la fosforilación de AMPK. Por el contrario, estas investigaciones mostraron que los ratones GF deficientes en FIAF perdían dicha resistencia a la obesidad inducida por una dieta rica en sacarosa y con alto contenido en grasa (HFS), reduciendo la expresión de PGC-1 α , así como de algunas enzimas que participan en la oxidación de grasa, sin presentar diferencias en los niveles de AMPK fosforilado (167).

6.5. Funciones estructurales y de protección de la microbiota intestinal

Una función importante de la microbiota intestinal es promover la integridad de la barrera epitelial (169). La mucosa intestinal se organiza como un sistema multicapa en el que existen dos partes diferenciadas: una barrera física externa, que limita la adhesión bacteriana y regula la difusión paracelular de las bacterias a los tejidos subyacentes, y una barrera inmunológica funcional interna, que tiene la capacidad de distinguir las bacterias comensales de las patógenas (170). Los alimentos permiten la entrada por vía oral de microorganismos exógenos al tracto GI por lo que nutrientes y

microorganismos están en estrecho contacto con la mucosa intestinal (169). La superficie luminal del tracto GI desde el estómago hasta el recto está cubierta por una monocapa de células epiteliales que, inicialmente se consideró sólo como una barrera física. Sin embargo, la mucosa intestinal subyacente contiene diferentes tipos de células, que pertenecen tanto al sistema inmunitario innato como al adaptativo, incluyendo macrófagos, células dendríticas, células T y células B. De hecho, se ha descrito que las células epiteliales intestinales pueden modificar su fenotipo, producir mediadores proinflamatorios (171), expresar receptores para una amplia gama de citoquinas y quimioquinas y producir péptidos antimicrobianos en función de la dieta y la microbiota intestinal (172).

Las bacterias comensales están implicadas en el control de la ratio de remplazo de los enterocitos, importante para la regulación de la permeabilidad intestinal y una característica que ha sido asociada con un gran número de enfermedades humanas, tales como la EII, la enfermedad celíaca y el IBS (173). Asimismo, se ha demostrado la capacidad de la microbiota para modular la permeabilidad intestinal tanto *in vitro* como en modelos *in vivo*.

A partir de estudios realizados en animales libres de gérmenes, gnotobióticos (animales con una microbiota conocida obtenidos a partir de animales GF) y animales convencionales, se ha atribuido un importante papel a las bacterias comensales, como por ejemplo su capacidad para modular la proliferación, la apoptosis y la diferenciación celular (174,175), así como su participación en la restauración de lesiones del tracto GI, donde la señalización redox podría ser un mecanismo clave en los procesos de homeostasis y la restitución intestinal. No obstante, se han publicado resultados contradictorios que propondrían que las bacterias comensales pueden, en algunos casos, inducir inflamación intestinal crónica (176).

6.6. Funciones inmunitarias y anti-inflamatorias de la microbiota intestinal

La microbiota intestinal juega un papel central en el desarrollo y funcionalidad del sistema inmunitario y la tolerancia inmunológica (177), donde una parte sustancial de la capacidad defensiva del sistema inmunitario se presenta en la mucosa intestinal. De hecho, se considera que ésta comprende casi 70 % de las células inmunitarias, expuestas continuamente a la microbiota comensal y a patobiontes (178). Por lo tanto, la microbiota intestinal representa la mayoría de los antígenos, que son presentados a las células inmunitarias del huésped. Los estudios realizados en ratones GF revelaron la importancia de la microbiota en el correcto desarrollo del sistema inmunitario, ya que, mientras que estos animales mostraban un sistema inmunitario deficiente, la reconstitución de la microbiota intestinal reparó los defectos inmunes en la mucosa intestinal (179). En este sentido, el sistema inmunitario de la mucosa intestinal desempeña dos funciones principales: el control del nivel de tolerancia, con el fin de evitar una respuesta inmunitaria sistémica excesiva y perjudicial, y el control del excesivo crecimiento de bacterias, así como su translocación a

lugares sistémicos (89). La microbiota comensal tiene la capacidad de estimular el sistema inmunitario innato, encargado de detectar la presencia de una infección, proporcionar la primera línea de defensa y de regular el sistema inmunitario adaptativo, cuya respuesta normalmente se retrasa entre 4 y 7 días (180).

7. MODULACIÓN DE LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

Hace ya un siglo que se propuso la idea de modificar la composición de la microbiota intestinal con el fin de mejorar la salud (181). Actualmente, se reconoce que la disbiosis es un importante mecanismo de etiopatogenia, por lo que es necesario encontrar herramientas terapéuticas que restauren la composición microbiana intestinal y su actividad metabólica, como intervenciones dietéticas, el uso de prebióticos, probióticos, simbióticos y compuestos bioactivos o el trasplante de la microbiota fecal (182).

7.1. Intervenciones nutricionales

La microbiota intestinal es metabólicamente adaptable y la dieta es un importante factor que influye en su composición (183). Los resultados obtenidos en el estudio de gemelos idénticos, que mostraron variaciones significativas en la ecología microbiana intestinal debidas a la nutrición, ha hecho que se considere que la influencia de la alimentación sobre la microbiota intestinal puede ser un incluso más importante que los genéticos (115). De hecho, los alimentos pueden afectar a la salud no sólo directamente, sino también indirectamente, a través de la activación receptores nucleares o de la superficie celular en tejidos diana (184). Como consecuencia, las recomendaciones dietéticas representan una opción atractiva en los casos en los que se establece un vínculo entre la microbiota intestinal y el riesgo a desarrollar una enfermedad, o incluso como posible tratamiento cuando el diagnóstico ha sido confirmado (185).

La dieta influye notablemente en la composición de la microbiota intestinal a nivel de filo, pero particularmente en los niveles taxonómicos más bajos (186) y estudios recientes han demostrado claras diferencias en los perfiles microbianos del intestino entre poblaciones con diferentes patrones dietéticos. Por ejemplo, niños de Burkina Faso, que se caracterizan por el consumo de dietas de origen vegetal muy ricas en fibra, muestran niveles fecales de *Prevotella* y *Xylanobacter* significativamente más altos, mayores cantidades de AGCC y menores niveles de enterobacterias que niños italianos (187). Por otra parte, las dietas ricas en proteínas animales y grasas, propios de un patrón de dieta occidental, favorecen un perfil de microbiota en el que predominan el grupo *Bacteroides* (188). De hecho, y como consecuencia de los diferentes patrones dietéticos, la microbiota intestinal de los africanos se ha vinculado al grupo *Prevotella* (189) mientras que la de individuos afroamericanos, genéticamente similares, era más cercana al enterotipo *Bacteroides*, presentando niveles más altos de ácidos biliares secundarios, con propiedades cancerígenas (190). Por otro lado, la microbiota de las tribus de cazadores-recolectores de Tanzania, con un estilo

de vida cercanos a los de nuestros antepasados, es drásticamente diferente, detectándose una mayor diversidad microbiana, con gran presencia de taxones aún no identificados (191). Además de la clara influencia de los patrones dietéticos a largo plazo, los cambios alimentarios a corto plazo, basados en dietas que sólo contienen productos de origen animal o vegetal, parecen ejercer una intensa modulación de la composición y actividad de la microbiota, siendo estas modificaciones más importantes que las posibles diferencias interpersonales (192).

Por otra parte, además de las alteraciones dependientes de la nutrición sobre los perfiles microbianos, existen diferencias en la riqueza de especies bacterianas entre los sujetos con sobrepeso u obesos con patrones de dieta dispares (193). Así, un estudio detectó una asociación entre la reducción de la riqueza microbiana (40 %) y los marcadores inflamatorios y, de hecho, una baja diversidad de la microbiota se ha relacionado con situaciones de hipercolesterolemia, inflamación de bajo grado y resistencia a la insulina, que podría mejorarse a través de intervenciones dietéticas. La respuesta a la intervención dietética en términos de pérdida de peso y mejora de los marcadores metabólicos e inflamatorios es mejor en aquellos individuos -obesos o con sobrepeso-, que presentan mayor diversidad microbiana, por lo que esta característica podría ser un posible factor predictivo de la eficacia de la intervención (194). Del mismo modo, la diversidad microbiana se ha asociado de forma inversa con la capacidad de respuesta a la dieta, concluyendo que los individuos se pueden categorizar en buenos o malos respondedores en función de su población microbiana basal (195). El potencial de la microbiota intestinal para establecer recomendaciones nutricionales de forma personalizada ha sido confirmado en un estudio llevado a cabo en tres cohortes diferentes de individuos obesos (Bélgica, Finlandia y Gran Bretaña), donde la predicción de la respuesta de los individuos a las intervenciones dietéticas se basó en la composición de la microbiota basal (196). En este estudio, el valor de la microbiota intestinal como biomarcador predictivo de la respuesta metabólica del huésped a una intervención dietética, se demostró en tres tipos de intervenciones dietéticas: inclusión de un prebiótico, modificación del tipo de cereal en la dieta, y alteración de la distribución de macronutrientes en la dieta. Los resultados mostraron variaciones en el perfil de la microbiota intestinal de manera que algunas especies dentro del grupo *Clostridium* fueron indicadores de la adaptabilidad de la microbiota intestinal a las intervenciones dietéticas y podrían ser considerados como predictores del metabolismo lipídico del huésped. A pesar de los datos obtenidos en estos estudios pioneros, todavía existe una falta de conocimiento con respecto a la composición ideal de la dieta y el tipo de macronutrientes que favorecerían un perfil de microbiota "saludable" y evitando la disbiosis, aunque los descubrimientos en este campo probablemente permitirán sustituir el concepto de "somos lo que comemos" al de "somos lo que es nuestro

microbioma intestinal" (197). Por tanto, los avances en el conocimiento de la microbiota intestinal del individuo pueden ser claves en el futuro para establecer una terapia nutricional personalizada para la obesidad y las comorbilidades metabólicas asociadas.

7.2. Efecto de la ingesta de carbohidratos no digeribles, proteínas y grasas

Las bacterias intestinales generalmente compiten por la mayoría de los carbohidratos no digeribles que llegan al intestino grueso, que son considerados como los principales reguladores de la composición de la microbiota intestinal (198) y, de hecho, el estudio del genoma de las bacterias comensales ha demostrado que son dependientes de estos componentes de la dieta para su crecimiento (199). Por ejemplo, las especies *Bacteroides thetaiotaomicron* y *Bifidobacterium longum* dedican al menos 8 % de su genoma al metabolismo de los hidratos de carbono, lo que indica que el contenido en hidratos de carbono no digeribles de la dieta afecta a ciertos grupos bacterianos. De hecho, y a pesar de que no se conoce totalmente el papel de la celulosa y la lignina, se ha observado que el arabinosilano estimula el crecimiento de *Bacteroides sp.* y *Roseburia sp.*, el almidón resistente el de bifidobacterias, *Bacteroides sp.*, *Ruminococcus bromii*, *Eubacterium rectale* y *Roseburia sp.*, los β -glucanos el de bifidobacterias y los fructanos el de *Bacteroides sp.*, lactobacilos y otras especies productoras de butirato (200). Asimismo, se ha investigado extensamente sobre la relación de la microbiota intestinal con los efectos beneficiosos de la fibra y de los azúcares de bajo índice glucémico, tales como sus propiedades anti-obesidad (201).

Por otro lado, las dietas ricas en proteínas generan una gran cantidad de compuestos, como los derivados de aminoácidos, ácidos grasos de cadena ramificada, ácido fenilacético, fenoles, indoles, p-cresol y compuestos N-nitrosos, algunos de los cuáles son nocivos para el huésped puesto que pueden promover efectos carcinogénicos (199). Además, se ha demostrado que el perfil de bacterias intestinales tras consumir una dieta rica en carne de vacuno es muy diferente al perfil de microbiota obtenida tras el consumo de dietas sin productos cárnicos, dando lugar a altos niveles de sulfuro debido a la inducción de un grupo específico de bacterias conocidas como las bacterias reductoras de sulfato, lo que puede acarrear efectos dañinos en el epitelio del colon (200). Un estudio de intervención llevado a cabo en varones obesos mostró que, tras el consumo de una dieta baja en proteínas y alta en hidratos de carbono, se producía una reducción en los grupos *Roseburia/Eubacterium*, lo que se relacionó con una disminución en la producción de butirato. Además, ciertas dietas de adelgazamiento con alto contenido proteico disminuyen la formación de metabolitos protectores frente al cáncer, mientras que inducen el aumento de metabolitos dañinos para el epitelio del colon (202).

Hasta el momento se han realizado pocos estudios de intervención para investigar el resultado del consumo de

grasas sobre la microbiota intestinal. Sin embargo, una investigación reveló una inhibición sobre el crecimiento del grupo *Bifidobacterium* en obesos que consumían una dieta rica en grasas y con bajo contenido en hidratos de carbono (203). En relación al tipo de grasas, se han observado diferentes efectos para dietas ricas en ácidos grasos saturados, monoinsaturados o poliinsaturados, pero coinciden en influir sobre la riqueza bacteriana, bifidobacterias y lactobacilos (200). En todo caso, el consumo de dietas ricas en grasa conduce a un aumento en los ácidos biliares y lípidos que alcanzan el colon y, por lo tanto, están sujetos al metabolismo de la microbiota intestinal para producir otros compuestos como los ácidos biliares secundarios absorbibles (204). Como consecuencia de ello, el consumo de dietas que estén equilibradas en su contenido en grasa será crítico para la microbiota intestinal y, por lo tanto, para la salud del individuo (200).

7.3. Efecto de la ingesta de polifenoles

La microbiota intestinal está influenciada por la ingesta de fitoquímicos y metabolitos derivados de los mismos. Numerosas investigaciones han analizado las actividades antimicrobianas o bacteriostáticas de los polifenoles o sustancias fenólicas, así como la de sus metabolitos, frente a bacterias patógenas como *Salmonella sp.*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* (200). Por otra parte, ciertos polifenoles podrían presentar efecto prebiótico, como ha sido demostrado en estudios de intervención nutricional, donde se ha evaluado la capacidad de los polifenoles del vino tinto para promover el crecimiento de miembros de los géneros *Enterococcus*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Egerthella* y la familia *Lachnospiraceae*, mientras que una bebida de cacao con alto contenido en flavanoles incrementó el número de bifidobacterias y lactobacilos y redujo el contenido en *Clostridium* (200). Asimismo, la ingesta de elagitaninos, comúnmente presentes en fresas, frambuesas y moras, se ha asociado con cambios en las familias *Lachnospiraceae* y *Ruminococcaceae*.

Por otro lado, el consumo por parte de adultos sanos de extracto de semillas de uva rico en proantocianidinas, dio lugar a un aumento significativo en las bifidobacterias, grupo que también se incrementó como consecuencia del consumo de bebidas preparadas con arándano silvestre. Se han propuesto diversos mecanismos para este efecto modulador de los polifenoles sobre la microbiota intestinal y se considera que el crecimiento bacteriano y su metabolismo se ven afectados por la estructura química de los polifenoles, la dosis administrada y la proporción inicial de las especies y cepas microbianas (205).

7.4. El uso de prebióticos, probióticos y simbióticos

El concepto de prebiótico, definido en la década de 1990, fue pionero al considerar a la microbiota intestinal como un factor que influye sobre la nutrición humana (206) y todavía se encuentra en evolución. Una definición de estos compuestos, propuesta por Gibson y cols. (207) es "ingredientes selectivamente fermentados y dan lugar a

cambios específicos en la composición y/o actividad de la microbiota gastrointestinal, lo que confiere beneficio(s) sobre la salud del huésped", aunque posteriormente se ha propuesto una revisión que los definiría como "compuestos no digeribles que, a través de su metabolización por los microorganismos del intestino, modulan la composición y/o la actividad de la microbiota intestinal, lo que confiere un efecto fisiológico beneficioso al huésped" (142).

Por otro lado, los probióticos se han definido como "microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped" (208). La mayoría de probióticos pertenecen a dos géneros principales de bacterias Gram-positivas, *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* (97), aunque también es conocido el efecto probiótico de especies de otros géneros (*Lactococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*) e incluso de cepas no patógenas de *Escherichia coli* (*E. coli* Nissle 1917) y levaduras (*Saccharomyces boulardii*), entre otras (209), existiendo creciente evidencia científica sobre los efectos beneficiosos sobre la salud que ejercen los probióticos (210). En este sentido, los mecanismos de acción de los probióticos se han clasificado en tres niveles principales: i) efecto en el tracto GI, modificando la composición de la microbiota intestinal, manteniendo su estabilidad, influyendo en su actividad enzimática o impidiendo el crecimiento de patógenos; ii) capacidad para interactuar con el epitelio intestinal y la mucosa, aumentando la producción mucosa, la reparación y el mantenimiento de uniones celulares a fin de reducir la permeabilidad del intestinal; iii) efecto anti-inflamatorio y acción inmunorreguladora (93,211). Cada probiótico puede ejercer diferentes beneficios sobre la salud y, por lo tanto, los efectos fisiológicos atribuidos a un probiótico particular no pueden extrapolarse a otra cepa (212). Además, no todas las especies bacterianas intestinales afectadas por los probióticos son funcionalmente importantes para dar lugar a efectos metabólicos positivos (210). Aunque los estudios de la eficacia de la administración de los probióticos en diferentes estadios de la enfermedad han demostrado resultados clínicos favorables en IBD, IBS, estreñimiento, diarrea, cáncer de colon, ECV, enfermedad alérgica, obesidad y síndrome metabólico, todavía no se pueden sacar conclusiones sobre los cambios generales en la composición de la microbiota derivados de la ingesta de probióticos (93).

Por último, los simbióticos son productos que combinan probióticos con prebióticos con el fin de favorecer la supervivencia y la actividad de los primeros *in vivo* y de promover el crecimiento de determinadas bacterias anaerobias (209). Los efectos sinérgicos entre ambos ingredientes parecen promover beneficios para la salud y, por ejemplo, la ingesta de un simbiótico (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* y fructo-oligosacáridos) en personas mayores incrementó los niveles de colesterol HDL y disminuyó la glucemia (213). También se han visto efectos positivos en el tratamiento de la encefalopatía hepática de la administración de una combinación de *Bifidobacterium* y FOS (214).

8. TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD: PAPEL DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

La obesidad requiere una intervención a largo plazo, principalmente no farmacológica, (215) que consiste en realizar modificaciones del estilo de vida, como nutrición controlada, incremento de la actividad física y terapia conductual (216). Sin embargo, a pesar de que estos cambios en el estilo de vida son los primeros pasos, los pacientes que no alcanzan los objetivos del tratamiento relacionados con el peso pueden ser seleccionados para farmacoterapia (217). Los individuos con un IMC ≥ 30 Kg/m² o ≥ 27 Kg/m² que presentan factores de riesgo o enfermedades que se consideran lo suficientemente graves como para un tratamiento farmacológico (como hipertensión, dislipemia, enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2, hígado graso o apnea obstructiva del sueño) podrían utilizar este tipo de terapias complementarias. De manera adicional, la cirugía bariátrica también se considera una alternativa en pacientes con obesidad y BMI ≥ 40 Kg/m² o aquellos con BM ≥ 35 Kg/m² y comorbilidades que están dispuestos a perder peso, pero no han respondido al tratamiento conductual con o sin tratamiento farmacológico (218).

Aunque se han desarrollado diversos fármacos contra la obesidad que actúan mediante diferentes mecanismos como, por ejemplo, la supresión del apetito, el aumento del gasto energético o la disminución de la absorción de nutrientes en el tracto GI (219,220), la terapia farmacológica se ha caracterizado por su limitada tasa de éxito y reiterados efectos secundarios (221).

En este contexto, el uso de productos naturales como un tratamiento eficaz y seguro para luchar contra la obesidad y los trastornos relacionados a ella, puede ser una terapia alternativa que está siendo ampliamente estudiada. Así, se ha utilizado una amplia gama de productos de origen vegetal para inducir una pérdida de peso y proteger frente a la obesidad (222,223). También, algunos compuestos naturales puros (fitoquímicos) están atrayendo atención gracias a su capacidad de modular la respuesta inflamatoria en distintas enfermedades crónicas (224). Dentro de la amplia gama de fitoquímicos naturales destacan los polifenoles, metabolitos secundarios de las plantas que, en función de su estructura química, se clasifican en diversos grupos (225) y entre los que se pueden destacar la quercetina y el resveratrol, propuestos como compuestos anti-obesidad debido a sus acciones sobre el metabolismo lipídico, sus propiedades antioxidantes y su influencia sobre la microbiota intestinal (226,227). En este sentido, la influencia de los polifenoles sobre la microbiota intestinal puede tener implicaciones no sólo a nivel local, sino también a nivel sistémico.

Los polifenoles, la fibra dietética y, en particular, los polisacáridos complejos afectan a la fermentación colónica a través de la producción de AGCC, cambios en el pH, inhibición de *Bacteroides sp.* y aumento de la presencia de bacterias Gram-positivas productoras de butirato. Este escenario puede contribuir al diseño de nuevas estrategias terapéuticas para manipular la microbiota intestinal con

objeto de tratar la obesidad y las enfermedades cardiovasculares (228).

8.1. El trasplante fecal y la metagenómica como aproximaciones para tratar la obesidad

Los trasplantes fecales de microbiota (FMT), también conocidos como bacterioterapia fecal, constituyen una nueva estrategia para restaurar la diversidad microbiana intestinal mediante la transferencia de la microbiota intestinal de donantes sanos a pacientes (229). Esta técnica ha sido ya aplicada para el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile*, con tasas de curación superiores a 90 % (230), y algunos autores consideran este tratamiento como un tipo especial de trasplante de órganos no susceptible a rechazo por lo que no requiere de terapia inmunosupresora (231). Considerando que las enfermedades metabólicas, como la obesidad, pueden deberse en parte a perturbaciones asociadas a la microbiota, se ha intensificado el interés por investigar el impacto de este tipo de terapia en varios trastornos extra-intestinales (232). Como resultado, se ha demostrado que la transferencia de la microbiota intestinal de donantes delgados a sujetos con síndrome metabólico puede mejorar la sensibilidad a la insulina (124). Sin embargo, y a pesar de que esta cuestión ha despertado un gran interés científico, requiere ser investigada más profundamente para evaluar, entre otras cosas, los posibles riesgos para el receptor, incluyendo los inmunitarios a largo plazo (233).

Por otra parte, la metagenómica se refiere al estudio del conjunto de genomas de un determinado entorno o ambiente (234). El desarrollo de técnicas independientes del cultivo ha ampliado el conocimiento existente sobre la diversidad de las comunidades microbianas en el tracto GI y, en la actualidad, existen dos métodos principales que permiten la caracterización del microbioma sin necesidad de cultivos bacterianos (235). El primero es la secuenciación de regiones hipervariables del ARN ribosomal (rRNA), generalmente de los genes 16S (para bacterias y arqueas) y 18S (para eucariotas) como marcadores filogenéticos estables. El segundo es la secuenciación metagenómica completa (236), que está permitiendo no sólo caracterizar las diversas comunidades microbianas presentes en los diferentes compartimentos del cuerpo, sino también el conocimiento del repertorio genético funcional completo de la microbiota o el microbioma (237).

9. RESUMEN Y CONCLUSIONES

La influencia de la microbiota intestinal en el desarrollo de enfermedades tales como la obesidad está siendo ampliamente estudiada y, a pesar de que los mecanismos específicos que contribuyen a este proceso son aún desconocidos, las alteraciones producidas en el perfil bacteriano intestinal a través de la dieta pueden representar un factor etiológico relevante. De hecho, las personas con exceso de peso presentan diferencias en la microbiota, particularmente en Bacteroidetes y Firmicutes, en relación a personas delgadas. En consecuencia, la manipulación dietética de la microbiota a través de

estrategias que favorezcan el crecimiento de las bacterias “beneficiosas” frente a las descritas como “patógenas” o “patobiontes” se considera una alternativa potencial a la hora de tratar o prevenir el desarrollo de diversas patologías como la obesidad.

El consumo de una dieta alta en grasa y azúcar influye notablemente en la composición de la microbiota intestinal, produciendo modificaciones en el equilibrio bacteriano del intestino e induciendo un perfil bacteriano asociado a la obesidad. La suplementación con polifenoles puede llegar a contrarrestar algunos cambios en dicha microbiota asociados a la obesidad inducida por la dieta.

Las interacciones entre las bacterias intestinales, la dieta, la ingesta de compuestos bioactivos (ej. polifenoles), el metabolismo del huésped y la obesidad están siendo desentrañadas gracias al rápido desarrollo de tecnologías “ómicas”. Así, el análisis de las heces a través de técnicas de metabolómica no dirigida podría detectar y cuantificar el impacto biológico de la dieta sobre el metabolismo y permitir discriminar a los individuos desde un punto de vista nutricional dando lugar potenciales aplicaciones terapéuticas.

10. CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

11. AGRADECIMIENTOS

Los autores desean mostrar su agradecimiento a la Universidad de Navarra (Centro de Investigación en Nutrición), a la red CIBER y al MINECO (proyecto NUTRIGENIO).

12. REFERENCIAS

1. Kleisiaris CF, Sfakianakis C, Papatheanasiou IV. Health care practices in ancient Greece: The Hippocratic ideal. *J Med Ethics Hist Med* 2014; 7: 6.
2. Mitroi N, Mota M. Nutrigenomics/Nutrigenetics. *Rom J Intern Med* 2008; 46: 295-304.
3. Pang G, Xie J, Chen Q, Hu Z. How functional foods play critical roles in human health. *Food Science and Human Wellness* 2012; 1: 26-60.
4. Morgan PJ. Back to the future: the changing frontiers of nutrition research and its relationship to policy. *Proc Nutr Soc* 2012; 71: 190-7.
5. Gotsis E, Anagnostis P, Mariolis A, Vlachou A. *et al.* Health benefits of the Mediterranean Diet: an update of research over the last 5 years. *Angiology* 2015; 66: 304-18.
6. Gargallo Fernandez M, Quiles Izquierdo J, Basulto Marset J, Breton Lesmes I. *et al.* Evidence-based nutritional recommendations for the prevention and treatment of overweight and obesity in adults (FESNAD-SEEDO consensus document). The role of diet in obesity prevention (II/III). *Nutr Hosp* 2012; 27: 800-32.
7. Barja-Fernandez S, Leis R, Casanueva FF, Seoane LM. Drug development strategies for the treatment of obesity: how to ensure efficacy, safety, and sustainable weight loss. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 2391-400.
8. Wells JC. The evolution of human adiposity and obesity: where did it all go wrong? *Dis Model Mech* 2012; 5: 595-607.
9. van der Klaauw AA, Farooqi IS. The hunger genes: pathways to obesity. *Cell* 2015; 161: 119-32.
10. Haslam D. Obesity: a medical history. *Obes Rev* 8 Suppl 2007; 1: 31-6.
11. Eknayan G. A history of obesity, or how what was good became ugly and then bad. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006; 13: 421-7.
12. WHO. Obesity and overweight. Fact sheet N° 311. 2015. Disponible en: (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>).
13. WHO. Physical status: the use of and interpretation of anthropometry, report of a WHO expert committee, Geneva. World Health Organization technical report series 1995; 854: 1-452.
14. Ng M., Fleming T., Robinson M, Thomson B *et al.* Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384: 766-81.
15. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K. *et al.* The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 2011; 378: 804-14.
16. WHO. Development of a WHO global action plan for the prevention and control of NCDs 2013-2020. 2013. Disponible en: (http://www.who.int/nmh/events/2012/draft_action_plan/en/ [04 October 2015]).
17. Hall KD, Heymsfield SB, Kemnitz JW, Klein S. *et al.* Energy balance and its components: implications for body weight regulation. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 989-94.
18. Speakman JR, O'Rahilly S. Fat: an evolving issue. *Dis Model Mech* 2012; 5: 569-73.
19. Levian C, Ruiz E, Yang X. The pathogenesis of obesity from a genomic and systems biology perspective. *Yale J Biol Med* 2014; 87: 113-26.
20. Waalen J. The genetics of human obesity. *Transl Res* 2014; 164: 293-301.
21. Apalasyam YD, Mohamed Z. Obesity and genomics: role of technology in unraveling the complex genetic architecture of obesity. *Hum Genet* 2015; 134: 361-74.
22. Hinney A, Vogel CI, Hebebrand J. From monogenic to polygenic obesity: recent advances. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19: 297-310.
23. Albuquerque D, Stice E, Rodriguez-Lopez R, Manco L, Nobrega C. Current review of genetics of human obesity: from molecular mechanisms to an evolutionary perspective. *Mol Genet Genomics*. 2015.

24. Marti A, Martinez-Gonzalez MA, Martinez JA. Interaction between genes and lifestyle factors on obesity. *Proc Nutr Soc* 2008; 67: 1-8.
25. Xia Q, Grant SFA. The genetics of human obesity. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1281: 178-90.
26. Stefanie Vandevijvere *et al.* Food energy supply and global obesity. *Bull World Health Organ* 2015; 93: 446-56.
27. Gortmaker SL, Swinburn BA, Levy D, Carter R. *et al.* Changing the future of obesity: science, policy, and action. *Lancet* 2011; 378: 838-47.
28. Anselmino, M, Bammer, T, Fernandez Cebrian, JM, Daoud, F, Romagnoli, G. and Torres, A. Cost-effectiveness and budget impact of obesity surgery in patients with type 2 diabetes in three European countries(II). *Obes Surg*, 2009; 19: 1542-9.
29. Thompson, DL. The costs of obesity: what occupational health nurses need to know. *Aaohn J*, 2007; 55: 265-70.
30. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005; 365: 415-28.
31. Zimmata P, Alberti K. G, Serrano Ríos M. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58: 371-6.
32. Withrow, D. and Alter, D. A. The economic burden of obesity worldwide: a systematic review of the direct costs of obesity. *Obesity Reviews*, 2011; 12: 131-41.
33. Cawley J, Meyerhoefer C. The medical care costs of obesity: an instrumental variables approach. *J Health Econ*. 2012; 31: 19-30.
34. Dixon JB. The effect of obesity on health outcomes. *Mol Cel Endocrinol* 2010; 316: 104-8.
35. Lee DE, Kehlenbrink S, Lee H, Hawkins M, Yudkin JS. Getting the message across: mechanisms of physiological cross talk by adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296: E1210-29.
36. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z. *et al.* The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009; 9: 88.
37. Pi-Sunyer FX. The Medical Risks of Obesity. *Obesity Surgery* 2002; 12: S6-S11.
38. Harris K., Kassis A., Major G., Chou C.J. Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders? *J Obes* 2012: 879151.
39. Mar Rodriguez M, Perez D, Javier Chaves F, Esteve E. *et al.* Obesity changes the human gut mycobiome. *Sci Rep* 2015; 5: 14600.
40. Ogilvie LA, Jones BV. The human gut virome: a multifaceted majority. *Front Microbiol* 2015; 6: 918.
41. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA. *et al.* Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 11070-5.
42. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M. *et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65.
43. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; 307: 1915-20.
44. Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 2001; 292: 1115-8.
45. Aagaard K, Petrosino J, Keitel W, Watson M. *et al.* The Human Microbiome Project strategy for comprehensive sampling of the human microbiome and why it matters. *FASEB J* 2013; 27: 1012-22.
46. Petrosino JF, Highlander S, Luna RA, Gibbs RA, Versalovic J. Metagenomic pyrosequencing and microbial identification. *Clin Chem* 2009; 55: 856-66.
47. Huse SM, Ye Y, Zhou Y, Fodor AA. A core human microbiome as viewed through 16S rRNA sequence clusters. *PLoS One* 2012; 7: e34242.
48. Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P. *et al.* The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res* 2009; 19: 2317-23.
49. Lepage P, Leclerc MC, Joossens M, Mondot S. *et al.* A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut* 2013; 62: 146-58.
50. Jeffery IB, O'Toole PW. Diet-microbiota interactions and their implications for healthy living. *Nutrients* 2013; 5: 234-52.
51. Douglas-Escobar M, Elliott E, Neu J. Effect of intestinal microbial ecology on the developing brain. *JAMA Pediatr* 2013; 167: 374-9.
52. Francino MP. Early development of the gut microbiota and immune health. *Pathogens* 2014; 3: 769-90.
53. Biagi E, Candela M, Fairweather-Tait S, Franceschi C, Brigidi P. Aging of the human metaorganism: the microbial counterpart. *Age (Dordr)* 2012; 34: 247-67.
54. Tissier H.. Recherches sur la flore intestinale des nourrissons : état normal et pathologique, en G. Carré et C. Naud, Paris 1900.
55. Stout MJ, Conlon B, Landeau M, Lee I. *et al.* Identification of intracellular bacteria in the basal plate of the human placenta in term and preterm gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 226 e221-7.
56. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R. *et al.* The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014; 6: 237-65.
57. Han YW, Redline RW, Li M, Yin L, Hill GB, McCormick TS. *Fusobacterium nucleatum* Induces Premature and Term Stillbirths in Pregnant Mice: Implication of Oral Bacteria in Preterm Birth . *Infection and Immunity*. 2004; 72: 2272-9.
58. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol* 2013; 21: 167-73.
59. Vaishampayan PA, Kuehl JV, Froula JL, Morgan JL. *et al.* Comparative metagenomics and population dynamics of the gut microbiota in mother and infant. *Genome Biol Evol* 2010; 2: 53-66.

60. Funkhouser LJ, Bordenstein SR. Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission. *PLoS Biol* 2013; 11: e1001631.
61. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M. *et al.* Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 11971-5.
62. Biasucci G, Benenati B, Morelli L, Bessi E, Boehm G. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *J Nutr* 2008; 138: 1796S-1800S.
63. Kozyrskyj AL, Bahreinian S, Azad MB. Early life exposures: impact on asthma and allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11: 400-6.
64. Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 19-25.
65. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K. *et al.* Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut* 2014; 63: 559-6.
66. Neu J, Rushing J. Cesarean versus vaginal delivery: long-term infant outcomes and the hygiene hypothesis. *Clin Perinatol* 2011; 38: 321-31.
67. Le Huerou-Luron I, Blat S, Boudry G, Breast-v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutr Res Rev* 2010; 23: 23-36.
68. Jost T, Lacroix C, Braegger CP, Rochat F, Chassard C. Vertical mother-neonate transfer of maternal gut bacteria via breastfeeding. *Environ Microbiol* 2014; 16: 2891-904.
69. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF. *et al.* Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006; 118: 511-21.
70. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I. *et al.* Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012; 486: 222-7.
71. Hussey S, Wall R, Gruffman E, O'Sullivan L. *et al.* Parenteral antibiotics reduce bifidobacteria colonization and diversity in neonates. *Int J Microbiol* 2011. Article ID 130574, 6 pages, 2011.
72. Risnes KR, Belanger K, Murk W, Bracken MB. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: Findings in a cohort of 1,401 US children. *Am J Epidemiol* 2011; 173: 310-8.
73. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108 Suppl 2011; 1: 4554-61.
74. Bergstrom A, Skov TH, Bahl MI, Roager HM. *et al.* Establishment of intestinal microbiota during early life: a longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants. *Appl Environ Microbiol* 2014; 80: 2889-900.
75. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol* 2014; 5: 494.
76. Faith JJ, Guruge JL, Charbonneau M, Subramanian S. *et al.* The long-term stability of the human gut microbiota. *Science* 2013; 341: 1237439.
77. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Lone Paslier D. *et al.* Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174-80.
78. Wu Z, Zhao J, Xu H, Lyv Y. *et al.* Maternal quercetin administration during gestation and lactation decrease endoplasmic reticulum stress and related inflammation in the adult offspring of obese female rats. *Eur J Nutr* 2014; 53: 1669-83.
79. Koren O, Knights D, Gonzalez A, Waldron L. *et al.* A guide to enterotypes across the human body: meta-analysis of microbial community structures in human microbiome datasets. *PLoS Comput Biol* 2013; 9: e1002863.
80. Knights D, Ward TL, McKinlay CE, Miller H. *et al.* Rethinking "enterotypes". *Cell Host Microbe* 2014; 16: 433-7.
81. Zhang YJ, Li S, Gan RY, Zhou T. *et al.* Impacts of Gut Bacteria on Human Health and Diseases. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 7493-519.
82. Salazar N, Arbolea S, Valdes L, Stanton C. *et al.* The human intestinal microbiome at extreme ages of life. Dietary intervention as a way to counteract alterations. *Front Genet* 2014; 5: 406.
83. Biagi E, Candela M, Turrone S, Garagnani P. *et al.* Ageing and gut microbes: perspectives for health maintenance and longevity. *Pharmacol Res* 2013; 69: 11-20.
84. Zapata HJ, Quagliarello VJ. The Microbiota and Microbiome in Aging: Potential Implications in Health and Age-Related Diseases. *J Am Geriatr Soc.* 2015; 63:776-81.
85. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R. *et al.* Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108 Suppl 2011; 1: 4586-91.
86. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009; 9: 313-23.
87. Chow J, Tang H, Mazmanian SK. Pathobionts of the Gastrointestinal Microbiota and Inflammatory Disease. *Current opinion in immunology.* 2011; 23:473-80.
88. Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R. *et al.* Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One* 2010; 5: e10667.
89. Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010; 90: 859-904.
90. Spor A, Koren O, Ley R. Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. *Nat Rev Microbiol* 2011; 9: 279-90.

91. Frank DN, Pace NR. Gastrointestinal microbiology enters the metagenomics era. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 4-10.
92. Lopetuso LR, Scaldaferrì F, Franceschi F, Gasbarrini A. The gastrointestinal microbiome - functional interference between stomach and intestine. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 995-1002.
93. Sankar SA, Lagier J-C, Pontarotti P, Raoult D, Fournier P.-E. The human gut microbiome, a taxonomic conundrum. *Syst Appl Microbiol* 2015; 38: 276-86.
94. Hold GL, Pryde SE, Russell VJ, Furrìe E, Flint HJ. Assessment of microbial diversity in human colonic samples by 16S rDNA sequence analysis. *FEMS Microbiol Ecol* 2002; 39: 33-9.
95. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E. *et al.* Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308: 1635-1638.
96. Lin C.-Y, Lin Y.-J, Chen H.-A. Gut Microbiota: Physiology and Relationship with Inflammatory Bowel Disease. *OJEMD*. 2013; 3, 283-92.
97. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr* 2011; 6: 209-40.
98. Mai V, Ukhanova M, Baer DJ. Understanding the extent and sources of variation in gut microbiota studies; a prerequisite for establishing associations with disease. *Diversity* 2010; 2: 1085-96.
99. Croucher LJ, Bury JP, Williams EA, Riley SA, Corfe BM. Commonly used bowel preparations have significant and different effects upon cell proliferation in the colon: a pilot study. *BMC Gastroenterol* 2008; 8: 54.
100. Rodriguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP. *et al.* The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis* 2015; 26: 26050.
101. Spasova DS, Surh CD. Blowing on embers: commensal microbiota and our immune system. *Front Immunol* 2014; 5: 318.
102. Doré J, Leclerc M., Juste C., Lepage P. *et al.* 2010. The human intestinal microbiota: from phylogenetics to functional metagenomics. En: *Intestinal Microbiomics: Novel Indicators of Health and Disease* Herborn. Old Herborn University Foundation: 15-22.
103. Doré J, Corthier G. The human intestinal microbiota: *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 34, Supplement 2010; 1: S7-S15.
104. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen L. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis* 2015; 26: 26191-<http://dxdoiorg/10.3402/mehdv26.26191>.
105. Cammarota G, Ianiro G, Cianci R, Bibbo S. *et al.* The involvement of gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: potential for therapy. *Pharmacol Ther* 2015; 149: 191-212.
106. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, Qian Y. *et al.* Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 3047-52.
107. Song Y, Liu C, Finegold SM. Real-time PCR quantitation of clostridia in feces of autistic children. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70: 6459-65.
108. Fond G, Boukouaci W, Chevalier G, Regnault A. *et al.* The "psychomicrobiotic": Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review. *Pathol Biol (Paris)* 2015; 63: 35-42.
109. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 306-14.
110. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut* 2014; 63: 1513-21.
111. Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E. *et al.* Gut Dysbiosis Is Linked to Hypertension. *Hypertension*. 2015; 65:1331-40.
112. Serino M, Blasco-Baque V, Nicolas S, Burcelin R. Far from the eyes, close to the heart: dysbiosis of gut microbiota and cardiovascular consequences. *Curr Cardiol Rep* 2014; 16: 540.
113. Conterno L, Fava F, Viola R, Tuohy KM. Obesity and the gut microbiota: does up-regulating colonic fermentation protect against obesity and metabolic disease? *Genes Nutr* 2011; 6: 241-60.
114. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV. *et al.* The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 15718-23.
115. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL. *et al.* A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009; 457: 480-4.
116. Fleissner CK, Huebel N, Abd El-Bary MM, Loh G. *et al.* Absence of intestinal microbiota does not protect mice from diet-induced obesity. *Br J Nutr* 2010; 104: 919-29.
117. Tremaroli V, Karlsson F, Werling M, Stahlman M. *et al.* Roux-en-Y Gastric Bypass and Vertical Banded Gastroplasty Induce Long-Term Changes on the Human Gut Microbiome Contributing to Fat Mass Regulation. *Cell Metab* 2015; 22: 228-38.
118. Waldram A, Holmes E, Wang Y, Rantalainen M. *et al.* Top-down systems biology modeling of host metabolite-microbiome associations in obese rodents. *J Proteome Res* 2009; 8: 2361-75.
119. Xu Z., Knight R. 2015. Dietary effects on human gut microbiome diversity. *Br J Nutr* 113 Suppl: S1-5.
120. Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, Keilbaugh SA. *et al.* High-Fat Diet Determines the Composition of the Murine Gut Microbiome Independently of Obesity. *Gastroenterology* 2009; 137: 1716-24.
121. Turnbaugh PJ, Backhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe* 2008; 3: 213-23.
122. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE. *et al.* The effect of diet on the human gut microbiome: a

- metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med* 2009; 1: 6ra14.
123. Schwartz A, Taras D, Schafer K, Beijer S. *et al.* Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 190-95.
 124. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojarvi J. *et al.* Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143: 913-16 e917.
 125. Walker AW, Ince J, Duncan SH, Webster LM. *et al.* Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME* 2011; 5: 220-30.
 126. Greenblum S, Carr R, Borenstein E. Extensive strain-level copy-number variation across human gut microbiome species. *Cell* 2015; 160: 583-94.
 127. Consortium T. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486: 207-14.
 128. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012; 489: 220-230.
 129. Villanueva-Millan MJ, Perez-Matute P, Oteo JA. Gut microbiota: a key player in health and disease. A review focused on obesity. *J Physiol Biochem.* 2015; 71: 509-25.
 130. Degan PH, Taga ME, Goodman AL. Vitamin B12 as a modulator of gut microbial ecology. *Cell Metab* 2014; 20: 769-78.
 131. LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, Sesma F. *et al.* Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol* 2013; 24: 160-8.
 132. Hill MJ. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. *Eur J Cancer Prev* 6 Suppl 1997; 1: S43-5.
 133. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB. *et al.* Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312: 1355-9.
 134. Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012; 489: 242-9.
 135. Cummings JH, Macfarlane GT. The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon. *J Appl Bacteriol* 1991; 70: 443-59.
 136. Silvester KR, Englyst HN, Cummings JH. Ileal recovery of starch from whole diets containing resistant starch measured in vitro and fermentation of ileal effluent. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 403-11.
 137. Asp NG. Resistant starch--an update on its physiological effects. *Adv Exp Med Biol* 1997; 427: 201-10.
 138. Keenan MJ, Zhou J, Hegsted M, Pelkman C. *et al.* Role of resistant starch in improving gut health, adiposity, and insulin resistance. *Adv Nutr* 2015; 6: 198-205.
 139. Chassard C, Delmas E, Robert C, Bernalier-Donadille A. The cellulose-degrading microbial community of the human gut varies according to the presence or absence of methanogens. *FEMS Microbiol Ecol* 2010; 74: 205-13.
 140. Lairon D, Bertrais S, Vincent S, Arnault N. *et al.* Dietary fibre intake and clinical indices in the French Supplementation en Vitamines et Mineraux Antioxydants (SU. IMAX) adult cohort. *Proc Nutr Soc* 2003; 62: 11-5.
 141. Chassard C, Delmas E, Robert C, Lawson PA, Bernalier-Donadille A. *Ruminococcus champanellensis* sp. nov, a cellulose-degrading bacterium from human gut microbiota. *Int J Syst Evol Microbiol* 2012; 62: 138-43.
 142. Bindels LB, Delzenne NM, Cani PD, Walter J. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 12: 303-10.
 143. Corzo N, Alonso JL, Azpiroz F, Calvo MA. *et al.* [Prebiotics: concept, properties and beneficial effects]. *Nutr Hosp* 31 Suppl 2015; 1: 99-118.
 144. Macfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc* 2003; 62: 67-72.
 145. Neis EP, Dejong CH, Rensen SS. The role of microbial amino acid metabolism in host metabolism. *Nutrients* 2015; 7: 2930-46.
 146. Miller TL, Wolin M. Fermentations by saccharolytic intestinal bacteria. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 164-72.
 147. Duncan SH, Louis P, Thomson JM, Flint HJ. The role of pH in determining the species composition of the human colonic microbiota. *Environ Microbiol* 2009; 11: 2112-22.
 148. Bergman EN. Energy contributions of volatile fatty acids from the gastrointestinal tract in various species. *Physiol Rev* 1990; 70: 567-90.
 149. McNeil NI. The contribution of the large intestine to energy supplies in man. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 338-42.
 150. Canani RB, Costanzo MD, Leone L, Pedata M. *et al.* Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1519-28.
 151. Puddu A., Sanguineti R., Montecucco F., Viviani G.L. Evidence for the gut microbiota short-chain fatty acids as key pathophysiological molecules improving diabetes. *Mediators Inflamm*: 2014; 162021.
 152. Byrne CS, Chambers ES, Morrison DJ, Frost G. The role of short chain fatty acids in appetite regulation and energy homeostasis. *Int J Obes* 2015; 39: 1331-8.
 153. Wolever TM, Brighenti F, Royall D, Jenkins AL, Jenkins DJ. Effect of rectal infusion of short chain fatty acids in human subjects. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1027-33.
 154. Velagapudi VR, Hezaveh R, Reigstad CS, Gopalacharyulu P. *et al.* The gut microbiota modulates host energy and lipid metabolism in mice. *J Lipid Res* 2010; 51: 1101-12.
 155. Nair S, Cope K, Risby TH, Diehl AM. Obesity and female gender increase breath ethanol concentration: potential implications for the pathogenesis of

- nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1200-4.
156. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J. *et al.* Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013; 341: 1241-1244.
 157. Kimura, I, Inoue, D, Hirano, K, & Tsujimoto, G. The SCFA Receptor GPR43 and Energy Metabolism. *Frontiers in Endocrinology*. 2014; 5: 85. <http://doi.org/10.3389/fendo.2014.00085>.
 158. Chambers E.S., Morrison D.J., Frost G.. Control of appetite and energy intake by SCFA: what are the potential underlying mechanisms? *Proc Nutr Soc*. 2014; 1-9.
 159. Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE. *et al.* Short-Chain Fatty Acids Stimulate Glucagon-Like Peptide-1 Secretion via the G-Protein-Coupled Receptor FFAR2. *Diabetes* 2012; 61: 364-71.
 160. Delzenne N, Blundell J, Brouns F, Cunningham K. *et al.* Gastrointestinal targets of appetite regulation in humans. *Obes Rev* 2010; 11: 234-50.
 161. Vinolo MA, Rodrigues HG, Nachbar RT, Curi R. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients* 2011; 3: 858-76.
 162. Mattace Raso G, Simeoli R, Russo R, Iacono A. *et al.* Effects of sodium butyrate and its synthetic amide derivative on liver inflammation and glucose tolerance in an animal model of steatosis induced by high fat diet. *PLoS One* 2013; 8: e68626.
 163. Saemann MD, Bohmig GA, Osterreicher CH, Burtscher H. *et al.* Anti-inflammatory effects of sodium butyrate on human monocytes: potent inhibition of IL-12 and up-regulation of IL-10 production. *FASEB J* 2000; 14: 23802.
 164. Roelofsens H, Priebe MG, Vonk RJ. The interaction of short-chain fatty acids with adipose tissue: relevance for prevention of type 2 diabetes. *Benef Microbes* 2010; 1: 433-7.
 165. Daly K, Shirazi-Beechey SP. Microarray analysis of butyrate regulated genes in colonic epithelial cells. *DNA Cell Biol* 2006; 25: 49-62.
 166. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA. *et al.* Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013; 504: 446-50.
 167. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 979-84.
 168. Sukonina V, Lookene A, Olivecrona T, Olivecrona G. Angiopoietin-like protein 4 converts lipoprotein lipase to inactive monomers and modulates lipase activity in adipose tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 17450-5.
 169. Yu LC, Wang JT, Wei SC, Ni YH. Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: From physiology to pathology. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2012; 3: 27-43.
 170. Scaldaferrri F, Pizzoferrato M, Gerardi V, Lopetuso L, Gasbarrini A. The gut barrier: new acquisitions and therapeutic approaches. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46 Suppl: S12-17.
 171. Jung HC, Eckmann L, Yang SK, Panja A. *et al.* A distinct array of proinflammatory cytokines is expressed in human colon epithelial cells in response to bacterial invasion. *J Clin Invest* 1995; 95: 55-65.
 172. Kagnoff MF. The intestinal epithelium is an integral component of a communications network. *J Clin Invest* 2014; 124: 2841-3.
 173. Camilleri M, Madsen K, Spiller R, Greenwood-Van Meerveld B, Verne GN. Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 503-12.
 174. Pull SL, Doherty JM, Mills JC, Gordon JI, Stappenbeck TS. Activated macrophages are an adaptive element of the colonic epithelial progenitor niche necessary for regenerative responses to injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 99-104.
 175. Shirkey TW, Siggers RH, Goldade BG, Marshall JK. *et al.* Effects of commensal bacteria on intestinal morphology and expression of proinflammatory cytokines in the gnotobiotic pig. *Exp Biol Med (Maywood)* 2006; 231: 1333-45.
 176. Strober W, Fuss IJ, Blumberg RS. The immunology of mucosal models of inflammation. *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 495-549.
 177. Mason KL, Huffnagle GB, Noverr MC, Kao JY. Overview of gut immunology. *Adv Exp Med Biol* 2008; 635: 1-14.
 178. de Kivit S, Tobin MC, Forsyth CB, Keshavarzian A, Landay AL. Regulation of Intestinal Immune Responses through TLR Activation: Implications for Pro- and Prebiotics. *Front Immunol* 2014; 5: 60.
 179. Chung H, Pamp SJ, Hill JA, Surana NK. *et al.* Gut immune maturation depends on colonization with a host-specific microbiota. *Cell* 2012; 149: 1578-93.
 180. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2001; 1: 135-145.
 181. Metchnikoff II. *The prolongation of life: optimistic studies.* Springer Publishing Company 2004
 182. Zatorski H, Fichna J. What is the Future of the Gut Microbiota-Related Treatment? Toward Modulation of Microbiota in Preventive and Therapeutic Medicine. *Front Med (Lausanne)* 2014; 1: 19.
 183. Conlon, MA, Bird AR. The Impact of Diet and Lifestyle on Gut Microbiota and Human Health. *Nutrients* 2015; 7: 17-44. <http://doi.org/10.3390/nu7010017>
 184. yan KK, Seeley RJ. Food as a Hormone. *Science* 2013; 339: 918-9.
 185. Dore J, Blottiere H. The influence of diet on the gut microbiota and its consequences for health. *Curr Opin Biotechnol* 2015; 32: 195-9.
 186. Janssen AW, Kersten S. The role of the gut microbiota in metabolic health. *FASEB J*. 2015; 29: 3111-23.
 187. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M. *et al.* Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and

- rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 14691-6.
188. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K. *et al.* Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334: 105-8.
189. Ou J, Carbonero F, Zoetendal EG, DeLany JP. *et al.* Diet, microbiota, and microbial metabolites in colon cancer risk in rural Africans and African Americans. *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 111-20.
190. Bernstein C, Holubec H, Bhattacharyya AK, Nguyen H. *et al.* Carcinogenicity of deoxycholate, a secondary bile acid. *Arch Toxicol* 2011; 85: 863-71.
191. Schnorr SL, Candela M, Rampelli S, Centanni M. *et al.* Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. *Nat Commun* 2014; 5: 3654.
192. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB. *et al.* Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505: 559-63.
193. Kong LC, Holmes BA, Cotillard A, Habi-Rachedi F. *et al.* Dietary patterns differently associate with inflammation and gut microbiota in overweight and obese subjects. *PLoS One* 2014; 9: e109434.
194. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E. *et al.* Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature* 2013; 500: 585-8.
195. Salonen A, Lahti L, Salojarvi J, Holtrop G. *et al.* Impact of diet and individual variation on intestinal microbiota composition and fermentation products in obese men. *ISME* 2014; J 8: 2218-30.
196. Korpela K, Flint HJ, Johnstone AM, Lappi J. *et al.* Gut microbiota signatures predict host and microbiota responses to dietary interventions in obese individuals. *PLoS One* 2014; 9: e90702.
197. Nagpal R, Yadav H, Marotta F. Gut microbiota: the next-gen frontier in preventive and therapeutic medicine? *Front Med (Lausanne)* 2014; 1: 15.
198. Lopez-Legarrea P, Fuller NR, Zulet MA, Martinez JA, Caterson ID. The influence of Mediterranean, carbohydrate and high protein diets on gut microbiota composition in the treatment of obesity and associated inflammatory state. *Asia Pac J Clin Nutr* 2014; 23: 360-8.
199. Louis P, Scott KP, Duncan SH, Flint HJ. Understanding the effects of diet on bacterial metabolism in the large intestine. *J Appl Microbiol* 2007; 102: 1197-208.
200. Maukonen J, Saarela M. Human gut microbiota: does diet matter? *Proc Nutr Soc* 2015; 74: 23-36.
201. Hobden MR, Guerin-Deremaux L, Rowland I, Gibson GR, Kennedy OB. Potential anti-obesogenic properties of non-digestible carbohydrates: specific focus on resistant dextrin. *Proc Nutr Soc* 2015; 74: 258-67.
202. Russell WR, Gratz SW, Duncan SH, Holtrop G. *et al.* High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 1062-72.
203. Brinkworth GD, Noakes M, Clifton PM, Bird AR. Comparative effects of very low-carbohydrate, high-fat and high-carbohydrate, low-fat weight-loss diets on bowel habit and faecal short-chain fatty acids and bacterial populations. *Br J Nutr* 2009; 101: 1493-502.
204. Fava F, Gitau R, Griffin BA, Gibson GR. *et al.* The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome 'at-risk' population. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37: 216-23.
205. Cardona F, Andres-Lacueva C, Tulipani S, Tinahones FJ, Queipo-Ortuno MI. Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health. *J Nutr Biochem* 2013; 24: 1415-22.
206. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 125: 1401-12.
207. Gibson G.R., Scott K.P., Rastall R.A., Tuohy K.M. *et al.* Dietary prebiotics: current status and new definition. *Food Sci Technol Bull Funct Foods*: 2010; 7: 1-19.
208. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR. *et al.* Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 506-514.
209. Miniello VL, Colasanto A, Cristofori F, Diaferio L. *et al.* Gut microbiota biomodulators, when the stork comes by the scalpel. *Clin Chim Acta*. 2015; 451(Pt A): 88-96.
210. Wang J, Tang H, Zhang C, Zhao Y. *et al.* Modulation of gut microbiota during probiotic-mediated attenuation of metabolic syndrome in high fat diet-fed mice. *ISME* 2015; J9: 1-15.
211. Bermudez-Brito M, Plaza-Diaz J, Munoz-Quezada S, Gomez-Llorente C, Gil A. Probiotic mechanisms of action. *Anna Nutr Metab* 2012; 61: 160-74.
212. Lopez P, Gueimonde M, Margolles A, Suarez A. Distinct Bifidobacterium strains drive different immune responses in vitro. *Int J Food Microbiol* 2010; 138: 157-65.
213. Moroti C, Souza Magri LF, de Rezende Costa M, Cavallini DC, Sivieri K. Effect of the consumption of a new symbiotic shake on glycemia and cholesterol levels in elderly people with type 2 diabetes mellitus. *Lipids Health Dis* 2012; 11: 29.
214. Malaguarnera M, Gargante MP, Malaguarnera G, Salmeri M. *et al.* Bifidobacterium combined with fructo-oligosaccharide versus lactulose in the treatment of patients with hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 199-206.
215. Orio F., Tafuri D., Ascione A., Marciano F. *et al.* 2014. Lifestyle changes in the management of adulthood and childhood obesity. *Minerva Endocrinol* 2014 Dec 17. [Epub ahead of print]
216. Aronne LJ. Evolving directions in obesity management. *J Fam Pract* 2014; 63: S27-33.
217. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD. *et al.* 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the

- American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2985-3023.
218. Fitch A, Everling L, Fox C, Goldberg J. *et al.* Prevention and management of obesity for adults. 2013. Disponible en: (https://www.wicisi.org/guidelines_more/catalog_guidelines_and_more/catalog_guidelines/catalog_endocrine_guidelines/obesity_adults/)
219. Kushner RF. Weight loss strategies for treatment of obesity. *Prog Cardiovasc Dis* 2014; 56: 465-72.
220. Solas M, Milagro FI, Martínez-Urbistondo D, Ramirez MJ, Martínez JA. Precision Obesity Treatments Including Pharmacogenetic and Nutrigenetic Approaches. *Trends Pharmacol Sci*. 2016; [Epub ahead of print].
221. Di Dalmazi G, Vicennati V, Pasquali R, Pagotto U. The unrelenting fall of the pharmacological treatment of obesity. *Endocrine* 2013; 44: 598-609.
222. Vasudeva N, Yadav N, Sharma SK. Natural products: a safest approach for obesity. *Chin J Integr Med* 2012; 18: 473-80.
223. Mohamed GA, Ibrahim SRM, Elkhayat ES, El Dine RS. Natural anti-obesity agents. *B-FOPCU*, 2014; 52: 269-84.
224. Pan MH, Lai CS, Ho CT. Anti-inflammatory activity of natural dietary flavonoids. *Food Funct* 2010; 1: 15-31.
225. Andrés-Lacueva C., Medina-Remon A., Llorach R., Urpi-Sarda M. *et al.* Phenolic Compounds: Chemistry and Occurrence in Fruits and Vegetables. En: *Fruit and Vegetable Phytochemicals*. Wiley-Blackwell 2009; pp. 53-88.
226. Nabavi SF, Russo GL, Daglia M, Nabavi SM. Role of quercetin as an alternative for obesity treatment: you are what you eat!. *Food Chem* 2015; 179: 305-310.
227. Gambini J., Ingles M., Olaso G., Lopez-Grueso R. *et al.* Properties of Resveratrol: In Vitro and In Vivo Studies about Metabolism, Bioavailability, and Biological Effects in Animal Models and Humans. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015: 837042.
228. Verbeke KA, Boobis AR, Chiodini A, Edwards CA. *et al.* Towards microbial fermentation metabolites as markers for health benefits of prebiotics. *Nutr Res Rev* 2015; 28: 42-66.
229. Van den Abbeele P, Verstraete W, El Aidy S, Geirnaert A, Van de Wiele T. Prebiotics, faecal transplants and microbial network units to stimulate biodiversity of the human gut microbiome. *Microb Biotechnol* 2013; 6: 335-40.
230. Borgia G, Maraolo AE, Foggia M, Buonomo AR, Gentile I. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: back to the future. *Expert Opin Biol Ther* 2015; 15: 1001-14.
231. Borody TJ, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 88-96.
232. Xu MQ, Cao HL, Wang WQ, Wang S. *et al.* Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 102-11.
233. Singh R, Nieuwdorp M, ten Berge IJ, Bemelman FJ, Geerlings SE. The potential beneficial role of faecal microbiota transplantation in diseases other than *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 1119-1125.
234. Thomas T, Gilbert J, Meyer F. Metagenomics - a guide from sampling to data analysis. *Microb Inform Exp* 2012; 2: 3.
235. Hamady M, Knight R. Microbial community profiling for human microbiome projects: Tools, techniques, and challenges. *Genome Res* 2009; 19: 1141-52.
236. Rondon MR, August PR, Bettermann AD, Brady SF. *et al.* Cloning the soil metagenome: a strategy for accessing the genetic and functional diversity of uncultured microorganisms. *Appl Environ Microbiol* 2000; 66: 2541-7.
237. Preidis GA, Hotez PJ. The newest "omics"-metagenomics and metabolomics-enter the battle against the neglected tropical diseases. *PLoS Negl Trop Dis* 2015; 9: e0003382.
238. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V. *et al.* An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027-31.
239. Rabot S, Membrez M, Bruneau A, Gerard P. *et al.* Germ-free C57BL/6J mice are resistant to high-fat-diet-induced insulin resistance and have altered cholesterol metabolism. *FASEB J* 2010; 24: 4948-4959.
240. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J. *et al.* Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013; 341: 1241214.
241. Duca FA, Sakar Y, Lepage P, Devime F. *et al.* Replication of obesity and associated signaling pathways through transfer of microbiota from obese-prone rats. *Diabetes* 2014; 63: 1624-36.

Lista de abreviaturas

AGCC, Ácidos grasos de cadena corta; AMPK, Proteína quinasa activada por AMP; ANGPTL-4, Proteína similar a angiopoyetina 4; BDNF, Factor neurotrófico derivado del cerebro; BMI, Índice de masa corporal; ChREBP, Proteína de unión al elemento de respuesta a hidratos de carbono; COX2, Ciclooxygenasa-2; DM2, Diabetes Mellitus tipo 2; ECV, Enfermedad/es cardiovascular/es; EPS, Exopolisacáridos; FFR, Receptor de ácido graso libre; FIAF, Factor adiposo inducido por el ayuno; FMT, Trasplante fecal de microbiota; GF, *Germ-free*; GI, Gastrointestinal; GLP-1, Péptido similar al glucagón tipo 1; HAT, Acetiltransferasa de histonas; HDAC, Desacetilasa de histonas; HMP, *Human Microbiome Project*; IBD, Enfermedad inflamatoria intestinal; IBS, Síndrome de colon irritable; IL, Interleucina; IMOS, Isomalto-oligosacáridos; iNOS, Óxido nítrico sintasa

inducible; LDL, Lipoproteína de baja densidad; LEP, Leptina; LEPR, Receptor de leptina; LPL, Lipoproteína lipasa; MC4R, Receptor de melanocortina 4; NF- κ B, Factor nuclear Kappa β ; NIH, *National Institute of Health*; NTRK2, Receptor tipo 2 de tirosín quinasa neurotrófica; PDX, Polidextrosa; PGC-1 α , Coactivador 1 α del receptor activado por proliferadores peroxisómicos; POMC, Proopiomelanocortina; POS, Pecto-oligosacáridos; PRR, Receptor de reconocimiento de patrones; PYY, Péptido tirosina-tirosina; rRNA, ARN ribosomal; RS, Almidón resistente; SIM1, homólogo *single-minded* 1; SO, Oligosacáridos de soja; SREBP-1c, Elemento de respuesta a esteroides de la proteína de unión 1c; TCR- α , Receptor- α de linfocitos T; TNF- α , Factor de necrosis tumoral alfa; UFC, Unidades formadoras de colonias; VCAM-1, Molécula de adhesión vascular-1; VLDL, Lipoproteína de muy baja densidad; WHO, *World Health Organization*; XOS, Xilo-oligosacáridos.