
EL PAPEL DE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y LOS PROBIÓTICOS EN LA OBESIDAD

- Revisión sistemática -

Trabajo Final de Máster Nutrición y Salud

Autor: Manuel Álvarez Barreiros

Directora: Verónica Albert

Octubre 2018 – Febrero 2019



Esta obra está bajo una licencia de Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.es>)

Índice

Resumen	3
Abstract	4
1. Introducción	5
2. Objetivos.....	10
3. Metodología.....	11
4. Resultados.....	13
4.1 Selección de resultados.....	13
4.2 Diagrama de flujo.....	15
4.3 Exposición de resultados en tablas.....	16
4.4 Exposición de resultados en función de los objetivos.....	53
5. Discusión	59
6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación.....	63
7. Conclusiones	65
8. Bibliografía.....	67

Resumen

La microbiota intestinal (MI), ese ecosistema microbiano que habita en nuestro intestino, es sensible a factores ambientales como la alimentación, los antibióticos, el parto... Cuando se produce la disbiosis (ruptura del equilibrio de dicho ecosistema) observamos una serie de alteraciones que afectan al sistema inmune y al metabolismo que preceden a enfermedades como la obesidad.

Tras una búsqueda en Pubmed y Cochrane Library se identificaron 42 estudios que asociaban “obesidad/sobrepeso” con “microbiota”. De ellos analizamos los datos de 19 ensayos clínicos con intervenciones dietéticas y 14 con tratamientos prebióticos/probióticos.

Encontramos diferencias significativas en las MI de personas obesas/sobrepeso con respecto a peso normal a nivel de filo, pero las asociaciones más relevantes las hallamos en varias especies del género *Bifidobacterium* cuya abundancia se relacionó con reducciones en peso, índice de masa corporal (IMC), perímetro de cintura y grasa corporal así como con la regulación de hormonas del apetito y del balance energético.

Respecto a la modificación de la MI como apoyo al tratamiento de la obesidad destacamos que las dietas de restricción calórica así como algunos prebióticos (raíces de *Rehmannia glutinosa* y fibra del guisante amarillo) y probióticos (*Lactobacillus casei* Shirota y *Bifidobacterium animalis*) se relacionaron con la reducción de algunos parámetros antropométricos, pero las diferencias halladas en las metodologías de las intervenciones, junto con los diferentes impactos encontrados en las MI dificultan la tarea de obtener conclusiones sólidas sobre la influencia que dichas intervenciones dietéticas, o con pre y probióticos, puedan tener en el tratamiento de la obesidad.

Palabras clave

“obesidad”, “sobrepeso”, “microbiota”, “probióticos”, “prebióticos”.

Abstract

The gut microbiota (GM), that microbial ecosystem that lives in our intestine, is sensitive to environmental factors such as food, antibiotics, childbirth... When dysbiosis occurs (rupture of this ecosystems balance) we observe a series of alterations that affects both the immune system and the metabolism that precedes diseases such as obesity.

After a search in Pubmed and Cochrane Library 42 studies were identified that related “obesity” or “overweight” with “microbiota”. We studied data from 19 clinical trials with dietary interventions and 14 studies with prebiotic or probiotic treatments.

We found significant differences in the MI of obese/overweight people with respect to normal weight at phylum level, but the most relevant associations were found in several species of the genus *Bifidobacterium* whose abundance was related to reductions in weight, body mass index (BMI), waist circumference and body fat as well as the regulation of appetite hormones and energy balance.

Regarding the modification of the GM as support of obesity treatment, we can point out that caloric restriction diets as well as some prebiotics (*Rhemannia glutinosa* roots and yellow pea fiber) and probiotics (*Lactobacillus casei* Shirota and *Bifidobacterium animalis*) were related to the reduction of some anthropometric parameters, but the differences found in the methodologies of the interventions, together with the different impacts found in the MI, make it difficult to obtain solid conclusions about the influence that such dietary or pre and probiotic interventions may have on the treatment of obesity.

Key words

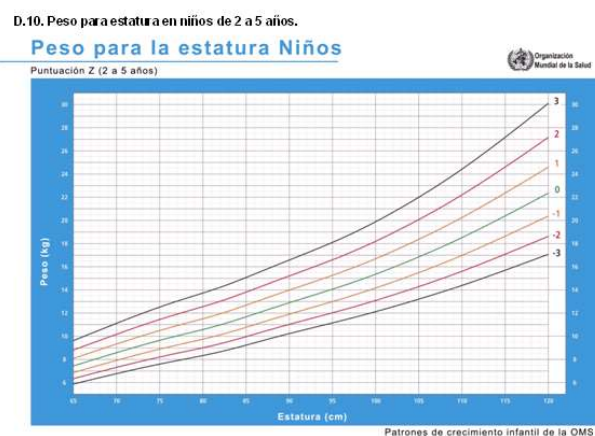
“obesity”, “overweight”, “gut microbiota”, “probiotics”, “prebiotics”.

1. Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la **obesidad** como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud (1). Para cuantificar la obesidad se utiliza el índice de masa corporal (IMC), indicador simple que relaciona el peso y la talla con sobrepeso y obesidad. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2).

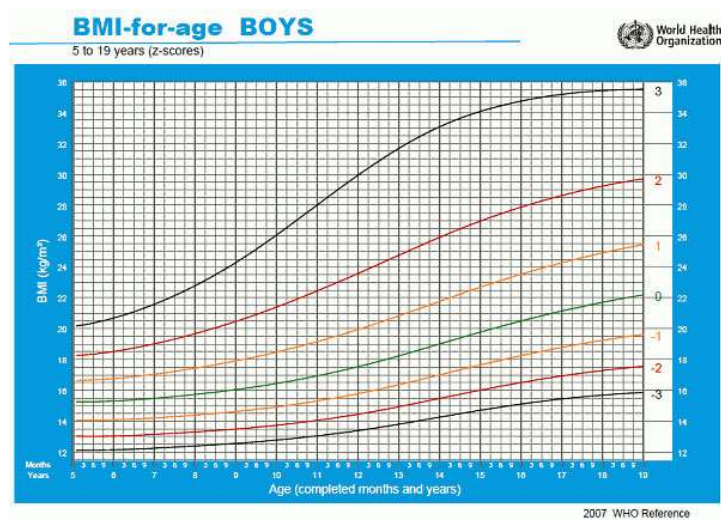
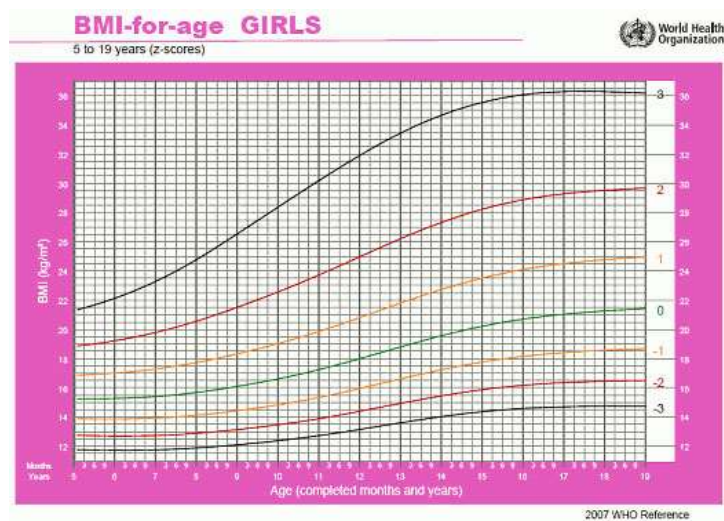
Para los adultos, la OMS relaciona la obesidad con valores de IMC iguales o superiores a 30, mientras que para la población infantil establece unos patrones de crecimiento que recoge en diferentes gráficos (figuras 1 y 2).

- [Figura 1: Patrones de crecimiento de la OMS para niños/as menores de 5 años.](#)



Para niños/as menores de 5 años (figura 1) obesidad es el peso para la estatura con más de 3 desviaciones típicas por encima de la media establecida en los patrones de crecimiento infantil.

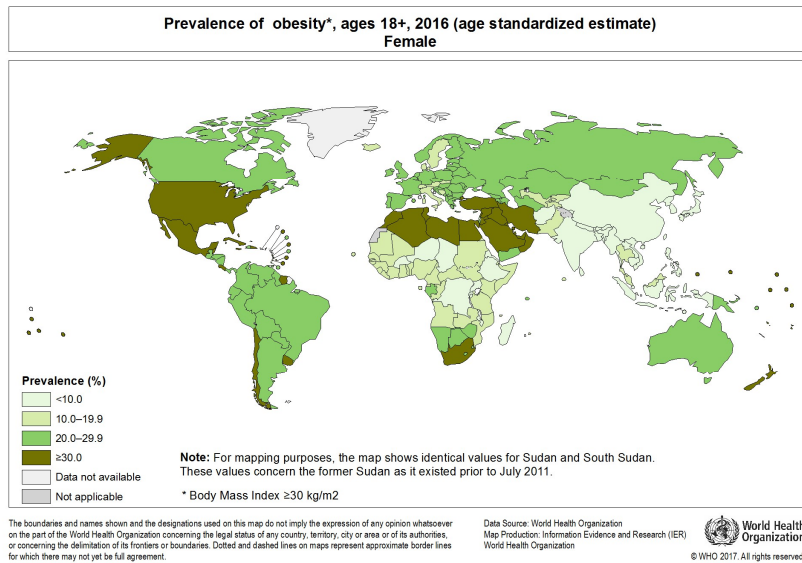
- Figura 2: Patrones de crecimiento de la OMS para niños/as de 5 a 19 años.



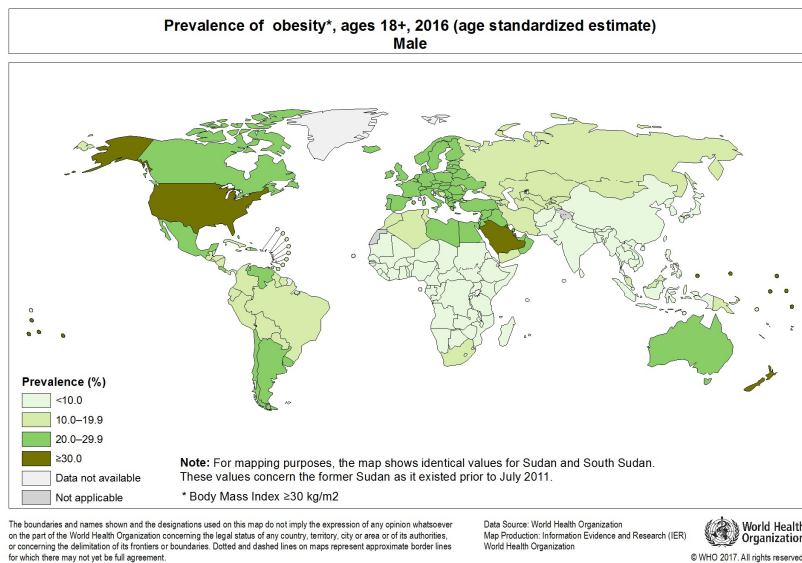
Para niños/as entre 5 y 19 años (figura 2) la obesidad corresponde a más de 2 desviaciones típicas por encima de la media establecida en los patrones de crecimiento infantil.

Tal y como señaló la Dra. Margaret Chan (Directora General de la OMS) el 17 de octubre de 2016 ante los miembros de la Academia Nacional de Medicina en Washington: “desde 1980 la prevalencia mundial de la obesidad ha aumentado en más del doble, registrando incrementos importantes en todas las regiones” (2), como podemos ver en los gráficos de prevalencia de la obesidad en 2016 tanto para mujeres como para hombres (figuras 3 y 4).

- [Figura 3: Prevalencia de la obesidad en mujeres mayores de 18 años en 2016 \(OMS\).](#)



- [Figura 4: Prevalencia de la obesidad en varones mayores de 18 años en 2016 \(OMS\).](#)



La revista *The Lancet* publicó un análisis en el que se reflejaban las tendencias del IMC de la población adulta de 200 países entre 1975 y 2014 (3). Según dicho análisis, mientras que en 1975 había en el mundo un total de 105 millones de adultos obesos, para 2014 esa cifra se había disparado a 640 millones, esto es, seis veces más. Y en cuanto a la población infantil, las últimas estadísticas apuntan a 340 millones de niños y adolescentes (5 a 19 años) con sobrepeso u obesidad en el año 2016 (1).

Las **consecuencias** para la salud de esta pandemia son bien conocidas:

- Las enfermedades cardiovasculares (cardiopatías y accidentes cardiovasculares) siendo la principal causa de muerte en 2012 (1).
- La diabetes, cuya posibilidad de desarrollarse es 93 veces mayor cuando el IMC es superior a 35 (4).
- Los trastornos del aparato locomotor (especialmente osteoartritis) (1).
- Algunos cánceres (endometrio, mama, ovarios, próstata, hígado, vesícula biliar, riñones y colon) (1).
- Mayor susceptibilidad a padecer alergias e infecciones, mayor riesgo de bacteriemia, un tiempo de cicatrización más largo y una inflamación crónica de bajo grado (5).

Tradicionalmente se han considerado como **principales causas** de esta pandemia dos factores ambientales: el incremento de la ingesta calórica y el descenso de la actividad física.

Sin embargo, desde 1990 no parece que se hayan incrementado ni la ingesta calórica ni el sedentarismo o, al menos, no de forma exponencial como el incremento de la prevalencia de la obesidad (6). En la búsqueda de otros factores ambientales que puedan explicar este vertiginoso avance se han publicado numerosos trabajos que sugieren que las variaciones en la composición y diversidad de la **microbiota intestinal (MI)** pueden desempeñar un papel importante en la obesidad, así como en otros trastornos metabólicos (7,8).

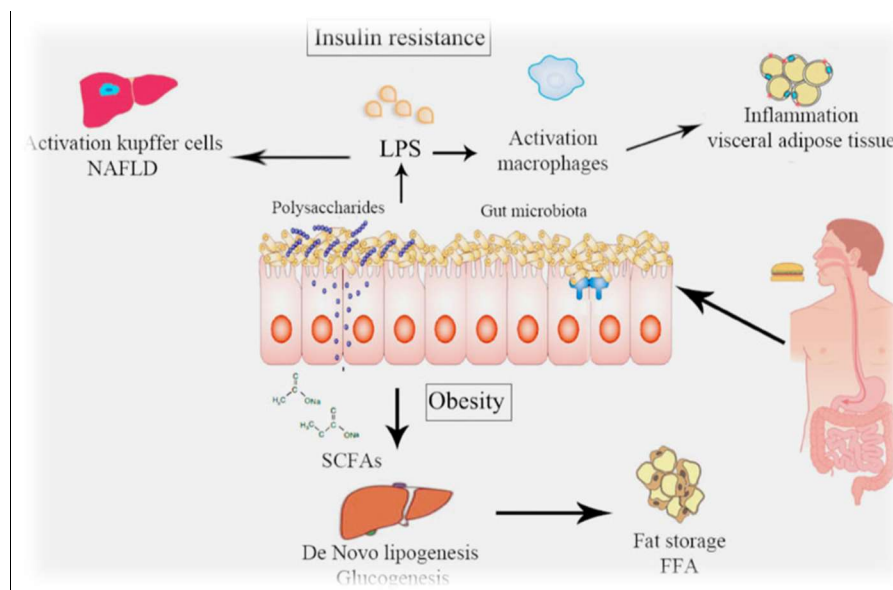
La MI ejerce **funciones** importantes no solo a **nivel fisiológico**, aumentando la superficie de absorción de los nutrientes al promover la renovación de las células que forman las vellosidades, incrementando el contenido intraluminal y acelerando el tránsito intestinal (9), sino también a **nivel metabólico**, participando en funciones como la digestión y obtención de energía hidrolizando ciertos componentes de la dieta, sintetizando algunas vitaminas y nutrientes esenciales, favoreciendo la absorción de minerales (10) y madurando células inmunitarias, así como destruyendo toxinas, carcinógenos y bacterias patógenas (11).

Pero este “gran órgano” ha sufrido cambios importantes durante las últimas décadas. Probablemente factores como el saneamiento del agua, el aumento de partos por cesárea, la reducción de la lactancia materna, las familias pequeñas, los antibióticos, el aumento del aseo y el uso de jabones antibacterianos han hecho que **se pierda**

diversidad microbiana en la MI de la población de los países desarrollados, y por extensión (como consecuencia de la globalización) al resto de la población mundial (6).

Se han publicado numerosos estudios en los que se proponen diversos **mecanismos** que explican la correlación entre la **disbiosis** (ruptura del equilibrio) de la MI y la obesidad, debido a la implicación que la MI tiene en la regulación de los depósitos de grasa corporal en el tejido adiposo (12,13), así como en aumentar la producción de energía de los alimentos, producir una inflamación de bajo grado y participar en la regulación del apetito a través del eje intestinal (14,15). En la figura 5 podemos ver representados algunos de estos mecanismos.

- [Figura 5: Vías por las que la MI puede alterar el metabolismo humano produciendo obesidad y resistencia a la insulina \(15\).](#)



1.- Translocación bacteriana crónica debido al aumento de la permeabilidad intestinal que puede conducir a una inflamación sistémica permitiendo la entrada de macrófagos en el tejido adiposo visceral y la activación de las células Kupffer en el hígado y la resistencia a la insulina. 2.- Los ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) alteran la lipogénesis de novo y la gluconeogénesis al reducir la producción de ácidos grasos libres en el tejido adiposo visceral.

Conocer estos mecanismos y profundizar en los efectos que los diferentes componentes de la **dieta**, así como los **probióticos** y los **prebióticos**, tienen sobre la

modulación de la MI constituirían una herramienta útil para tratar de revertir esta disbiosis.

Además, este conocimiento nos permitiría manejar una información clave para mejorar las estrategias de intervención nutricional no solo para tratar la obesidad sino también para prevenirla (16).

2. Objetivos

Los **objetivos principales** de este trabajo son:

- Analizar las diferencias en la composición de la MI de las personas obesas con respecto a la de la población en normopeso.
- Valorar la relación existente entre la composición de la MI y la obesidad. En este punto abordaremos la influencia que tiene la MI en la regulación de los depósitos de grasa corporal a través de funciones metabólicas, secretoras de hormonas intestinales y reguladoras del sistema inmunitario, y cómo la disbiosis puede alterar estas funciones.
- Analizar cómo los diferentes componentes de la dieta (carbohidratos, proteínas, lípidos, probióticos y prebióticos) modulan la MI.

El **objetivo secundario** de este trabajo es:

- Valorar la modificación de la composición de la MI (a través de cambios en la dieta, introducción de probióticos, prebióticos o simbióticos) como estrategia de apoyo al abordaje del tratamiento de la obesidad.

Las **preguntas investigables** a las que pretendemos dar respuesta serían:

- ¿Podrían las diferencias en la composición de la MI (en términos de proporción y diversidad bacteriana) de las personas obesas con respecto a las personas sanas estar relacionadas con la obesidad?

Con el análisis de estas diferencias, propuesto en el primer objetivo principal, responderemos a esta pregunta.

- ¿Se podría modificar la composición de la MI de las personas obesas a través de cambios en la dieta (alimentos específicos, probióticos, prebióticos) hacia un perfil más saludable?

Tras valorar la influencia que la MI tiene en la regulación de los depósitos de grasa corporal, y analizar cómo interaccionan los diferentes componentes de la dieta en ella podríamos hacernos una idea de qué alimentos propician una MI más saludable y cuáles no.

- ¿Existen probióticos y prebióticos cuya utilización permita revertir o mejorar las alteraciones en las funciones de la MI en las personas obesas?

Aprovechando que cada vez existe más evidencia científica en relación a los probióticos y prebióticos buscaremos estudios realizados con prebióticos, así como con cepas de diferentes probióticos, que hayan demostrado tener la capacidad de revertir alguno de los mecanismos alterados por la MI en las personas obesas.

3. Metodología

- Fuentes bibliográficas:

Al tratarse de un trabajo de revisión bibliográfica se consultaron diversas fuentes de información académica:

- Google scholar
- Pubmed
- Cochrane Library
- Libros

- Palabras clave:

“obesidad”, “sobrepeso”, “microbiota”, “probióticos”, “prebióticos”,
“obesity”, “overweight”, “gut microbiota”, “probiotics”, “prebiotics”.

- Filtros de búsqueda:

Con el fin de hacernos con una visión general de lo que nos íbamos a encontrar realizamos una búsqueda en Google Scholar a partir del año 2010 con las palabras clave. Una vez leídas algunas revisiones sistemáticas se inició la búsqueda en Pubmed ("Gastrointestinal Microbiome"[Mesh] OR "gastrointestinal microbiome" OR "gut microbiome" OR "gut microbiote") AND ("Overweight"[Mesh] OR "Obesity"[Mesh]) con los siguientes filtros: revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y estudios comparativos en humanos de cualquier rango de edad hasta noviembre de 2018 (77 estudios).

Se continuó con la búsqueda de estudios en Cochrane Library, donde se aplicaron patrones similares a los utilizados en Pubmed ("obesity" in Title Abstract Keyword AND "microbiome" in Title Abstract Keyword - in Cochrane Reviews, Trials (Word variations have been searched)') hasta noviembre de 2018 (121 estudios).

- Criterios de inclusión y exclusión de publicaciones:

Para este trabajo nos interesan todas las publicaciones en las que se relacione la **obesidad** con la **MI**, así como las **intervenciones dietéticas o con probióticos y prebióticos** (o la combinación de ambos: **simbióticos**) que puedan ejercer algún tipo de influencia en la MI. Nos hemos centrado en aquellos trabajos que correlacionan obesidad y MI en términos de proporciones bacterianas y diversidad en humanos (no animales) de cualquier edad y género, alimentos o componentes de alimentos y su relación con la composición de la MI. Hemos incluido también estudios que correlacionan los cambios en la MI inducidos por probióticos y prebióticos (nos interesa conocer la disbiosis intestinal, qué es, porqué se produce y cómo evitarla).

Se **excluyeron** aquellos trabajos que sesgaban el rango de población por localizaciones aisladas (estudios realizados con una parte específica de la población de la región X del continente Y), así como aquellos que se desviaban de la relación obesidad-MI en favor de diabetes, enfermedad metabólica, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), cáncer... o modificaciones de la MI tras intervenciones quirúrgicas (cirugía bariátrica), tratamientos farmacológicos o trasplantes fecales. También se excluyeron aquellos estudios ensayados con modelos animales, los publicados con anterioridad al año 2010 y aquellos cuyos resultados no estaban disponibles.

- Procedimiento de selección de publicaciones:
 - Después de realizar la búsqueda en Pubmed y Cochrane Library se eliminaron los duplicados de forma manual.
 - Tras una primera lectura de los “abstract” se realizó la primera selección de artículos en base a los criterios de inclusión y exclusión.
 - Después de leer los trabajos seleccionados al completo se hizo una síntesis de aquellos que contenían información relevante, del mismo modo que se descartaron aquellos que no la tenían, bien por cumplir con los criterios de exclusión, bien por no cumplir con los de inclusión.
 - Se confeccionaron tablas de resultados con los datos aportados por todos aquellos ensayos clínicos seleccionados.
 - Se detallaron los motivos de exclusión de todos aquellos estudios descartados en otras tablas.

4. Resultados

4.1 Selección de resultados:

Tras identificar 198 estudios en las búsquedas en Pubmed (77 estudios) y Cochrane Library (121 estudios) se excluyeron los duplicados de forma manual (36 estudios). De los 162 resultantes se excluyeron aquellos afectados por los criterios de exclusión (82 estudios). Clasificación de los estudios desechados por los diferentes motivos de exclusión:

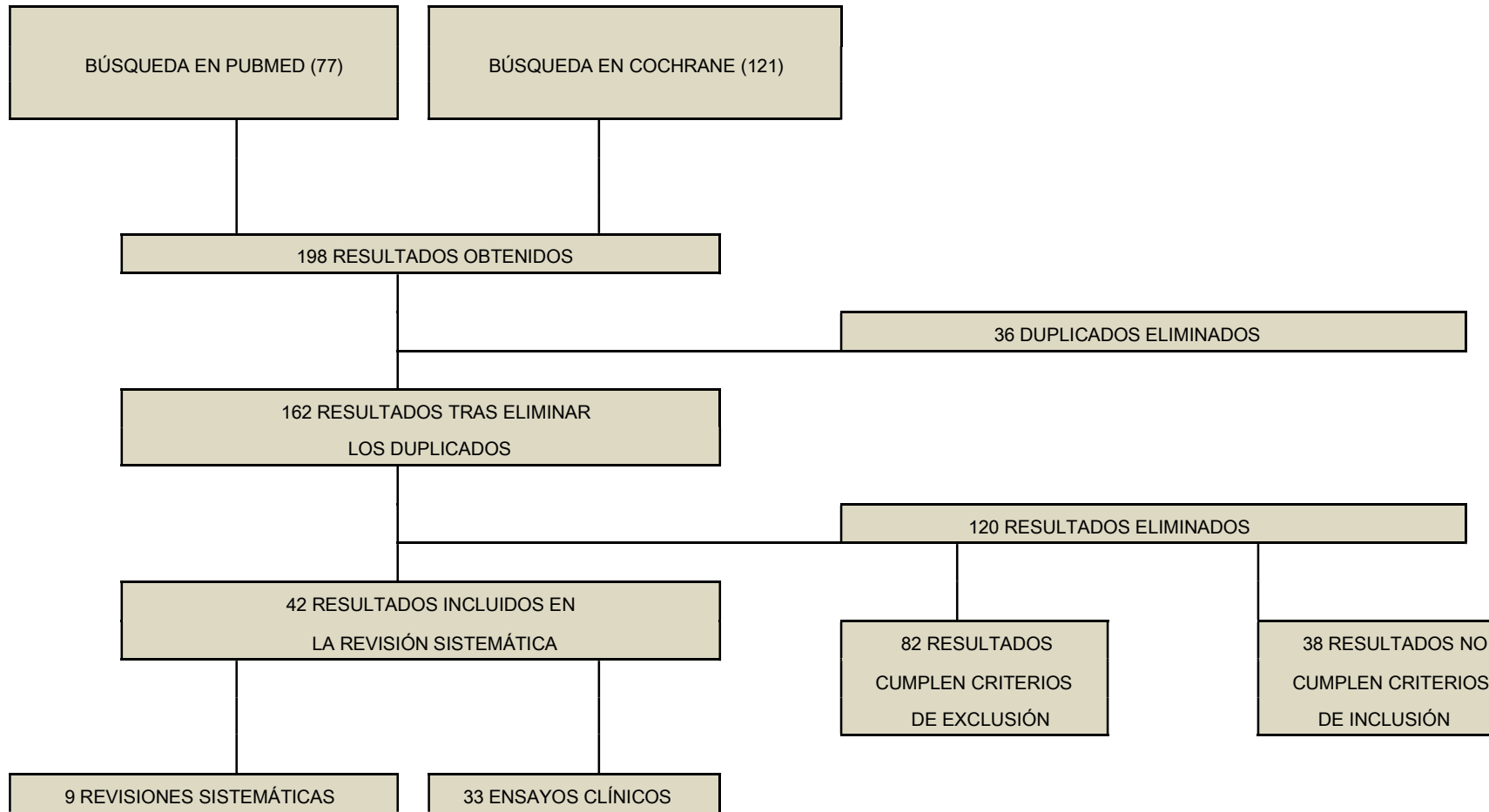
- Enfoque en diabetes, enfermedad metabólica, NAFDL, cáncer, enfermedades cardiovasculares, inflamatorias y otras patologías: 39
- Intervención quirúrgica: 16
- Intervención farmacológica: 10
- Intervenciones vía rectal (trasplante fecal): 6
- Modelos animales: 5
- Población aislada: 2
- Estudio anterior al año 2010: 1
- “Abstract” o resultados no disponibles: 3

De los 83 restantes, se excluyeron aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión, así como los inconclusos (38 estudios):

- No tratan sobre obesidad y/o MI: 28
- Estudios inconclusos: 10

Finalmente incluimos 42 estudios en nuestra selección, de los que 9 eran revisiones sistemáticas y 33 eran ensayos clínicos.

4.2 Diagrama de flujo de la revisión sistemática:



4.3 Exposición de resultados en tablas:

Con los datos de los **33 ensayos clínicos** encontrados en esos **42 artículos seleccionados** se confeccionaron 2 tablas de resultados: una con los ensayos clínicos en los que se realizaron intervenciones dietéticas (*tabla 1*) y otra con los ensayos clínicos en los que se intervino con pre, pro o simbióticos (*tabla 2*). Las 10 revisiones sistemáticas se incluyeron en otra tabla (*tabla 3*).

A su vez se expusieron los estudios rechazados con los motivos de la exclusión en otras 2 tablas, una con los estudios excluidos de la búsqueda de Pubmed (*tabla 4*) y otra con los excluidos de la búsqueda de Cochrane (*tabla 5*).

De los 33 ensayos clínicos, en 19 (57,6%) se realizaron intervenciones dietéticas, mientras que en los 14 restantes (42,4%) se intervino con un tratamiento pre, pro o simbiótico.

El número de pacientes incluidos en la totalidad de los ensayos fue de 2078 (un promedio de 100 pacientes por ensayo) variando el número por ensayo de 10 a 297 pacientes. Solo 9 de los estudios incluidos fueron publicados antes del año 2016, mientras que los 24 restantes (72,7%) han sido publicados en los últimos 3 años.

La duración de las intervenciones varió desde 1 día a 2 años, con un seguimiento en uno de los estudios a los 8-9 años.

• **Tabla 1: Ensayos clínicos con intervención dietética.**

Nº	Estudio	Intervención		Población		Microbiota
		Descripción	Seguimiento	n	Descripción	
1	Dao et al., 2016 (17)	Restricción calórica + dieta de estabilización de peso (normocalórica) en 2 grupos con distinta presencia fecal de Akkermansia muciphila: Akk HI (+100 veces más cantidad en heces) y Akk LO	12 semanas (6 sem. Restricción + 6 sem. Estabilización)	49	Akk LO, n=24 Akk HI, n=25	↑ Riqueza de genes en el m fecal en Akk HI tras interve +500 genes correspondiente especies (13 Firmicutes, 5 B 1 Actinobacteria y 1 Euryar
2	Heinsen et al., 2016 (18)	VLCD durante 3 meses (800 Kcal/d) seguida de dieta de mantenimiento de peso (1600 Kcal/d) otros 3 meses.	6 meses	18	18 sujetos obesos: 15 mujeres 3 hombres	Cambio significativo de la di la MI con ↑ de la especie in (Acinetobacter) tras los 3 m Remisión de estos cambios del inicio del estudio tras fa mantenimiento
3	Beaumont et al., 2017 (19)	Dieta HPD. Ensayo aleatorizado doble ciego con suplementación isocalórica en 3 grupos: CAS, SOY y Control (maltodextrina)	3 semanas	38	Adultos entre 18 y 45 años de edad con sobrepeso (IMC: 25-30 Kg/m ²)	Sin cambios significativos en composición de la microbiota aunque con diferentes conc fecales y urinarias de metab producidos por la MI en gru SOY. Amoniaco fecal, µg/g: control 177.08 ±20.12; CAS ±39.58; SOY 268.63 ±51.76;
4	Haro et al., 2017 (20)	Se estudia la capacidad de restaurar la disbiosis intestinal en pacientes obesos con diferente grado de disfunción metabólica a través de 2 dietas saludables: MED y LF	2 años	106	Sujetos masculinos: 33 MetS-OB 32 NonMetS-OB 41 NonMetS-NonOB	Antes de la intervención: ↓ Actinobacteria y Bacteroi en el grupo MetS-OB ↓ abundancia de géneros B (p=0.002 Q=0.015), Prevot (Q=0.021), Roseburia (p=0.0

						Faecalibacterium (p=0.002 Q=0.015) y Ruminococcus (p=0.019 Q=0.040) en el grupo MetS-OB vs NonMetS-NonOB Tras 2 años de intervención: ↑ abundancia de géneros Bacteroides, Prevotella y Faecalibacterium (p<0.001, p<0.001, p=0.001) en grupo MetS-OB.	
5	Han et al., 2015 (21)	Ingesta de 180 g/d de kimchi (plato tradicional coreano) fresco o fermentado para analizar su impacto sobre los parámetros metabólicos y la obesidad.	8 semanas	24	Mujeres obesas de 30 a 60 años con un IMC>25 Kg/m ²	Mayor impacto sobre la MI del kimchi fermentado: ↓ F/B ↑ Bacteroides y Prevotella ↓ Blautia Presencia de Bifidobacterium longum	↓ peso corporal (69.4 ±7.02 a 69.0 ±7.70, p=0.525), ↓ perímetro de cintura (95.9 ±5.77 a 94 ±5.732, p=0.580), ↓ IMC (27.8 ±2.20 a 27.6 ±2.5, p=0.890), ↓ porcentaje de grasa corporal (39.4 ±4.63 a 38 ±5.31, p=0.659) y colesterol
6	de Souza et al., 2015 (22)	Suplementación oral con 30 g GLN vs 30 g ALA	14 días	33	Adultos obesos y con sobrepeso (IMC entre 25.3 y 47.12 Kg/m ²) entre 23 y 59 años de edad	↓ proporción F / B de 0,85 a 0,87 en GLN ↓ géneros Dialister, Dorea, Pseudobutyrvibrio y Veillonella (todos del phyla Firmicutes)	Sin diferencias en peso corporal ni perímetro de cintura
7	Most, Penders et al., 2017 (23)	Suplementación con polifenoles Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo: 1. EGCE + RES, 282 y 80 mg/d 2. PLA	12 semanas	37	19 mujeres y 18 hombres de 37,8 ±1,6 años con un IMC: 29,6 ± 0,5 Kg/m ²	↓ Bacteroidetes y ↓ Faecalibacterium prausnitzii en hombres, pero no en mujeres.	↑ Oxidación de las grasas en hombres, no en mujeres.
8	Zhang et al., 2015 (24)	Dieta equilibrada, de energía reducida y rica en fibra (basada en granos integrales y alimentos tradicionales chinos) Se estudian los cambios en la MI en obesidad infantil, tanto en SO como en SPW.	30 días (+ 60 días en grupo SPW)	38	Niños obesos de 3 a 16 años de edad. SPW: n=17 SO: n=21	↓ diversidad y riqueza genética de la MI ↓ bacterias productoras de toxinas y potencialmente patógenas ↑ Bifidobacterium spp.	A los 30 días: ↓ peso grupo SO: 9,5 ± 0,4% ↓ peso grupo SPW: 7,6 ± 0,6% A los 90 días: ↓ peso grupo SPW: 18,3 ± 1,0%
9	Song et al., 2015 (25)	SCF vs PLA	12 semanas	28	Mujeres obesas coreanas	↑ Bacteroides y Bacteroidetes ↓ Ruminococcus	↓ circunferencia de la cintura y masa grasa en grupo SCF vs PLA (p < 0.05).
10	Vuholm et al.,	Introducción de cereales integrales	6 semanas	70	Adultos sanos (38)	Sin cambios en la composición de la MI	Sin valorar

	2017 (26)	como WGW y WGR en comparación con RW en un ensayo paralelo aleatorizado para analizar los cambios en la MI y los síntomas gastrointestinales.			mujeres y 32 hombres) con una edad promedio de 51,0 ± 9.4 y un IMC: 27,8 ± 1,9 Kg/m ²	↓ Butirato fecal en el grupo RW (-38%) en comparación con los grupos WGW (+25%) y el grupo WGR (-1%). Sin cambio en el resto de los SCFA ↑ flatulencia en WGW y WGR que en RW	
11	Fava et al., 2012 (27)	Análisis de las modificaciones de la MI a través de 5 dietas diferentes tras una línea de base consistente en una dieta rica en HS durante 4 semanas. Las 5 dietas aleatorias posteriores: 1. HS 2. HM/HGI, ↑ MUFA y ↑ IG 3. HM/LGI, ↑ MUFA y ↓ IG 4. HC/HGI, ↑ HC y ↑ IG 5. HC/LGI, ↑ HC y ↓ IG	28 semanas (4 + 24 semanas)	88	Sujetos con riesgo de enfermedad metabólica	↓ total de bacterias en dietas altas en MUFA ↑ concentraciones fecales de SCFA en dietas HS ↑ Bifidobacterias en dietas bajas en grasas y HC (p=0.005 para HC/HGI, p=0.052 para HC/LGI) ↑ Bacteroides (p=0.038) para HC/HGI ↑ Faecalibacterium prausnitzii (p=0.022 para HC/HGI, p=0.018 para HS).	Las modificaciones en el número de Bacteroides se correlacionaron inversamente con el peso corporal
12	Bendtsen et al., 2017 (28)	Se estudia la ingesta de calcio como posible acelerador de la pérdida de peso y masa grasa a través de una mayor excreción de grasa fecal Estudio aleatorizado de intervención con una dieta con 500 Kcal menos de las correspondientes HD (1500 mg Ca/d) o LD (600 mg Ca/d).	24 semanas	80	69 mujeres y 11 hombres de 44 ± 1 años de edad y un IMC: 30,6 ± 0,3 Kg/m ²	↑ Papillibacter relacionada con la pérdida de masa corporal y masa grasa	<u>Pérdida de peso corporal:</u> HD: -6,6 ± 1,3 Kg LD: -7,9 ± 1,5 Kg <u>Pérdida de masa grasa:</u> HD: -7,8% ± 1,3% LD: -8,5% ± 1,1% Ambas pérdidas más relacionadas con la restricción calórica que con la dieta alta en calcio.
13	Fernández-Raudales et al., 2012 (29)	Se estudian los cambios en la MI inducidos por LGS, S y M	3 meses	64	Sujetos masculinos de 32 ± 7 años, con IMC promedio de 29 ± 4 Kg/m ² LGS (n= 19), S (n= 23) y M (n=22)	↓ Firmicutes en grupos LGS y S ↑ Bacteroidetes en grupos LGS y S ↓ F/B en LGS y S, = M ↑ Bacteroides-Prevotella en LGS ↑ Lactobacillus en M ↑ Faecalibacterium en LGS ↑ Eubacterium y Clostridium en S ↑ Roseburia en M	Sin valorar
14	Pu et al., 2016 (30)	Estudio clínico cruzado, aleatorizado, doble ciego de	30 días	25	Sujetos con riesgo de síndrome	↑ Parabacteroides con dietas ricas en MUFA solo en obesos (no sobrepeso ni	Sin valorar

		intervención multicéntrica con 5 mezclas de aceites de diferentes riquezas en ácidos grasos insaturados (<35% LIP). <u>Tres dietas ricas en MUFA:</u> 1. Canola 2. CanolaDHA 3. CanolaOleic <u>Dos dietas ricas en PUFA:</u> 4. CornSaff (maíz/cártamo al 25:75) 5. FlaxSaff (lino/cártamo al 60:40)			metabólico con obesidad, sobrepeso o normopeso	peso normal) ↑ Parabacteroides con dietas CanolaOleic, Corn-Saff y FlaxSaff (alto contenido en Ác. Oléico) sobretudoo en sujetos obesos. ↑ Faecalibacterium (F. prausnitzii) con Cánola-Oleic en comparación con CánolaDHA, lo que se considera un indicador de salud por su efecto antiinflamatorio. ↑ F/B con CánolaDHA, lo que puede ↑ LDL-C	
15	Davies et al., 2017 (31)	Análisis de la MI de sujetos que siguen diferentes dietas: 1. Dieta occidentalizada normal (53.0% de n) 2. Dieta occidentalizada obesa (16.0% de n) 3. Dieta saludable (31.0% de n)	1 día	81	45 mujeres y 36 hombres con un IMC promedio de $28.3 \pm 7.01 \text{ Kg/m}^2$	↑ F/B (53.0 ± 0.18 vs 38.0 ± 0.18) en dietas occidentalizadas vs saludable. Se utiliza el coeficiente de correlación de Pearson como indicador del tamaño del efecto en los índices de diversidad alfa. Dieta occidentalizada: tamaño de efecto de 0.22 IMC: tamaño del efecto de 0.16 La dieta occidentalizada es un factor crítico para causar disbiosis en comparación con los IMC obeso o sobrepeso	Sin valorar
16	Blaedel et al., 2016 (32)	Se investiga si la ANGPTL4, inhibidora de la lipoproteína lipasa, se puede aumentar en el plasma de hombres con sobrepeso a través de la dieta, y si ese aumento está mediado por la MI. Ensayo con 3 grupos: 1. Polvo de inulina; 2. Leche entera en grasa; 3. Agua (control) en dietas isoenergéticas estandarizadas.	21 días	21	Adultos de 23 a 45 años con IMC: 25-35 kg/m^2 y porcentaje de grasa corporal > 20%	↑ Bifidobacterias relativo en el grupo inulina ↑ Roseburia relativo en el grupo leche entera Cambios en la MI no asociados a los niveles plasmáticos de ANGPTL4	Sin valorar
17	Fabian et al., 2017 (33)	Dieta reducida en grasas y calorías, 1200 Kcal/d + 225 min semana les	6 meses (controles al	46	Mujeres postmenopáusicas	Los cambios en F/B a las 2 semanas fueron:	Las diferencias en la pérdida de peso a los 6 meses

		de ejercicio físico	inicio, a las 2 semanas y a los 6 meses)		con riesgo de cáncer de mama e IMC > 27 Kg/m ² (IMC medio de 31,0 Kg/m ²)	↑ Bacteroidetes 10% y ↓ Firmicutes 8% en mujeres cuya pérdida a los 6 meses fue > 10%. ↓ Bacteroidetes 11% y ↑ Firmicutes 16% en mujeres cuya pérdida a los 6 meses fue < 10%.	dependió de la mayor o menor adhesión a las recomendaciones dietéticas durante las primeras semanas. Pérdida de peso relativa a los 6 meses = 11.9%
18	Jumpertz et al., 2011 (34)	Ensayo clínico que correlaciona los cambios en la carga de nutrientes en la dieta con la rápida modificación de la MI responsable de la eficiente recolección de energía (mayor o menor pérdida de energía fecal). Se alternaron aleatoriamente 2 dietas: 2400 y 3400 Kcal/d, con período de lavado.	Períodos de 3 días: 3 días dieta de mantenimiento o de peso → 3 días dieta de 2400 ó 3400 Kcal/d → 3 días dieta de mantenimiento o de peso (o período de lavado)	21	Hombres adultos de raza blanca: 12 magros con IMC entre 18.5 y 25 kg/m ² 9 obesos con , IMC ≥ 30	Tras dieta de 2400 Kcal/d: ↑ Firmicutes (r = 0.43; P = 0.06) ↓ Bacteroidetes (r = -0.43; P = 0.06) Tras dieta de 4300 Kcal/d: ↑ Firmicutes (r = 0.47; P = 0.04) ↓ Bacteroidetes (r = -0.47; P = 0.04) Un ↑ Firmicutes del 20% ≈ ↑ absorción de nutrientes de 150 Kcal	Sin valorar
19	Frankenfeld et al., 2014 (58)	Se analizan dos metabolitos bacterianos intestinales de la daidzeína, fitoestrógeno presente en los alimentos de soja: la ODMA y el equol. Intervención: un producto de soja Análisis en orina de los metabolitos	3 días	297	Adultos entre 18 y 95 años	60 sujetos no productores de ODMA 173 sujetos no productores de equol Obesos: 2.8 veces más probabilidad de no ser productores de ODMA. No se observó lo mismo para equol.	Sin valorar

AA: aminoácidos; **Akk HI:** grupo Akkermansia municipihila alto; **Akk LO:** grupo Akkermansia municipihila bajo; **ALA:** L-Alanina; **ANGPTL4:** proteína similar a la angiopoyetina 4; **Canola:** aceite de colza; **CanolaDHA:** aceite de colza enriquecido con ácido docosahexahenoico; **CanolaOlei:** aceite de colza enriquecido con ácido oleico; **CAS:** caseína; **EGCE:** Epigalocatequina-3-galato; **CornSaff:** aceite de maíz y cártamo al 25:75; **F/B:** Firmicutes/Bacteroidetes; **FlaxxSaff:** aceite de lino y cártamo al 60:40; **GLN:** L-Glutamina; **HD:** dieta alta en calcio; **HGI:** índice glucémico alto; **HM:** grasas monoinsaturadas; **HPD:** dieta rica en proteínas; **HS:** grasas saturadas; **IG:** índice glucémico; **IMC:** índice de masa corporal (kg/m²); **LD:** dieta baja en calcio; **LF:** dieta baja en grasas; **LGI:** índice glucémico bajo; **LGS:** leche de soya con bajo contenido en glicinina; **M:** leche bovina; **MED:** dieta mediterránea; **MetS-OB:** obesos con enfermedad metabólica; **MI:** microbiota intestinal; **MUFA:** ácidos grasos monoinsaturados (ác. oléico); **n:** número de sujetos participantes en el ensayo; **NonMetS-NonOB:** no obesos; **NonMetS-OB:** obesos sin enfermedad metabólica; **ODMA:** O-desmetilangolensina;

PLA: placebo; **PUFA:** ácidos grasos poliinsaturados (DHA). **RES:** resveratrol; **RW:** trigo refinado; **S:** leche de soya convencional; **SCF:** Schisandra chinensis; **SCFA:** ácidos grasos de cadena corta; **SO:** obesidad relacionada con la dieta; **SOY:** proteína de soya; **SPW:** síndrome de Prader-Willi; **VLCD:** dieta muy baja en calorías; **WGR:** centeno integral; **WGW:** trigo integral.

• **Tabla 2: Ensayos clínicos con intervención pre, pro o simbiótica**

Nº	Estudio	Intervención		Población		Resultados	
		Descripción	Seguimiento	n	Descripción	Microbiota	Antropometría
20	Nicolucci et al., 2017 (35)	Ensayo doble ciego controlado con PLA: OI (8 g/d) vs PLA (maltodextrina)	16 semanas	42	Niños de 7 a 12 años OI: n=22 PLA: n=20	↑ Bifidobacterium spp. ↓ Bacteroides vulgatus	↓ peso corporal (3,1 %) ↓ porcentaje de grasa corporal (3,8 %) ↓ porcentaje de grasa del tronco (2,4 %)
21	Stenman et al., 2016 (36)	Intervención simbiótica. Ensayo aleatorizado en 4 grupos: 1. PLA, celulosa microcristalina 12 g/d 2. LU, 12 g/d 3. B420 1010 CFU/d en celulosa microcristalina 12g/d 4. LU + B420 12g + 1010 CFU/d	6 meses	225	Adultos entre 18 y 65 años IMC: 28-34,9 kg/m ² Relación cintura/cadera ≥ 0,88 para hombres y ≥ 0,83 para mujeres	↑ Concentración de SCFA (propiónico, butírico y valérico) en heces	<u>Probiótico (B420) con o sin prebiótico (LU):</u> ↓ masa grasa corporal [LU+B420: -4.5% (p=0.02); LU: +0.3%(p=1); B420: -3.0%(p=0.28)] ↓ circunferencia de la cintura [LU+B420: 2.7%→2.6cm (p=0.047)] ↓ consumo de energía y peso corporal [B420 ↓300 Kcal/d; LU+B420 ↓210 Kcal/d]. <u>Probiótico (B420) con prebiótico (LU):</u> efecto sinérgico ↑ masa corporal magra <u>Prebiótico (LU) solo:</u>

							sin efectos probados
22	Reimer et al., 2017 (37)	Prebióticos y proteínas dietéticas en barras de refrigerios isocalóricos a 4 grupos: 1. Control 2. ITF 3. whey 4. ITF + whey	12 semanas	125	Adultos con sobrepeso u obesidad	↑↑ filobacterias Actinobacteria en los grupos ITF e ITF + whey ↑ género Bifidobacterium en los grupos ITF e ITF + whey	↓ grasa corporal únicamente en el grupo whey (-0.9 ±1.6%, p=0.021) ↑ plenitud a media mañana en el grupo ITF + whey (41.5 ±6.5) vs control (20.6 ±3.1) (p=0.035)
23	Nagata et al., 2017 (38)	Dieta + ejercicio físico durante 6 meses y luego suplementación con una bebida con LcS durante otros 6 meses	12 meses (6 meses + 6 meses)	34	12 niños obesos (edad promedio 10.8 años) 22 niños control (edad promedio 8.5 años)	↑ concentración fecal de Bifidobacterium (7,2 ±1,2 Log10cells/g antes de la ingestión frente a 9,1 ±1,2 Log10cells/g después de la ingestión)	↓ peso corporal (-2,9 ±4,6%) en el grupo obeso
24	Canfora et al., 2017 (39)	GOS (15 g/d) vs PLA	12 semanas	44	Hombres de 45 a 70 años, prediabéticos, con sobrepeso u obesos (IMC: 28 a 40 kg/m ²)	↑ Abundancia de especies de Bifidobacterium en heces en 5 veces. Sin cambios en la diversidad microbiana.	Sin cambios en la composición corporal ni en el tejido periférico o adiposo.
25	Han et al., 2015 (40)	Ingesta de raíces de Rhemannia glutinosa, Libosch (Shu Dihuang)	8 semanas	12	Mujeres de mediana edad (40 a 65 años) con IMC > 25 kg/m ²	↑ phylum Actinobacteria ↑ género Bifidobacterium ↓ phylum Firmicutes ↓ género Blautia	↓ circunferencia de cintura de 947.3 ± 67.92 mm a 922.4 ± 74.64 mm, p= 0.035
26	Lambert et al., 2016 (41)	Ingesta de 15 g/d PF en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	12 semanas	50	41 mujeres y 9 hombres de 44 ± 15 años e IMC: 32,9 ± 5,9 Kg/m ²	Sin cambios en la MI	↓ peso corporal en grupo PF de 0,81 ± 0,37 Kg ↑ peso corporal en grupo PL de 0,40 ± 0,39 Kg
27	Rahat-Rozenblomm et al., 2016 (42)	Se estudian los efectos de IN y RS en los SCFA y la respuesta de las hormonas intestinales relacionadas con el apetito, como GLP-1, PYY y ghrelina en OWO y LN. Grupos: 1. GLU: control, 75 g de glucosa 2. IN: 75 g glucosa + 24 g inulina 3. RS: 75 g glucosa + 28,2 g almidón resistente	1 día	25	Adultos de 18 a 65 años con IMC: 20-35,3 Kg/m ² OWO: IMC≥25, n=13 LN: IMC<25, n=12	↑ SCFA en GLU en IN, no en RS ↓ ghrelina en grupo IN vs GLU 6 horas después de la intervención, lo que se correlacionó con ↑ SCFA (p=0.057). Sin diferencias significativas en cantidad de SCFA y respuestas hormonales entre LN y OWO.	Sin valorar

28	Pedret et al., 2018 (43)	Se estudia el efecto positivo de un extracto de Ba8145 sobre la acumulación de grasa visceral abdominal en personas con obesidad abdominal. Grupos: 1. PLA, 2. Ba8145, 3. h-k Ba8145	12 semanas	129	Mujeres y hombres de > 18 años con un perímetro de cintura ≥ 102 cm hombres y ≥ 88 cm mujeres.	↑↑ Akkermansia spp. En Ba8145 (0,584%) ↑ Akkermansia spp. En h-k Ba8145 (0,053%) con respecto al grupo placebo (0,008%) La abundancia de Akkermansia spp. está inversamente relacionada con el peso	↓ circunferencia de cintura en Ba8145 -1.75 cm (promedio) y en h-k Ba8145 -1.84 cm (promedio) ↓ IMC en Ba8145 -0.349 Kg/m ²
29	Herrera et al., 2017 (44)	Se valoran los cambios en la adiposidad en niños con sobrepeso u obesidad tras una intervención probiótica: VSL # 3 + dieta rica en F/V vs PLA + dieta rica en F/V	12 semanas	31	Niños de 7 a 16 años con un percentil del IMC promedio de 96,5	Sin valorar	Los probióticos no produjeron cambios en la adiposidad en el percentil del IMC de los niños con respecto a la dieta rica en F/V
30	Jones et al., 2017 (45)	Se valoran, entre otros parámetros, los cambios en la adiposidad, la MI, las hormonas reguladoras del apetito y la grasa hepática tras una intervención con el probiótico VSL # 3 vs placebo	16 semanas	19	Adolescentes latinos obesos, entre 12 y 18 años, con un percentil del IMC promedio ≥ 95	Sin cambios detectables significativos en la MI	↑ adiposidad total (%) (-1.7 \pm 1.6 vs -1.3 \pm 0.5) ↑ adiposidad troncal (%) (-3.3 \pm 0.8 vs -1.8 \pm 0.8) Sin efecto sobre la grasa, ni las hormonas reguladoras del apetito, ni la grasa hepática.
31	Vasto et al., 2016 (46)	Se analizan los efectos nutraceuticos de la ingesta regular de β -glucanos (fibra soluble) sobre el metabolismo de la glucosa, las concentraciones plasmáticas de las hormonas reguladoras del apetito y la MI. Intervención: 80 g de pasta enriquecida con un 6% β -glucanos 4 veces/semana	30 días	10	Voluntarios sanos con sobrepeso	↑ Bifidobacterium longum (bacteria probiótica) en un 80% ↓ Enterococcus faecum (patógeno humano) en un 90%	Sin cambios en peso corporal ni IMC tras los 30 días de intervención, aunque sí que hubo cambios en las concentraciones plasmáticas de hormonas reguladoras del apetito: ↑ GLP-1 postprandial y a los 30 días (+200 pmol/l x180 min); ↑ Ghrelina y PYY postprandial y a los 30 días (+20000 pg/ml x 180 min). Sin cambios en GLP-2 ni CCK.
32	de Lorenzo et al., 2017 (47)	impacto de un POS en el sistema serotoninérgico y la composición corporal de 3 fenotipos distintos: - NWO - PreOB/OB - NWL	9 semanas	48	Mujeres: 24% era NWO (IMC de normopeso, <25kg/m ² , con ↑% grasa	Sin valorar	<u>Diferencias significativas entre grupo NWO y NWL:</u> peso (%14,31), IMC (%16,95), circunferencia de cadera (Δ %9,4) <u>Diferencias entre grupo NWO y PreOB/OB:</u>

					corporal y ↓% masa magra) 26% era NWL 50% era PreOB/OB		peso (%25,06), IMC (%35,22), cintura (Δ%18,93), circunferencia de cadera (Δ%14,50) <u>Diferencias entre los grupos NWO y PreOB/OB:</u> peso (Δ%9,40), IMC (Δ%15,62)
33	Karlsson et al., 2015 (48)	Se estudian los efectos del LF19 durante la infancia	Intervención a los 4 meses de edad hasta los 13 meses. Seguimiento a los 8 – 9 años	120	Niños desde es destete (3 a 14 meses) hasta los 8 – 9 años.	Sin valorar	Sin cambios en IMC, crecimiento, perímetro abdominal, índice de masa grasa, índice de masa libre de grasa, porcentaje de grasa troncal, porcentaje de grasa androide/ginoide (p > 0.05)

B420: Bifidobacterium animalis ssp. Lactis 420; **Ba8145:** Bifidobacterium animalis spp. Lactis CECT 8145; **CG:** grupo control; **F/V:** frutas y verduras; **GLP-1:** péptido similar a glucagón; **GLU:** glucosa; **GOS:** galactooligosacáridos; ; **h-k Ba8145:** Bifidobacterium animalis spp. Lactis CECT 8145 muerta por calor; **IG:** grupo intervención; **IMC:** índice de masa corporal; **IN:** inulina; **ITF:** fructanos tipo inulina; **LcS:** Lactobacillus shirota; **LF19:** Lactobacillus paracasei ssp. Paracasei F19; **LN:** sujetos magros; **LU:** Fibra dietética Litesse® Ultra polidextrosa; **n:** número de sujetos participantes en el ensayo; **NWL:** peso normal magro; **NWO:** peso normal/obeso; **OI:** inulina enriquecida con oligofructosa; **OWO:** sujetos sanos con sobrepeso/obesidad; **PF:** fibra de guisante amarillo; **PLA:** placebo; **PreOB/OB:** preobeso/obeso; **POS:** Psicobiótico (probiótico con efectos psíquicos); **PYY:** péptido-tirosina-tirosina; **RS:** almidón resistente; **SCFA:** ácidos grasos de cadena corta; **whey:** proteína de suero.

• **Tabla 3: Revisiones sistemáticas incluidas**

Nº	Estudio	Síntesis
34	Seganfredo et al., 2017 (49)	<p>Revisión en la que se analizan diferentes estudios de intervención: 17 de intervención dietética, 11 de cirugía bariátrica y 15 de manipulación de la microbiota.</p> <p><u>Resultados:</u> Las dietas restrictivas disminuyeron la abundancia de microbiota.</p> <p>Las intervenciones quirúrgicas aumentaron la presencia del phylum Proteobacteria.</p> <p>Los probióticos tendían a reducir la grasa corporal.</p> <p>Los prebióticos aumentaron la producción de butirato y contribuyeron a mejorar la barrera intestinal.</p>
35	Crovesy et al., 2017 (50)	<p>Revisión sistemática que evalúa los estudios realizados con Lactobacillus y sus efectos sobre la pérdida de peso y la masa grasa.</p> <p>En ella se muestra que los probióticos son potencialmente capaces de ayudar tanto en la pérdida de peso como en la reducción de masa grasa en personas con sobrepeso.</p> <p>Los probióticos que ayudan a dicha pérdida de peso cuando se consumen durante 12 semanas incluyen Lactobacillus gasseri, L. Rhamnosus, L. Amylovoros, L. plantarum asociado con L. curvatus y L. acidophilus asociado con L. casei.</p>
36	Pihl et al., 2016 (51)	<p>Revisión sistemática de los diferentes factores que pueden alterar la MI y conducir a la obesidad infantil.</p> <p>Factores como la genética del huésped, la dieta, la edad, el medio ambiente, el uso de prebióticos, probióticos, antibióticos... pueden estar involucrados en muchas fases de la patogénesis de la obesidad.</p> <p>Al parecer los mayores impactos que puede sufrir la MI de un neonato son la exposición temprana a antibióticos, la cesárea y la alimentación de fórmula. El aumento de la prevalencia de dichos factores podría guardar relación con el aumento de la obesidad infantil, y su estudio podría, según esta revisión, presentarse como un gran desafío para abordar la obesidad infantil.</p>
37	Sze et al., 2016 (52)	<p>Revisión de estudios que tratan de utilizar la variación de la MI como herramienta para predecir la obesidad. Una búsqueda de marcadores específicos basados en microbiomas que puedan asociarse a la obesidad.</p>

		<p>Si bien es cierto que existe una asociación entre los cambios en la MI y la obesidad, ésta es más pequeña de lo que los actuales estudios de microbiomas pueden detectar.</p> <p>Probablemente la relación entre MI y obesidad no pueda ser detectada a partir de la información taxonómica facilitada por la secuenciación de gen 16S rRNA sino más bien por las evidencias de un conjunto común de transcripciones de genes y metabolitos producidos a partir de determinadas estructuras del microbioma.</p>
38	Dror et al., 2017(53)	<p>Metanálisis que explora el impacto de los diferentes productos que pueden alterar el MI. Se encuentra alguna evidencia como una pequeña, aunque significativa, pérdida de peso en adultos y un aumento de peso en bebés y niños que ingieren probióticos. En concreto, la ingesta de un suplemento de Lactobacillus durante 2 a 3 meses con $2,7 \times 10^{10}$ UCF/d se asoció a una pérdida de peso significativa en adultos obesos (DME -0.54 [-0.83, -0.25]) mientras que en bebés la suplementación con fórmulas enriquecidas con Lactobacillus de 3 semanas a 10 meses se asoció a un aumento de peso (DME 0.30 [-0.01, 0.62]).</p> <p>Sin embargo, debido a la gran diversidad de intervenciones probióticas empleadas por los diferentes estudios, cada una con un impacto diferente en la MI, se encuentra una enorme dificultad a la hora de extraer conclusiones sobre la influencia de los pre, pro y simbióticos en el peso corporal.</p>
39	Yun et al., 2017 (54)	<p>Estudio comparativo en el que se trata de relacionar las diferencias en la MI en función del IMC de una población coreana a través de la secuenciación del gen 16S RNAr.</p> <p>La falta de estudios estadísticamente significativos con un gran tamaño de muestra podría estar detrás de la cantidad de resultados contradictorios de asociaciones entre la MI y el IMC.</p> <p>Este estudio trata de ganar peso a nivel estadístico con una muestra lo suficientemente grande ($n = 1463$) de una población asiática de Seúl, Corea del Sur.</p> <p>Si bien los resultados no apoyan la hipótesis de que una mayor proporción Firmicutes:Bacteroidetes contribuye a la fisiopatología de la obesidad, sí que parece haber consistencia en la diversidad de la MI: inferior en individuos obesos con respecto a los individuos de IMC normal.</p> <p>Así pues, aunque no se encontraron diferencias significativas en las proporciones Firmicutes:Bacteroidetes entre los tres grupos de IMC, sí que las hubo a nivel de familia y género.</p>
40	Cândido et al., 2018 (55)	<p>Las dietas ricas en grasas tienen una gran relevancia en la promoción de la disbiosis, que a su vez nos conduce a un perfil obesogénico y proinflamatorio.</p> <p>En esta revisión sistemática se recopilan los resultados de estudios que relacionan las dietas ricas en las diferentes grasas, como los ácidos grasos saturados (SFA), los ácidos grasos</p>

		<p>monoinsaturados (MUFA) y los ácidos grasos poliinsaturados "omega-3" (PUFA) con las modificaciones en la MI. Así se llega a interesantes conclusiones como:</p> <p>Los SFA están relacionados con aumento de la proporción Firmicutes:Bacteroidetes, aumento de peso, aumento de la permeabilidad intestinal y estado proinflamatorio.</p> <p>Los PUFA omega-3 modulan positivamente el ecosistema del huésped y tienen propiedades antiinflamatorias.</p> <p>El consumo de MUFA y SFA está altamente asociado con el enterotipo Bacteroides.</p> <p>Los MUFA y PUFA omega-3 podrían reducir el peso corporal y restaurar la MI al perfil anterior a la dieta rica en grasas. Una dosis muy pequeña de trans-10, cis-12 CLA (Ácido Linoléico Conjugado) puede reducir la masa visceral, pero con posibles efectos adversos en la enfermedad del hígado graso.</p> <p>Continua siendo complejo el papel del consumo de grasa en la MI, la inflamación sistémica de bajo grado y la obesidad, pero en base a la evidencia recogida hasta la fecha se puede decir que para prevenir o tratar la disbiosis se deben evitar las dietas ricas en grasas saturadas y alentar el consumo moderado de grasas insaturadas, tanto MUFAs como PUFAs (omega-3).</p>
41	Isolauri et al., 2016 (56)	<p>Revisión sistemática que en base a la velocidad de propagación de la obesidad en niños y adultos jóvenes se centra en su condición intergeneracional transmisible o, dicho de otro modo, la hipótesis del círculo vicioso: los niños obesos a menudo se convierten en adultos obesos y la obesidad materna sobrealimenta al feto, programando así el tamaño y la salud de niños con mayor riesgo de obesidad.</p> <p>La disbiosis puede darse de forma precoz en el período perinatal y la infancia temprana. El inóculo de bacterias del canal del parto confiere una MI muy distinta a la de neonatos por cesárea y/o sometidos a tratamientos antibióticos.</p> <p>Se estudia la causalidad entre MI y obesidad, encontrando que la abundancia de Proteobacterias se puede considerar un marcador o "firma" de disbiosis, así como una elevada presencia de Akkermansia muciphila se correlaciona inversamente con la inflamación y la alteración del metabolismo del tejido adiposo.</p> <p>Conclusión: * Los cambios en la MI preceden al desarrollo de la obesidad y pueden detectarse en las primeras semanas/meses de vida de los bebés.</p> <ul style="list-style-type: none"> * Cesáreas y exposición a antibióticos se asocian con un mayor riesgo de sobrepeso/obesidad posteriores. * La dieta occidental con su alto contenido en grasas y energía se asocia con una diversidad reducida de MI. <p>Por otro lado, la pérdida de peso con una dieta reducida en energía se acompaña de una disminución en la proporción Firmicutes:Bacteroidetes (perfil más próximo al de personas magras), y los carbohidratos no digeribles, además de contribuir a la pérdida de peso también alivian la inflamación asociada con trastornos metabólicos de niños obesos.</p>

42	Sodeborg et al., 2016 (57)	<p>Revisión sistemática que hace un recorrido sobre las modificaciones en la MI de mujeres magras y obesas durante el embarazo y su transmisión al bebé en el parto y durante la lactancia.</p> <p>Destaca las diferencias en la MI de mujeres magras y con sobrepeso durante la 2ª mitad del embarazo, encontrando un aumento en las bacterias del filo Firmicutes (Staphylococcus) y Proteobacterias (Escherichia coli) relacionado con un mayor peso al nacer, probablemente por los elevados niveles de endotoxinas plasmáticas que pueden aumentar la traslocación intestinal y contribuir a la inflamación sistémica y placentaria.</p> <p>Señala también la importancia que tiene el tipo de parto en la MI del bebé: los bebés nacidos por parto vaginal son colonizados por la microbiota del canal del parto y el tracto intestinal, alcanzando en 4 días una MI dominada por Gammaproteobacterias y alguna especie de Staphylococcus, mientras que los bebés nacidos por cesárea, inicialmente colonizados por la microbiota dérmica, muestran una MI con menos diversidad, menos Bacteroidetes, Bifidobacterium y Lactobacillus y más Clostridium.</p> <p>Estas diferencias en el microbioma temprano se asocian a un aumento del 46% en el riesgo de obesidad a los 7 años. En cuanto a la exposición temprana a antibióticos destaca la importancia de la etapa del embarazo en que la madre recibe en tratamiento. Así, los niños nacidos de madres que son tratadas con antibióticos durante el segundo o tercer trimestre del embarazo adquieren un 84% más de riesgo de obesidad a la edad de 7 años, mientras que los tratamientos con antibióticos durante el primer trimestre de embarazo no tuvieron ningún cambio estadístico en dicho riesgo.</p>
----	----------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

CLA: ácido linoleico conjugado; **DME:** diferencia de medias estandarizada; **IMC:** índice de masa corporal; **MI:** microbiota intestinal; **MUFA:** ácidos grasos monoinsaturados; **PUFA:** ácidos grasos poliinsaturados; **SFA:** ácidos grasos saturados; **UCF:** unidad formadora de colonias.

• **Tabla 4: Estudios excluidos de la búsqueda en Pubmed**

<i>Nº</i>	<i>Estudio</i>	<i>Síntesis</i>	<i>Motivo de exclusión</i>

43	Magouliotis et al., 2017 (59)	Revisión sistemática en la que se analizan los cambios en los perfiles metabólicos y de MI tras los procedimientos bariátricos.	Intervención quirúrgica
44	Reijnders et al., 2016 (60)	Estudio que analiza el efecto que dos antibióticos (amoxicilina y vancomicina) ejercen sobre la MI, y su impacto en la salud metabólica de humanos obesos.	Intervención farmacológica
45	Rebello et al., 2015 (61)	Estudio que examina los efectos de un modulador de la MI (inulina, β -glucano, antocianinas y polifenoles de arándanos) ejerce en los parámetros metabólicos (tolerancia a la glucosa en sangre) y sobre la saciedad.	Enfocado en diabetes
46	Dutton et al., 2017 (62)	Revisión sistemática que evalúa y sintetiza la evidencia existente entre el uso de antibióticos y el sobrepeso/obesidad.	Intervención farmacológica
47	Prescott et al., 2016 (63)	Revisión sistemática que trata de vincular las influencias ambientales (programación nutricional y epigenética nutricional) con el aumento de las enfermedades inmunitarias infantiles y la alergia.	Enfocado en alergias y enfermedades inflamatorias
48	Guo et al., 2017 (64)	Revisión sistemática que trata de establecer la conexión entre cirugía bariátrica y MI.	Intervención quirúrgica
49	Bergeron et al., 2016 (65)	Estudio que trata de modificar la producción de TMAO, biomarcador del riesgo de ECV mediante la modulación de la MI con un prebiótico.	Enfocado en riesgo cardiovascular

50	Emoto et al., 2015 (66)	Estudio que trata de relacionar un determinado perfil de MI con la aterosclerosis.	Enfocado en enfermedad arterial coronaria
51	Gomez-Arango et al., 2016 (67)	Estudio en el que se asocia significativamente y de forma negativa la abundancia de bacterias productoras de butirato y la producción de butirato por parte de la MI con la presión arterial y los niveles de inhibidor del activador de plasminógeno.	Enfocado en riesgo cardiovascular
52	Damms-Machado et al., 2015 (68)	Estudio en el que se observa cómo la capacidad microbiana para la producción de butirato disminuye tras una intervención bariátrica, mientras que se eleva tras una intervención dietética.	Intervención quirúrgica
53	Koh et al., 2016 (69)	Revisión sistemática que trata de correlacionar la obesidad con determinados tipos de cáncer. Concluye que la obesidad, en efecto, aumenta el riesgo de padecer determinados tipos de cáncer: Cáncer gástrico (75%) Neoplasia colorrectal (87,5%) Esófago de Barret y adenocarcinoma esofágico (66,7%) Cáncer de páncreas (66,7%)	Enfocado en cáncer
54	Moreno-Indias et al., 2016 (70)	Estudio que evalúa el posible efecto de una ingesta moderada de los polifenoles del vino tinto en la modulación de la composición de la MI y la mejora en los factores de riesgo para el síndrome metabólico en pacientes obesos.	Enfocado en síndrome metabólico
55	Murphy et al., 2017 (71)	Estudio que trata de asociar la remisión de la diabetes tipo II con los cambios en la MI tras dos tipos distintos de cirugía: bypass gástrico en Y de Roux (RYGB) y gastrectomía en manga (SG) en pacientes obesos con DM2.	Intervención quirúrgica enfocada de diabetes

56	Turnbaugh et al., 2009 (72)	<p>Estudio realizado en ratones gemelos en el que a través de la secuenciación del gen 16S rRNA se revela que hay una gran variedad de genes microbianos compartidos entre los individuos sometidos a estudio.</p> <p>Existe un "microbioma central" extenso y más identificable a nivel de gen que de linaje orgánico. Además se concluye que la obesidad queda asociada a cambios en la MI a nivel de phylum, reducción en la diversidad y representación alterada de genes bacterianos y vías metabólicas.</p>	Estudio anterior al año 2010
57	Seo et al., 2017 (73)	Estudio en el que se utiliza una mezcla de probióticos (5 cepas de Lactobacillus y 2 de Bifidobacterias) durante 60 días para modificar la MI de tal manera que se redujera la abundancia de patógenos potenciales (Citrobacter y Klebsiella) y metanógenos (Methanobrevibacter) asociados con síntomas gastrointestinales en adultos humanos.	No guarda relación con la obesidad
58	Penney et al., 2015 (74)	Revisión sistemática que evalúa la evidencia que existe sobre el papel de los ácidos biliares en la reducción de las complicaciones metabólicas de la obesidad tras la cirugía bariátrica.	Intervención quirúrgica
59	Nguyen et al., 2015 (75)	En base a los datos disponibles se analizan las diferencias y similitudes intrínsecas entre las MI murinas y humanas. A partir de ahí se analizan los cambios en las MI humanas relacionadas con distintas enfermedades.	Utilización de modelos animales
60	Haro et al., 2016 (76)	Ensayo clínico en el que se trata de identificar firmas de MI diferenciales asociadas con la obesidad en función del género y los cambios en el IMC. Se observó mediante la secuenciación del gen 16S rRNA en 39 hombres y 36 mujeres postmenopáusicas con edad y antecedentes dietéticos similares que el género Bacteroides fue menor en hombres que en mujeres cuando el IMC > 33, así como una mayor presencia de Veillonella (84,6% vs 87,2%) y Methanobrevibacter (84,6% vs 87,2%) en muestras fecales de hombres en comparación con mujeres.	Sin intervención dietética o pre, pro, simbiótica que relacione obesidad con MI
61	Pasolli et al., 2016 (77)	Revisión sistemática que trata de obtener un modelo de "microbioma sano" a partir de 2424 muestras metagenómicas obtenidas de las publicaciones de 8 estudios a gran escala con el objetivo de acercarnos a una definición de la disbiosis microbiana general.	No trata sobre obesidad

62	Del Chierico et al., 2017 (78)	Se estudia la modificación de la MI en pacientes pediátricos de NAFLD a través de la metagenómica y la metabolómica.	Enfocado en NAFLD
63	González-Sarrías et al., 2017 (79)	A través de una intervención con extracto de granada se investiga se los metabolitos de la ellagitannina influyen en los marcadores de riesgo cardiovascular en individuos sanos, con sobrepeso y obesos.	Enfocado en el riesgo cardiovascular
64	Korpela et al., 2016 (80)	Se evalúa si el uso temprano de antibióticos en lactantes anula los efectos beneficiosos que la lactancia materna tiene a largo plazo.	Intervención farmacológica
65	Most et al., 2017 (81)	Se estudian las diferencias de género en la composición de la MI y su asociación con la resistencia a la insulina.	Enfocado en diabetes
66	Gao et al., 2016 (82)	"Abstract" no disponible	"Abstract" no disponible
67	Sabate et al., 2017 (83)	Estudio que evalúa prospectivamente la prevalencia y las consecuencias del crecimiento excesivo de bacterias en el intestino delgado (SIBO) antes y después de la cirugía bariátrica.	Intervención quirúrgica
68	Palleja et al., 2016 (84)	Se describen los cambios en la composición taxonómica de la MI y el potencial funcional después del bypass gástrico en Y de Roux	Intervención quirúrgica
69	Halkjaer et al., 2016 (85)	Estudio en el que se utiliza una intervención con probióticos para reducir el riesgo de preeclampsia y diabetes gestacional en mujeres embarazadas.	Enfocado en preeclampsia y diabetes gestacional

70	Tremaroli et al., 2015 (86)	Se investigan a largo plazo los efectos de la cirugía bariátrica (bypass gástrico en Y de Roux y gastroplastia con bandas verticales) en la MI y su relación con el peso y la pérdida de masa grasa.	Intervención quirúrgica
71	Zhenget al., 2016 (87)	Se estudian los efectos de una dieta de restricción calórica y alta o baja en lácteos en los perfiles metabólicos de la orina, la sangre y las heces en mujeres con sobrepeso u obesidad.	No trata sobre la MI
72	Onishi et al., 2017 (88)	Estudio que compara las composiciones de la microbiota del intestino delgado, colon y ciego de ratones sometidos a dietas altas y bajas en grasas.	Modelos animales
73	Vetrani et al., 2016 (89)	Se estudia el metabolismo de los polifenoles, tanto a nivel de bebidas y alimentos (in vitro), como el papel del hígado en el metabolismo postcolónico de los polifenoles.	No trata sobre MI/obesidad
74	Pastor-Villaescusa et al., 2016 (90)	Se evalúa el efecto que la metformina y el estilo de vida saludable en niños obesos tiene sobre la resistencia a la insulina, la inflamación, el riesgo cardiovascular, las variantes genéticas en relación con la respuesta a la insulina y los posibles cambios en la MI.	Intervención farmacológica
75	El Kaoutari et al., 2013 (91)	Se trata del diseño de un estudio basado en microarrays capaz de detectar sondas de ADN no redundantes para más de 6500 genes que codifican glicosido hidrosilasas y liasas seleccionadas de 174 genomas de referencia de bacterias intestinales distales. Una alternativa a los estudios basados en metagenómica.	No trata sobre obesidad
76	Ejtahed et al., 2018 (92)	Revisión sistemática en la que se detallan los estudios en humanos de las modificaciones que las diferentes cirugías bariátricas producen en la MI.	Intervención quirúrgica
	Cani, 2018	Revisión sistemática que destaca el creciente interés por conocer mejor la MI, dado el creciente número de estudios	No trata sobre obesidad

77	(93)	(12900, concretamente) y la necesidad de dar al estudio de la MI un enfoque multiómico en el que se combinen los conocimientos genómicos y metabolómicos para diseccionar aún más las interacciones entre los microorganismos, el huésped y el metabolismo.	
78	Nitert et al., 2013 (94)	Estudio finlandés que trata sobre la alteración del metabolismo en la gestación temprana previniendo la diabetes gestacional a través de la ingesta de un probiótico.	Enfocado en diabetes gestacional
79	Gralka et al., 2015 (95)	Estudio que trata de analizar las alteraciones metabólicas tras la cirugía bariátrica.	Intervención quirúrgica
80	Samczuk et al., 2018 (96)	Estudio que trata de evaluar los cambios metabólicos tras diferentes técnicas de intervención bariátrica	Intervención quirúrgica
81	Barrett et al., 2018 (97)	Análisis de las diferencias de la composición de la MI de las mujeres embarazadas en función de su dieta (vegetariana/omnívora).	No trata sobre obesidad
82	Hochkogler et al., 2017 (98)	Se evalúa la reducción de ingesta de energía en hombres con sobrepeso moderado con la ingesta de 0,15 mg de nonivamida.	Intervención farmacológica
83	Kikuchi et al., 2018 (99)	Se investigan los cambios en la MI inducidos por la gastrectomía en manga laparoscópica con derivación duodenoyeyunal (LSG-DJB) y la gastrectomía en manga laparoscópica (LSG).	Intervención quirúrgica
84	Zhu et al., 2016 (100)	Se analizan los perfiles de expresión génica de NAFLD como futura línea de investigación para identificar marcadores de la enfermedad con fines preventivos y de tratamiento.	Enfocado en NAFLD
85	Heianza et al.,	Estudio centrado en relacionar los niveles bajos de metabolitos sanguíneos como TMAO y sus precursores colina y L-carnitina con el éxito a largo	No trata sobre

	2018 (101)	plazo en la reducción de peso de personas obesas o con sobrepeso sometidas a dietas bajas en calorías. Los niveles altos en estos metabolitos están relacionados con una mayor adiposidad visceral y, por tanto, se pueden utilizar como un elemento predictivo del poco éxito en el mantenimiento de peso a largo plazo. Sin embargo, estos niveles altos de TMAO y sus precursores se vinculan más a determinados alimentos ricos en colina y L-carnitina (huevos, carnes rojas y pescado) que a un determinado perfil de microbioma intestinal.	MI
86	Kouris-Blazos et al., 2014 (102)	Estudio que investiga los mecanismos dietéticos que probablemente sean los responsables de las bajas tasas de mortalidad de los ancianos australianos de origen griego como consecuencias cardiovasculares en comparación con los ancianos de origen australiano.	Rango de población aislada (muy específica)
87	Demark-Wahnefried et al., 2016 (103)	Se pretende mejorar los marcadores tumorales de pacientes oncológicos con obesidad a través de una intervención dietética con ejercicio físico	Enfocado en cáncer
88	Chorell et al., 2013 (104)	Estudia el impacto de una intervención probiótica (<i>Lactobacillus paracasei</i> spp. <i>Paracasei</i> F19) sobre el perfil lipídico sérico en 179 bebés	Estudio inconcluso
89	Liu et al., 2010 (105)	Se analizan micromatrices de expresión génica para inferir información metagenómica en un modelo de investigación de 2 genotipos (un ratón knockout para lipoproteínas de alta densidad y su contraparte salvaje).	Modelo animal

DM2: diabetes mellitus tipo II; **ECV:** enfermedad cardiovascular; **IMC:** índice de masa corporal; **MI:** microbiota intestinal; **NAFLD:** enfermedad hepática grasa no alcohólica; **TMAO:** N-óxido trimetilamina.

- **Tabla 5: Estudios excluidos de la búsqueda en Cochrane Library**

<i>Nº</i>	<i>Estudio</i>	<i>Síntesis</i>	<i>Motivo de exclusión</i>
90	Probiotics and the Gut Microbiome in Obese Hispanic Youth	Estudio de intervención probiótica para alterar la MI con el propósito de reducir el síndrome de hígado graso y la diabetes tipo II.	Enfocado en NAFLD y

	NCT03115385 https://clinicaltrials.gov/show/nct03115385 , 2017 added to CENTRAL: 31 May 2018 2018 Issue 5		diabetes tipo II
91	Vaginal Microbiome Seeding and Health Outcomes in Cesarean-delivered Neonates NCT03298334 https://clinicaltrials.gov/show/nct03298334 , 2017 added to CENTRAL: 31 May 2018 2018 Issue 5	Se investiga la posibilidad de restaurar la microbiota vaginal en los bebés nacidos por cesárea para disminuir el riesgo de obesidad y otras enfermedades inmunitarias relacionadas con la cesárea.	Estudio inconcluso
92	Fecal Microbiota Transplant for Obesity and Metabolism NCT02530385 https://clinicaltrials.gov/show/nct02530385 , 2015 added to CENTRAL: 31 May 2018 2018 Issue 5	Se estudian los efectos sobre el peso corporal y la sensibilidad a la insulina tras una intervención de trasplante fecal.	Trasplante fecal
93	Targeting the Gut Microbiome to Investigate the Pathways of Progression From Obesity to Metabolic Diseases in an At-risk Population NCT01433120 https://clinicaltrials.gov/show/nct01433120 , 2011 added to CENTRAL: 31 May 2018 2018 Issue 5	Estudio que trata de evaluar el efecto sobre los marcadores de riesgo metabólico tras una intervención probiótica.	Enfocado en la enfermedad metabólica

94	<p>A Trial of an Integrated Clinic-community Intervention in Children and Adolescents With Obesity (Hearts and Parks)</p> <p>NCT03339440 https://clinicaltrials.gov/show/nct03339440, 2017 added to CENTRAL: 31 May 2018 2018 Issue 5</p>	<p>Estudio que trata de evaluar cómo los diferentes tipos de actividad física y apoyo nutricional modifican la salud y el IMC de los niños.</p>	<p>Estudio inconcluso</p>
95	<p>The Beans to Enrich the Gut Microbiome vs. Obesity's Negative Effects (BE GONE) Trial</p> <p>NCT02843425 https://clinicaltrials.gov/show/nct02843425, 2016 added to CENTRAL: 31 May 2018 2018 Issue 5</p>	<p>Estudio de intervención con un tipo de alubia para mejorar el perfil de la MI en la obesidad.</p>	<p>Estudio inconcluso</p>
96	<p>Zhu et al., 2014 (114)</p>	<p>Se ensayan diferentes tratamientos probióticos en pacientes estreñidos para concluir que las cepas de Prevotella resultan más efectivas que los probióticos tradicionales (Lactobacillus y Bifidobacterium) en el tratamiento del estreñimiento. Y aunque posiblemente los cambios en la MI de los pacientes estreñidos sean consecuencia de una dieta baja en fibra, también se predice un patrón diferente de productos finales de fermentación bacteriana con una mayor producción de butirato que puede contribuir a la patogénesis del estreñimiento.</p>	<p>No trata sobre obesidad</p>
97	<p>BIFI-OBESE: clinical Trial in Paediatric Obesity</p> <p>NCT03261466 https://clinicaltrials.gov/show/nct03261466, 2017 added to CENTRAL: 31 May 2018 2018 Issue 5</p>	<p>Ensayo realizado en 100 niños obesos con resistencia a la insulina intervenidos con 2 cepas de Bifidobacterium breve (B. breve B632 y B. breve B03) para reducir la inflamación y mejorar el metabolismo de la glucosa.</p>	<p>Enfocado en diabetes</p>
98	<p>Mechanism of Microbiome-induced Insulin Resistance in Humans (Aim2)</p>	<p>Estudio centrado en la modulación del MI para mejorar la inflamación y la acción de la insulina en pacientes obesos con diabetes tipo II.</p>	<p>Enfocado en diabetes</p>

	NCT02127125 https://clinicaltrials.gov/show/nct02127125 , 2014 added to CENTRAL: 31 May 2018 2018 Issue 5		
99	Raman et al., 2013 (115)	Estudio donde se compara el microbioma colónico y el metaboloma de los COV de pacientes obesos con NAFLD con controles sanos.	Enfocado en NAFLD
100	Effect of Dietary Intervention on Gut Microbiome in Hong Kong Obese Population NCT03343561 https://clinicaltrials.gov/show/nct03343561 , 2017 added to CENTRAL: 31 May 2018 2018 Issue 5	Se trata de evaluar el impacto de la dieta en la modificación de la MI de la población obesa de Hong Kong.	Estudio inconcluso
101	Janem et al., 2017 (116)	Estudio que relaciona la incidencia de la gingivitis con la obesidad infantil (con y sin diabetes tipo II)	Enfocado en gingivitis
102	Integrating Quantitative Energetics Determines the Microbiome's Contribution to Energy Balance NCT02939703 https://clinicaltrials.gov/show/nct02939703 , 2016 added to CENTRAL: 31 May 2018 2018 Issue 5	Se estudia el papel de la MI en el desarrollo de la obesidad a través de un modelo novedoso que vincula explícitamente los efectos de los microorganismos en el balance energético y el cambio de peso.	Estudio inconcluso
103	De Gunzburg et al., 2017 (117)	Se ensaya un producto (DAV132) capaz de llevar una dosis de carbón activo hasta el íleon tardío, y su efecto en pacientes tratados con diferentes antibióticos. Dicho producto fue altamente eficaz a la hora de proteger la MI de pacientes sanos tratados con moxifloxacino.	Intervención farmacológica

104	<p>Effect of Antibiotics on Gut Microbiome and Plasma Metabolome</p> <p>NCT03273296 https://clinicaltrials.gov/show/nct03273296, 2017 added to CENTRAL: 31 May 2018 2018 Issue 5</p>	<p>Recopilación de información de microbioma intestinal y metaboloma plasmático de más de 7000 pacientes con 15 años de seguimiento con diferentes estados de salud que aportará información importante sobre los efectos de los antibióticos de uso común en el bacterioma intestinal y en la salud en general.</p>	<p>Intervención farmacológica</p>
105	<p>Stool Transplantation for Treatment of Insulin Resistance in Morbidly Obese Patients</p> <p>NCT02970877 https://clinicaltrials.gov/show/nct02970877, 2016 added to CENTRAL: 31 May 2018 2018 Issue 5</p>	<p>Se examina si la transferencia de heces de personas delgadas sanas a pacientes con obesidad mórbida mejoran el control del azúcar en sangre, el peso y otros parámetros relacionados con la obesidad.</p>	<p>Trasplante fecal</p>
106	<p>Naderpoor et al., 2018 (118)</p>	<p>Se estudia el vínculo existente entre la suplementación con vitamina D y la mejora en la inflamación y la sensibilidad a la insulina (gracias al aumento del género Lachnospira) así como la disminución a la resistencia a la insulina (gracias a la disminución del género Blautia).</p>	<p>Enfocado en diabetes</p>
107	<p>Famodu et al., 2016 (119)</p>	<p>Estudio del microbioma y otros marcadores de salud tras una intervención dietético en jóvenes universitarios (18-28 años) en riesgo de síndrome metabólico.</p>	<p>Enfocado en síndrome metabólico</p>
108	<p>Stern et al., 2016 (120)</p>	<p>Se estudian las diferencias en la MI de pacientes con cálculos renales en comparación con las MI de personas sin cálculos renales.</p>	<p>No trata la obesidad</p>

109	Sheflin et al., 2017 (121)	Se pretende modular la MI a través de intervenciones dietéticas a base SRB y NBP para reducir el riesgo de cáncer colorrectal.	Enfocado a cáncer
110	Diet-induced Arrangement of the Gut Microbiome for Improvement of Cardiometabolic Health NCT03071718 https://clinicaltrials.gov/show/nct03071718 , 2017 added to CENTRAL: 31 May 2018 2018 Issue 5	Ensayo que correlaciona los cambios en la MI a través de la dieta mediterránea con la mejora de la salud cardiometabólica.	No trata la obesidad
111	Resistant Starch and Non-starch Polysaccharide (Dietary Fibre) Intake and the Colonic Microbiome in Older People NCT02384174 https://clinicaltrials.gov/show/nct02384174 , 2015 added to CENTRAL: 31 May 2018 2018 Issue 5	Se investigan los cambios en la MI de personas de edad avanzada (70 a 95 años) que conducen a una disminución de la motilidad intestinal y al deterioro de la función intestinal, con consecuencias como el estreñimiento, la diarrea, la inflamación, la inmunosenescencia y la morbilidad.	No trata la obesidad
112	FRUVEDomics: behavioral Intervention in Young Adults to Identify Metabolomics and Microbiome Risk NCT03115866 https://clinicaltrials.gov/show/nct03115866 , 2017 added to CENTRAL: 31 May 2018 2018 Issue 5	Se evalúa el impacto de una intervención dietética en jóvenes estadounidenses (18 a 28 años) en los comportamientos dietéticos posteriores a la intervención y los parámetros metabólicos. La intervención con FRUVED + LRC y FRUVED + LF.	Estudio inconcluso
113	Heianza et al., 2018 (122)	Se analiza una variante del LTC y su relación con la masa grasa corporal tras una dieta rica en proteínas. Se observó cómo el alelo G de la variante LTC rs4988235 estaba relacionado con Bifidobacterium y el metabolismo de las proteínas de la dieta. Se determinó que los sujetos	Rango de población aislada (especificidad)

		obesos y con sobrepeso que tenían el alelo G de dicha variante podían mejorar su adiposidad con una dieta baja en calorías y rica en proteínas.	
114	Cabrera et al., 2017 (123)	Estudio que trata de identificar los factores pre y postnatales que potencialmente pueden influir en las comunidades microbianas que habitan en la leche materna.	No trata sobre obesidad ni MI
115	Lee et al., 2016 (124)	Se analiza la diversidad microbiana y las especies de bacterias que habitan el intestino tras el bypass gástrico en Y de Roux (RYGB).	Intervención quirúrgica
116	Henderson, 2017 (125)	Se analizan los posibles vínculos que pueden existir entre obesidad y asma.	No trata sobre MI
117	Obesity, body fat distribution, and cancer risk in the multiethnic cohort study L Le Marchand Cancer epidemiology biomarkers and prevention. Conference: 7th AACR conference on the science of health disparities in racial/ethnic minorities and the medically underserved san antonio, TX united states. Conference start: 20141109 conference end: 20141112. Conference publication: (var.pagings), 2015, 24(10 SUPPL. 1) (no pagination) added to CENTRAL: 30 September 2016 2016 Issue 9	Se utiliza el conocimiento que se tiene de la heterogenicidad en los niveles de IMC y los tipos de obesidad existentes entre los 5 grupos étnicos representativos de los Estados Unidos (blancos, afroamericanos, asiáticos, hawaianos nativos e hispanos) como entorno único para estudiar las diferencias étnicas/raciales en la asociación IMC - cáncer.	Enfocado en cáncer
118	Optimal Growth of Preterm Infants With Growth Restriction NCT02999945	Se estudia la composición corporal, la metabolómica, el microbioma y el desarrollo neurológico de neonatos con muy bajo peso al nacer tras una intervención dietética.	No trata sobre obesidad

	https://clinicaltrials.gov/show/nct02999945 , 2016 added to CENTRAL: 31 May 2018 2018 Issue 5		
119	The Effects of the Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass and Laparoscopic Mini Gastric Bypass on the Remission of Type II Diabetes Mellitus NCT03330756 https://clinicaltrials.gov/show/nct03330756 , 2017 added to CENTRAL: 31 May 2018 2018 Issue 5	Se evalúa y compara el control glucémico de la diabetes tipo II tras 2 intervenciones bariátricas diferentes: LRYGB y LMGB	Intervención quirúrgica
120	Talbott et al., 2018 (126)	Se evalúa el cambio en el estado de ánimo (depresión, ansiedad, vigor) tras la suplementación con pre, pro y phytobióticos (extractos vegetales).	No trata la obesidad
121	Stefanaki et al., 2018 (127)	Estudio que evalúa el impacto de los probióticos en el control glucémico de adolescentes prediabéticos	Enfocado en diabetes
122	Xi et al., 2017 (128)	Se ensaya la posible influencia del FMT en el IMC de niños con infección por Clostridium difficile y colitis ulcerosa. Se concluye que el FMT no altera en IMC.	Trasplante fecal
123	Ward et al., 2016 (129)	Se valora la permeabilidad intestinal, los cambios en las concentraciones fecales de ácidos grasos de cadena corta (SCFA) y la inflamación intestinal con una dieta rica en flavonoides.	No trata la obesidad
124	Ahn et al., 2018 (130)	Se investigan los cambios en la MI de pacientes con la enfermedad del hígado graso tras una intervención con probióticos.	Enfocado en NAFLD

125	Bjerg et al., 2014 (131)	Se investiga la modificación de los niveles de TAG en sangre, relacionándolos con el riesgo de enfermedad cardiovascular tras una intervención de suplementación con probiótico (<i>Lactobacillus paracasei</i> spp.)	No trata sobre obesidad
126	Vetrani et al., 2016 (132)	Se investiga el metabolismo de los polifenoles de alimentos y bebidas, y su correlación con los metabolitos urinarios y colónicos.	No trata sobre obesidad
127	Vizueté et al., 2012 (133)	Se evalúa la eficacia de la rifaximina (antibiótico que actúa a nivel intestinal y con efectos moduladores endoteliales bacterianos y del hospedador) sobre la pérdida de peso en pacientes obesos.	Intervención farmacológica
128	Huang et al., 2017 (134)	Se estudia la capacidad de la doxiciclina (antibiótico) de modificar la MI y reducir de este modo las concentraciones de las endotoxinas que participan en las inflamaciones articulares, confiriendo así un carácter condroprotector al antibiótico.	Intervención farmacológica
129	Dietary Management of Gestational Diabetes in Obese Pregnant Women NCT03542071 https://clinicaltrials.gov/show/nct03542071 , 2018 added to CENTRAL: 30 June 2018 2018 Issue 6	Se comparan los efectos de dos intervenciones dietéticas diferentes durante el embarazo de 50 mujeres con diabetes gestacional temprana.	Enfocado en diabetes gestacional
130	Foerster et al., 2017 (135)	Estudio de intervención dietética (dividida en 2 dietas) que analiza los cambios antropométricos y analíticos de 20 personas con normopeso (IMC: 24,4 kg/m ²).	No trata sobre obesidad

131	<p>Metformin increases bone mass, reduces adipocyte size and significantly changes circulating metabolites in B6 mice only during states of energy excess</p> <p>M Moschetta, Y Kawano, M Horowitz, K Salem, M Bouxsein, D Huynh, J Bouyssou, A Roccaro, C Rosen, I Ghobrial</p> <p>Journal of bone and mineral research. Conference: 2015 annual meeting of the american society for bone and mineral research, ASBMR 2015.</p> <p>United states, 2015, 30(Supplement 1) (no pagination) added to CENTRAL: 30 April 2018 2018 Issue 4</p>	<p>Análisis de una intervención farmacológica con metformina tras aplicar 2 dietas diferentes a ratones</p> <p>B6 hembra: una dieta alta en grasas y otra baja en grasas durante 16 semanas. Tras ello se midió la estructura ósea.</p>	Modelo animal (e intervención farmacológica)
132	<p>Cignarella et al., 2017 (136)</p>	<p>Se evalúa el ayuno intermitente en un modelo animal con encefalomiелitis autoinmune experimental.</p>	Modelo animal
133	<p>Napolitano et al., 2017 (137)</p>	<p>Se analiza la capacidad que la metformina tiene para alterar la secreción de hormonas intestinales y/o la absorción de los ácidos biliares, influyendo así sobre el control metabólico.</p>	Intervención farmacológica
134	<p>Kassaian et al., 2017 (138)</p>	<p>Se investiga la modulación selectiva de la MI mediante la suplementación con probióticos o simbióticos y su capacidad de mejorar la disfunción metabólica para prevenir la diabetes en prediabéticos.</p>	Enfocado en diabetes
135	<p>Controlled Trial of WLS vs. CLI for Severely Obese Adolescents With NASH</p> <p>NCT02412540</p> <p>https://clinicaltrials.gov/show/nct02412540, 2015 added to CENTRAL: 31 May 2018 2018 Issue 5</p>	<p>Se comparan los resultados a largo plazo y se evalúa el costo - efectividad de una intervención quirúrgica vs control en adolescentes con obesidad severa (IMC > 35 kg/m²).</p>	Estudio inconcluso

136	<p>33rd Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine: the Pregnancy Meeting American journal of obstetrics and gynecology, 2013, 208(1 SUPPL.1) added to CENTRAL: 31 October 2014 2014 Issue 10</p>	<p>Ensayos expuestos en una reunión de la Sociedad de Medicina Materno-Fetal relacionados con:</p> <p>Prevención de partos prematuros, orígenes prenatales del síndrome metabólico en los fetos de las mujeres obesas, función metabólica del microbioma placentario...</p>	No trata sobre obesidad
137	<p>Nilsson et al., 2015 (139)</p>	<p>Se investiga la capacidad de un prebiótico (grano de cebada) sobre la liberación de hormonas intestinales endógenas para el control glucémico y del apetito, sin aportar datos antropométricos ni de microbiota.</p>	No trata sobre obesidad
138	<p>The Effect of Prebiotic Fibres on Weight Loss in an Overweight and Obese Population NCT03135041 https://clinicaltrials.gov/show/nct03135041, 2017 added to CENTRAL: 31 May 2018 2018 Issue 5</p>	<p>Se estudian los efectos de la combinación de 2 prebióticos: inulina y Fibersol-2 (almidón resistente al que se le asignan propiedades saciantes).</p>	Resultados no disponibles
139	<p>Calorie Restriction With Leucine Supplementation NCT01757340 https://clinicaltrials.gov/show/nct01757340, 2012 added to CENTRAL: 31 May 2018 2018 Issue 5</p>	<p>Estudio centrado en la sensibilidad a la insulina, proliferación de coloncitos... en mujeres obesas pos menopáusicas tras una intervención con leucina.</p>	Enfocado en diabetes
140	<p>Effects of Fructose/Glucose-rich Diet on Brown Fat in Healthy Subjects (GB7) NCT03188835 https://clinicaltrials.gov/show/nct03188835,</p>	<p>Se estudia la relación que puede haber entre la MI y la regulación en la activación del BAT. Al BAT se le asigna la capacidad de aumentar el gasto de energía y disminuir la glucosa en sangre. Dicha actividad parece reducirse en el envejecimiento, la obesidad y la diabetes tipo II. Al parecer esta activación puede estar regulada por la serotonina y las vías inflamatorias, en las que la participación de la MI es conocida.</p>	Estudio inconcluso

	2017 added to CENTRAL: 31 May 2018 2018 Issue 5		
141	Pathogenesis of Non-alcoholic Steatohepatitis and Liver Regeneration After Bariatric Surgery NCT02792634 https://clinicaltrials.gov/show/nct02792634 , 2016 added to CENTRAL: 31 May 2018 2018 Issue 5	Se estudian los mecanismos independientes del peso en la cirugía bariátrica realizada en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (NASH).	Intervención quirúrgica
142	Korsholm et al., 2016 (140)	Se estudia el perfil metabólico de 44 hombres con síndrome metabólico tras una intervención con resveratrol.	Enfocado en síndrome metabólico
143	Tsuruta et al., 2016 (141)	Estudio que relaciona la pérdida de peso en mujeres obesas diagnosticadas de cáncer de mama en estado de precirugía, con marcadores tumorales, biomarcadores séricos, expresión genética y perfiles microbiológicos tras una intervención dietética de restricción calórica.	Enfocado en cáncer
144	Transplantation of Microbes for Treatment of Metabolic Syndrome & NAFLD NCT02496390 https://clinicaltrials.gov/show/nct02496390 , 2015 added to CENTRAL: 31 May 2018 2018 Issue 5	Se estudia la mejora en la sensibilidad a la insulina tras una intervención de trasplante fecal de sujetos sanos a pacientes con síndrome metabólico.	Trasplante fecal
145	Murphy et al., 2018 (142)	Se estudia el exceso de adiposidad como factor de riesgo en el cáncer gastrointestinal.	Enfocado en cáncer

146	<p>Identification of New Biomarkers of Insulin Resistance</p> <p>NCT03362554 https://clinicaltrials.gov/show/nct03362554, 2017 added to CENTRAL: 31 May 2018 2018 Issue 5</p>	<p>Se estudia la resistencia a la insulina y su relación con la proteína Rab3, la inflamación y la obesidad.</p>	<p>Enfocado en diabetes</p>
147	<p>Polyphenol/Prebiotic Blend Effects on GI Health and Microbial Composition</p> <p>NCT02743195 https://clinicaltrials.gov/show/nct02743195, 2016 added to CENTRAL: 31 May 2018 2018 Issue 5</p>	<p>Se estudian los beneficios de una mezcla de prebióticos y polifenoles sobre los niveles de glucosa, el metabolismo de lípidos y los marcadores inflamatorios en una población obesa, sin resultados antropométricos ni de composición de MI.</p>	<p>Resultados no disponibles</p>
148	<p>Horsholm et al., 2017 (143)</p>	<p>Se realiza un estudio metabólico tras una intervención dietética consistente en altas dosis de resveratrol en pacientes con síndrome metabólico. Se estudian los metabolitos en sangre, orina, tejido adiposo y muscular. Los cambios detectados en los metabolitos derivados de los aminoácidos aromáticos asociados con la MI sugieren que el resveratrol puede afectar a la composición y/o metabolismo de la MI. A pesar de ello el presente estudio no nos ofrece resultados antropométricos ni microbiológicos.</p>	<p>Enfocado al síndrome metabólico</p>
149	<p>Fecal Microbiota Transplantation for the Treatment of Metabolic Syndrome</p> <p>NCT02050607 https://clinicaltrials.gov/show/nct02050607, 2013 added to CENTRAL: 31 May 2018 2018 Issue 5</p>	<p>Se evalúa si el FMT de donantes magros y sanos, en asociación con cambios en el estilo de vida, es capaz de reducir la resistencia a la insulina más que los cambios en el estilo de vida solo en pacientes con síndrome metabólico.</p>	<p>Trasplante fecal</p>

150	Jin et al., 2014 (144)	Estudio enfocado en la NAFLD inducida por fructosa en la población infantil. Se analiza la endotoxemia sin resultados antropométricos ni microbiológicos.	Enfocado en NAFLD
151	The Importance of the Gut Microbiota in Body Weight Control and Insulin Sensitivity NCT02241421 https://clinicaltrials.gov/show/nct02241421 , 2012 added to CENTRAL: 31 May 2018 2018 Issue 5	Proyecto multidisciplinario que pretende estudiar las asociaciones entre la MI, el metabolismo energético y la sensibilidad a la insulina.	Enfocado en diabetes
152	Trial of Diet in Gestational Diabetes Mellitus: metabolic Consequences to Mother and Offspring NCT02244814 https://clinicaltrials.gov/show/nct02244814 , 2014 added to CENTRAL: 31 May 2018 2018 Issue 5	Se comparan los efectos de una dieta isocalórica de 8 semanas con carbohidratos complejos frente a otra con carbohidratos convencionales en relación a la resistencia a la insulina, los transportadores de nutrientes placentarios y el desarrollo de grasa neonatal en mujeres embarazadas con diabetes gestacional.	Enfocado en diabetes gestacional
153	Demark-Wahnefried et al., 2016 (145)	Intervención dietética en pacientes oncológicos obesos en la que se evalúan los cambios en los marcadores tumorales, biomarcadores circulantes y efectos en la MI con el fin de influir en la progresión tumoral.	Enfocado en cáncer
154	Rectal Short Chain Fatty Acids Combinations and Substrate and Energy Metabolism NCT01983046 https://clinicaltrials.gov/show/nct01983046 , 2013 added to CENTRAL: 31 May 2018 2018 Issue 5	Se examinan los efectos del metabolismo de SCFA a través de la administración rectal de soluciones con SCFA mediante enemas.	Intervención vía rectal

155	<p>Singapore Health and Biomedical Congress, SHBC 2013 Annals of the academy of medicine singapore. (S327 pages), 2013, 42, S1 added to CENTRAL: 31 October 2014 2014 Issue 10</p>	<p>Conferencia sobre salud y biomedicina en la que se exponen diversos temas como la relación entre la MI y la gota o la esquistofrenia.</p>	<p>No trata sobre obesidad</p>
156	<p>Healthy Eating Through Reduction Of Excess Sugar NCT02948647 https://clinicaltrials.gov/show/nct02948647, 2016 added to CENTRAL: 31 May 2018 2018 Issue 5</p>	<p>Se trata de una intervención dietética en niños y adolescentes hispanos cuyo propósito es desarrollar un tratamiento para el NAFLD más personalizado.</p>	<p>Enfocado en NAFLD</p>
157	<p>Effects on Tablets Containing Probiotic Candidate Strains NCT02633345 https://clinicaltrials.gov/show/nct02633345, 2015 added to CENTRAL: 31 May 2018 2018 Issue 5</p>	<p>Se investiga el efecto de un probiótico sobre la inflamación gingival y los niveles de citoquinas pro y antiinflamatorias seleccionadas en el líquido crevicular gingival.</p>	<p>No trata sobre obesidad ni MI</p>
158	<p>Probiotics and Microbiota in Bariatric Surgery NCT01922830 https://clinicaltrials.gov/show/nct01922830, 2013 added to CENTRAL: 31 May 2018 2018 Issue 5</p>	<p>Se evalúa el efecto de 6 meses de tratamiento con un suplemento probiótico en los parámetros clínicos y metabólicos en pacientes con NAFLD sometidos a una cirugía bariátrica.</p>	<p>Intervención quirúrgica</p>

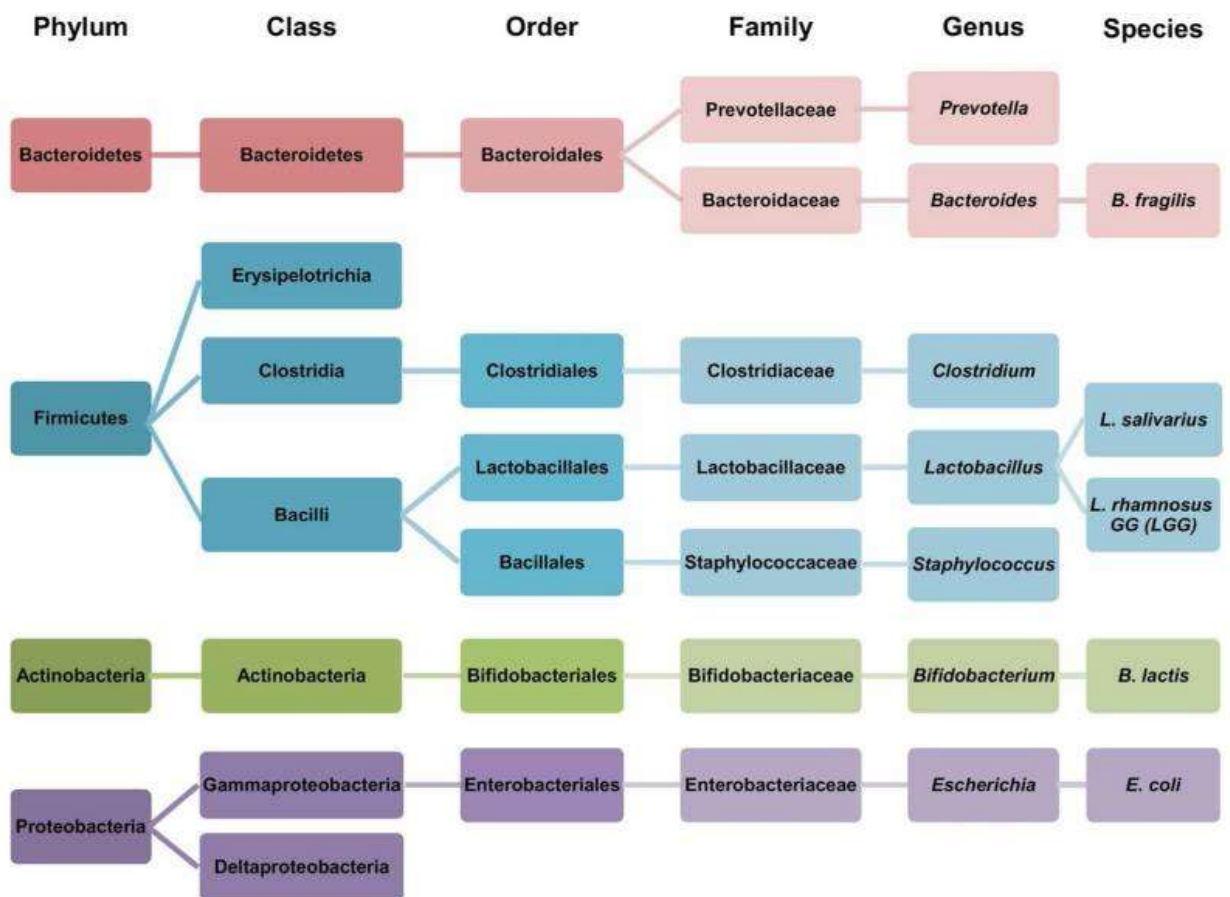
159	Smits et al., 2016 (146)	Se evalúan los efectos de 2 fármacos (liraglutida y sitagliptina) en el volumen de la vesícula biliar y el perfil de los ácidos biliares.	No trata sobre obesidad
160	Plant-Based, American Heart Assoc. or Mediterranean Diets In 9-18 yo With BMI >95%, Cholesterol >169 and Their Parents NCT02857543 https://clinicaltrials.gov/show/nct02857543 , 2016 added to CENTRAL: 31 May 2018 2018 Issue 5	Se determina si las dietas basadas en plantas (PB), o la dieta de la Asociación Americana del Corazón (AHA) basada en frutas, verduras, granos integrales y un bajo consumo de sodio, o la dieta mediterránea (MED) parecida a la AHA pero dando más énfasis al pescado, el aceite de oliva virgen extra y las nueces son capaces de cambiar significativamente las medidas antropométricas y los marcadores de riesgo cardiovascular después de una intervención de 4 a 52 semanas en niños obesos con hipercolesterolemia	Estudio inconcluso
161	Oral Probiotic Supplementation in Pregnancy to Reduce Group B Streptococcus Colonization NCT03407157 https://clinicaltrials.gov/show/nct03407157 , 2018 added to CENTRAL: 31 May 2018 2018 Issue 5	Se evalúa una intervención probiótica en mujeres embarazadas para reducir el riesgo de infección por Streptococcus B en neonatos.	No trata sobre obesidad
162	The effect of a Mediterranean diet with adequate dairy foods on cardio-metabolic and cognitive health outcomes ACTRN12616000309482 http://www.anzctr.org.au/actrn12616000309482.aspx , 2016 added to CENTRAL: 30 April 2017 2017 Issue 4	Estudio centrado en la mejora de la función cognitiva a través de una intervención dietética (dieta mediterránea / dieta baja en grasas), donde la obesidad aparece únicamente como factor de riesgo.	No trata sobre obesidad

AHA: dieta de la Asociación Americana del Corazón; **BAT:** tejido adiposo marrón; **COV:** compuestos orgánicos volátiles; **FMT:** trasplante de materia fecal; **FRUVED:** frutas y verduras; **IMC:** índice de masa corporal; **LF:** dieta baja en grasas; **LMGB:** bypass minigástrico laparoscópico; **LRC:** carbohidratos poco refinados; **LRYGB:** bypass gástrico en Y de Roux laparoscópico; **LTC:** gen de la lactasa; **MED:** dieta mediterránea; **MI:** microbiota intestinal; **NAFLD:** enfermedad hepática grasa no alcohólica; **NASH:** esteatohepatitis no alcohólica; **NBP:** polvo de frijol marino cocido; **RYGB:** bypass gástrico en Y de Roux; **SCFA:** ácidos grasos de cadena corta; **SRB:** salvado de arroz; **TAG:** triacilglicerol.

4.4 Exposición de resultados en función de los objetivos:

Antes de proceder a presentar los datos de los ensayos seleccionados de la búsqueda bibliográfica, clasificándolos según los objetivos de la revisión, incluiremos una tabla representativa de la taxonomía de la microbiota intestinal a fin de facilitar la ubicación de algunas (no todas) de las bacterias según filo, clase, orden, familia, género o especie (Figura 6) (57):

- [Figura 6: Transmisión microbiana de madres con obesidad o diabetes a sus recién nacidos: una oportunidad innovadora para interrumpir el círculo vicioso \(57\).](#)



4.4.1 Diferencias en la composición de la MI entre las personas obesas y las personas de peso normal:

A pesar de las diferencias interpersonales en la composición de la MI, desde 2006 se ha correlacionado la disminución en la proporción de los filos Firmicutes/Bacteroidetes (\downarrow F/B) con la pérdida de peso (106). En nuestra revisión se encontraron varios estudios que apoyan esta relación entre la disminución en la proporción F/B y el fenotipo de peso normal o, al menos, alejado de la obesidad (21, 25, 31, 33). En ellos se observó un aumento de Bacteroides y Prevotella (Bacteroidetes) y una disminución de Blautia o Ruminococcus (Firmicutes) con respecto a la MI de las personas obesas, aunque en otros estudios no se hallaron resultados similares (22, 35).

Al margen de estos dos grandes filos también parece existir una correlación clara entre el aumento de la presencia de bacterias del filo Actinobacteria, como las Bifidobacterias spp. (24, 35, 37, 38, 40), bacterias del filo Proteobacteria, como Acinetobacter (18), y del filo Verrucomicrobia, como la Akkermansia spp. (43), con el peso normal.

En cuanto a la riqueza y diversidad en la MI encontramos un estudio que relacionaba un aumento de ambas con el normopeso (17) mientras que en otro se observó una disminución de diversidad y riqueza de bacterias productoras de endotoxinas y potencialmente patógenas en el fenotipo normopeso con respecto al obeso (24).

4.4.2 Influencia de la MI en la obesidad:

A continuación expondremos los datos que asociaron la MI con la relación cintura/cadera, el peso corporal, la masa grasa corporal o adiposidad, la regulación de las hormonas del apetito, la alteración del balance energético y la inflamación intestinal de bajo grado propia de la disbiosis, con la obesidad.

- **Relación cintura/cadera:**

En uno de los estudios incluidos se asoció la disminución de la relación cintura/cadera con la riqueza de MI y el aumento de Akkermansia (108.8 ± 2.2 a 105.7 ± 2.3 , $p=0.27$) (17), aunque son más los que relacionaron esta disminución en el perímetro de cintura con el aumento de la presencia de Bifidobacterium, tanto sola (-1.75 cm de promedio con Bifidobacterium animalis ssp lactis CECT 8145) (43), como acompañada de un descenso en Blautia o Ruminococcus (25, 40).

- **Peso corporal e IMC:**

Algunos estudios asociaron la reducción del peso corporal con el aumento de la presencia de *Bacteroides* (21, 27, 33), mientras que en otro estudio se observó dicha relación con la abundancia de *Acinetobacter* (18), y en otro con la abundancia de *Akkermansia* (17), pero una vez más la presencia elevada de *Bifidobacterium* cuenta con más estudios al respecto. Algunos de estos ensayos relacionaron un aumento de *Bifidobacterium* a través de diferentes intervenciones con la reducción del peso corporal en niños obesos desde un $2.9 \pm 4.6\%$ (38) hasta un $9.5 \pm 0.4\%$ (24); en otro cuantificaron dicha pérdida de peso en un 3.1% cuando el aumento de *Bifidobacterium* fue acompañado de una disminución de *Bacteroides vulgatus* (35); y en otro se relacionó una reducción del IMC de -0.349 kg/m^2 en abundancia de *Bifidobacterium animalis ssp lactis* CECT 8145 (43).

Únicamente en un estudio se contempló una reducción del peso corporal con la presencia elevada de una bacteria perteneciente al filo Firmicutes, la *Papillibacter* ($P=0.017$) (28).

- **Masa grasa corporal – adiposidad:**

Algo similar a la influencia de la MI en el peso se pudo observar con respecto a la adiposidad o grasa corporal. Se observó una reducción de la masa grasa de $39.4 \pm 4.63\%$ a $38 \pm 5.31\%$ ($P=0.659$) cuando la relación F/B disminuyó como consecuencia de un aumento de *Bacteroides* y *Prevotella*, así como una disminución en *Blautia* (21). También se observó esa reducción de masa grasa (de $-7.8 \pm 1.3\%$ a $-8.5 \pm 1.1\%$, $P=0.76$) en presencia elevada de *Papillibacter* (28), así como en abundancia de *Bifidobacterium* únicamente (36) o acompañada de un aumento de *Actinobacteria* (37) o una disminución de *Bacteroides vulgatus*, en la que dicha reducción se cuantificó en un 3.8% de grasa corporal y un 2.4% de grasa en el tronco (35).

- **Regulación de las hormonas del apetito:**

En uno de los ensayos incluidos se observó una mejora en el comportamiento general de la hiperfagia en presencia elevada de *Bifidobacterium* (24), mientras que en otro se pudo constatar un aumento de la plenitud con la abundancia de *Actinobacterium* y *Bifidobacterium* (37).

Pero de forma más rigurosa vimos cómo con una elevada presencia de *Bifidobacterium longum* y baja de *Enterococcus faecum* se asociaron a una elevación de las hormonas GLP-1 (+200 pmol/L x 180 min), Ghrelina y PYY (+20000 pg/mL x 180 min), sin cambios en GLP-2 ni CCK (46).

- **Alteración del balance energético:**

En un estudio realizado con *Bifidobacterium animalis ssp Lactis* 420 (B420) se observó una reducción en la extracción de energía de la dieta de aproximadamente 300 Kcal/día asociada a la presencia de dicho probiótico (36), mientras que en otro estudio se cuantificó en 150 Kcal la energía generada a partir de los alimentos de la dieta cuando se incrementaban los Firmicutes un 20% (34).

- **Inflamación de bajo grado:**

Los cambios en la MI producidos por la disbiosis pueden conducir a una endotoxemia e inflamación de bajo grado en la pared intestinal. Uno de los estudios incluidos relacionó el consumo regular de alimentos procesados con esos cambios en la MI y, por tanto, con la inflamación. La influencia que los alimentos procesados tuvieron sobre la MI parece ser mayor que la que tuvieron sobre el IMC (45).

Por otro lado se encontraron estudios que correlacionaron la presencia de *Faecalibacterium prausnitzii* con la reducción de la inflamación de bajo grado a nivel intestinal (29, 30).

4.4.3 Modulación de la MI a partir de los diferentes componentes de la dieta, así como con pre, pro y simbióticos:

- **Modulación de la MI con componentes de la dieta:**

La anteriormente mencionada reducción en la proporción F/B se pudo constatar en 6 de los estudios de intervención dietética incluidos, bien sea con la incorporación de un producto típico de la gastronomía coreana como el kimchi fermentado (21), con la suplementación de L-Glutamina (22), con leche de soja (29), con dietas bajas en grasas (20,32) siempre que la adhesión fuera suficiente, o bien con dietas ajustadas en calorías (34).

No todas las intervenciones dietéticas tuvieron una repercusión sobre la MI, como fue el caso de las dietas ricas en proteínas (19) o ricas en calcio (28).

Otras en cambio fueron capaces de revertir el patrón disbiótico de pacientes obesos con enfermedad metabólica grave, como la dieta mediterránea o la dieta baja en grasas (20). Ambas aumentaron los géneros *Bacteroides* y *Prevotella* (filo Bacteroidetes), contribuyendo a reducir la proporción F/B. Además la dieta mediterránea, rica en compuestos fenólicos antioxidantes, incrementó la abundancia de *Roseburia*, confiriendo un mayor potencial para restaurar la funcionalidad de la MI.

Dietas ricas en granos integrales disminuyeron la diversidad y riqueza de la MI reduciendo las bacterias productoras de enterotoxinas (24), mientras que dietas en las que se incorporó la *Schisandra chinensis* aumentaron *Bacteroides* y Bacteroidetes, a la vez que disminuyeron *Ruminococcus*, confiriendo a esta fruta propiedades como las de reducir la masa grasa y aumentar los niveles de HDL (25).

En cuanto a las intervenciones con diferentes tipos de lípidos se encontraron resultados dispares entorno a los ácidos grasos monoinsaturados (MUFA). Mientras que en un estudio se encontró una disminución en el total de bacterias de la MI -sin afectar a la diversidad- con dietas ricas en MUFA (27), en otro se detectó un aumento de *Prevotella* y *Parabacteroides* (sobre todo en sujetos obesos), además de un aumento en la abundancia de *Faecalibacterium* (*F. prausnitzii*, indicador de salud por sus efectos antiinflamatorios) en dietas ricas en oleico (30). Por el contrario, una dieta rica en ácido docosahexaenoico (DHA) pudo aumentar la proporción F/B resultando una elevación de los niveles de LDL-C (30).

En relación a las intervenciones con dietas ricas en carbohidratos vimos que cuando predominaban los de índice glucémico (IG) alto aumentaban los *Bacteroides* fecales, mientras que los de IG bajo aumentaban los *Faecalibacterium prausnitzii* (27). Otros estudios con intervenciones dietéticas ricas en leche de vaca destacaron un aumento de *Roseburia* (29,32) y *Lactobacillus* spp. (29).

- **Modulación de la MI con prebióticos y probióticos:**

De los 32 estudios incluidos también destacaron por sus modificaciones en la MI los estudios de intervención con pre, pro y simbióticos (7 con prebióticos, 6 con probióticos y 1 con simbióticos).

Los prebióticos utilizados en las intervenciones fueron la inulina, los galactooligosacáridos (GOS), las raíces de *Rehmannia glutinosa*, la fibra del guisante amarillo y los β -glucanos.

La inulina aumentó la abundancia de Bifidobacterias (35,37) al igual que los GOS, capaces de aumentar hasta 5 veces su número sin alterar la diversidad (39). También los β -glucanos aumentaron *Bifidobacterium longum* (bacteria probiótica) en un 80%, a la vez que redujeron en un 90% los *Enterococcus faecum* (patógeno humano) (46). Por otro lado, las raíces de *Rehmannia glutinosa* fueron capaces de elevar el número de bacterias del género *Bifidobacterium* (phylum Actinobacteria) y reducir las del género *Blautia* (phylum Firmicutes) (39), mientras que la fibra de guisante amarillo no modificó la MI (41).

Los probióticos utilizados en las intervenciones fueron *Lactobacillus casei* Shirota, con capacidad de elevar las Bifidobacterias (38); *Bifidobacterium animalis* spp. *Lactis* CECT8145 (Ba8145) capaz de elevar el número de *Akkermansia* spp., relacionada inversamente con el peso y la inflamación intestinal de bajo grado (43); y un probiótico comercializado bajo el nombre de VSL#3 (112 millones/cápsula de bacterias vivas: *Streptococcus thermophilus*, Bifidobacterias: *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus*: *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. delbrueckii* subsp. *Bulgaricus*) con el que no se obtuvieron cambios significativos en la MI de niños (7-16 años) con obesidad o sobrepeso (44) ni de adolescentes (12-18 años) latinos obesos (45).

4.4.4 Modificación de la MI como estrategia de apoyo al tratamiento de la obesidad:

- **Intervenciones dietéticas:**

En relación a los cambios antropométricos de los estudios de intervención dietética incluidos podemos señalar que tan solo se redujo el perímetro de cintura con la restricción calórica (17), la suplementación con kimchi fermentado (21) y la *Schisandra chinensis* (25). También se observó una reducción de peso en las dietas de restricción calórica (18,28), dietas bajas en grasa y ejercicio físico (33), así como en la suplementación con kimchi fermentado (21) y granos integrales (24). La suplementación con L-Glutamina no produjo ningún cambio en el peso ni en el perímetro de cintura (22).

- **Intervenciones con pre, pro y simbióticos:**

En cuanto a los **prebióticos** vemos que la inulina fue capaz de reducir tanto el peso corporal como el porcentaje de grasa corporal y grasa troncal en un estudio (35), mientras que en otro no se apreciaron tales reducciones (37). Los GOS, al igual que los β -glucanos, no modificaron los parámetros antropométricos (39,46), mientras que las raíces de *Rehmannia glutinosa* disminuyeron la circunferencia de la cintura de 947.3 ± 67.92 mm a 922.4 ± 74.64 mm, $p= 0.035$ (40) y la fibra del guisante amarillo fue capaz de reducir el peso (0.81 ± 0.37 Kg) (41).

Por otro lado, los **probióticos** *Lactobacillus casei* Shirota y *Bifidobacterium animalis* spp. Lactis CECT8145 (Ba8145) sí que fueron capaces de modificar parámetros antropométricos. El primero redujo el peso corporal hasta un $-2.9 \pm 4.6\%$ (38) mientras que el segundo redujo el área de grasa visceral ($-3,66$ cm²), el IMC ($-0,349$ Kg/m²) y el perímetro de cintura ($-1,75$ cm) particularmente en mujeres (43).

No se pudo decir lo mismo del probiótico VSL#3 que, o bien no experimentó cambio alguno en la antropometría (44), o bien aumentó la adiposidad total y troncal (45).

El único estudio realizado con un **simbiótico** (fibra dietética Litesse® (LU) como prebiótico y *Bifidobacterium animalis* ssp. Lactis 420 (B420) como probiótico) se ensayó en 4 grupos diferenciados (placebo, LU, B420, LU+B420) para concluir que todos los resultados de disminución de peso ($p=0.15$), masa grasa corporal (-4.5% , $p=0.02$) y circunferencia de cintura (-2.6 cm, $p=0.047$) estaban ligados al probiótico, al margen de la presencia o no del prebiótico (36).

5. Discusión

Las diferencias en la composición de la MI entre individuos obesos y magros continúan siendo materia de estudio. La proporción entre las abundancias relativas de Bacteroidetes y Firmicutes es un punto tratado por numerosos estudios: se ha sugerido que una mayor proporción Firmicutes/Bacteroidetes se relaciona con obesidad, así como una menor abundancia de bacterias productoras de butirato y, en

general, una menor riqueza bacteriana. Podemos especificar más aún y considerar la abundancia de Proteobacterias como un marcador de la disbiosis (107). Por el contrario, una abundancia de Akkermansia muciphyla se correlaciona inversamente con el estado proinflamatorio y alteraciones en el tejido adiposo (108). Por lo visto, su déficit está relacionado con una capa delgada de moco que conduce a una función deficiente de la barrera intestinal con un aumento de la translocación de toxinas bacterianas proinflamatorias (109). También se identificó una abundancia de Cianobacterias y Desulfovibrio en personas con sobrepeso, en comparación con sujetos normales, relacionada con el metabolismo energético del huésped que desaparecía en cuanto se ajustaban las ingestas de grasas y fibra (110,111). Se encontraron correlaciones positivas entre Paraprevotellaceae CF231 y el sobrepeso, y otras negativas entre Eggerthella y obesidad/sobrepeso, la cual se relaciona con efectos positivos en el metabolismo de los lípidos en el huésped, así como en funciones de desintoxicación hepática (112).

Cabe destacar que en 2017 se realizó uno de los estudios comparativos más ambiciosos sobre las diferencias en la MI según el IMC de las personas. El estudio se llevó a cabo en una población de 1463 sujetos en Seúl (Corea del Sur). Tras clasificar a los individuos en grupos según IMC se procedió al análisis habitual de los microbiomas fecales de todos ellos mediante la secuenciación del gen 16S rRNA (54). Las muestras de las personas obesas tenían una diversidad filogenética significativamente menor que las personas de peso normal o sobrepeso, y también se hallaron algunas diferencias a nivel de familia y género. Sin embargo, los resultados en términos de phylum no fueron llamativos. De hecho no se encontraron diferencias significativas en las proporciones Firmicutes/Bacteroidetes. Y si a esta observación añadimos los resultados obtenidos por Zhang en 2015, donde una disminución de la diversidad y riqueza de bacterias productoras de endotoxinas se asociaba al fenotipo de normopeso (24) podríamos sugerir que centrarnos solo en la composición de la MI a nivel de phylum, o diversidad y riqueza en general, para relacionarla con un determinado fenotipo (obeso/sobrepeso/normopeso) se podría considerar una limitación en la búsqueda de diferencias en la MI. Probablemente sería más relevante analizar la capacidad metabólica de la MI centrándose no solo en su taxonomía sino también en su funcionalidad, como la capacidad de producción de metabolitos (butirato, ácidos biliares, TMAO...) mediante el análisis del metaboloma.

Pero ¿en qué momento se producen estas diferencias?

Algunos estudios destacan la condición intergeneracional transmisible de la obesidad, observable en esos niños obesos que se convierten en adultos obesos, o en esa obesidad materna de sobrealimenta al feto, programando así el tamaño y la salud de niños con mayor riesgo de obesidad (56). Otros analizan las diferencias en las MI de las mujeres magras y con sobrepeso durante la segunda mitad del embarazo relacionando una abundancia de Firmicutes (*Staphylococcus*) y Proteobacterias (*Escherichia coli*) con un mayor peso al nacer, probablemente por un nivel elevado de endotoxinas plasmáticas que aumentan la translocación intestinal contribuyendo a la inflamación sistémica y placentaria (57).

Podemos afirmar que los cambios en la MI preceden al desarrollo de la obesidad y pueden detectarse en las primeras semanas/meses de vida de los bebés.

Por otro lado, la disbiosis puede darse de forma precoz en el período perinatal y la infancia temprana como consecuencia de cesáreas y exposiciones a antibióticos.

Los bebés nacidos por parto vaginal son colonizados por la microbiota del canal del parto y el tracto intestinal, alcanzando en 4 días una MI dominada por Gammaproteobacterias y alguna especie de *Staphylococcus*, mientras que los bebés nacidos por cesárea, inicialmente colonizados por la microbiota dérmica, muestran una MI con menos diversidad, menos Bacteroidetes, *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, y más *Clostridium*. Estas diferencias se asocian a un aumento del 46% en el riesgo de obesidad a los 7 años. (57).

En cuanto a la exposición temprana a antibióticos vemos que los niños nacidos de madres que son tratadas con antibióticos durante el segundo y tercer trimestre del embarazo adquieren un 84% más de riesgo de obesidad a la edad de 7 años, mientras que la exposición durante el primer trimestre no obtuvo ningún cambio estadístico en dicho riesgo (57).

Deducimos por tanto que cesáreas y tratamientos antibióticos durante los dos últimos trimestres del embarazo contribuyen a aumentar el riesgo de obesidad. La implicación práctica queda fuera de lugar, ya que tanto cesáreas como terapias antibióticas durante el embarazo únicamente se practican en caso de complicaciones o en ausencia de alternativas más seguras.

Intervenciones dietéticas o con pre, probióticos

Después del periodo neonatal la dieta pasa a ser el factor más importante en la modulación de la MI.

Centrándonos en el factor dietético, así como en los prebióticos y los probióticos, podemos comprobar cómo algunos de los resultados expuestos en el apartado 4 se correlacionan con los obtenidos en otras revisiones sistemáticas y estudios comparativos. Así encontramos que otras especies del género *Lactobacillus* destacan por su potencial para ayudar en la pérdida de peso y en la reducción de masa grasa en personas con sobrepeso. Concretamente, probióticos como *Lactobacillus gasseri*, *L. rhamnosus*, *L. amylovorus*, *L. plantarum* asociado con *L. curvatus* y *L. acidophilus* han demostrado efectos beneficiosos sobre el peso y la masa grasa cuando se consumen durante al menos 12 semanas (50). Otro metaanálisis cuantificó las pérdidas de peso y reducciones de IMC en diferencias de medias estandarizadas (DME) con intervalos de confianza del 95% en una intervención en adultos obesos con $2,7 \times 10^{10}$ ucf/d de *Lactobacillus* durante un período de 2 a 3 meses, encontrando una pérdida de peso significativa DME -0.54 [-0.83, -0.25] así como una diferencia en el IMC de -0.43 [-0.54, -0.33] (53).

En relación a las intervenciones con los diferentes tipos de grasas sigue habiendo alguna controversia, al menos con respecto a los PUFA. Por un lado vemos que los omega-3 se asocian a una modulación positiva del ecosistema del huésped con propiedades antiinflamatorias y mejoras en la permeabilidad intestinal, mientras que por otro el DHA se ha relacionado con la elevación de LDL (30). No ocurre lo mismo con los ácidos grasos saturados (SFA), claramente vinculados a cambios perjudiciales en la MI, aumento de peso, aumento de la permeabilidad intestinal y un estado proinflamatorio. Los MUFA, sin embargo, se relacionan con una posible pérdida de peso y la capacidad de revertir el perfil de la MI al anterior a una ingesta alta en grasas saturadas (55). No obstante, el papel del consumo de grasa en relación con la MI, la inflamación sistémica de bajo grado y la obesidad continua siendo complejo.

La aplicabilidad de todos estos resultados señalaría a dietas como la mediterránea, con un perfil de grasas en el que las insaturadas adquieren más protagonismo que las saturadas y un predominio de carbohidratos de índice glucémico bajo (elevada presencia de la fibra de frutas, verduras y cereales integrales). También se baraja la posibilidad de una suplementación con prebióticos como la inulina y/o con probióticos como los *Lactobacillus* y los *Bifidobacterium*. Estas medidas podrían contribuir a alcanzar una MI más proclive a un fenotipo de normopeso.

Limitaciones

Una de las mayores limitaciones de los estudios revisados es la falta de uniformidad. Son muchos los estudios realizados en un número bajo de sujetos y con intervenciones de diferente duración, dificultando la comparación de resultados.

Otra limitación importante es la búsqueda de resultados únicamente a nivel taxonómico para una gran parte de los ensayos. Probablemente una exposición de resultados mixta (taxonomía y metaboloma) nos ayudaría a obtener asociaciones más completas.

A nivel de metodología se han encontrado estudios de texto completo no disponible, así como estudios inconclusos.

Por otro lado, al acotar la búsqueda a partir del año 2010 no podemos decir que se haya revisado la totalidad de estudios al respecto.

Fortalezas

Como fortaleza podríamos destacar la rigurosidad en la metodología empleada.

6. Aplicabilidad de nuevas líneas de investigación

No cabe duda de que el estudio de la MI ha despertado el interés general. Que el 72,7% de los ensayos clínicos incluidos en esta revisión se hayan realizado en los últimos 3 años es tan solo una pequeña muestra de ello, en absoluto comparable a las 12900 publicaciones sobre el microbioma entre 2013 y 2017 (93). No obstante parece haber una falta de uniformidad en los aquí incluidos, ya que nos han reportado diferencias en la composición de la MI asociadas a obesidad o sobrepeso en diferentes condiciones: diferentes cohortes de número a veces reducido y con intervenciones de distinta duración que incluyen a sujetos con diferentes comorbilidades, de diferentes lugares del mundo, con distintas gastronomías y sometidos o no a tratamientos farmacológicos. No hemos de olvidar que la MI es un

gran ecosistema compuesto por bacterias, arqueas, virus y hongos susceptible a los factores ambientales e interindividuales (hábitos alimenticios, consumo de drogas/medicamentos, motilidad intestinal, embarazos, enfermedades...). Dicha susceptibilidad puede hacer que estos microorganismos se adapten a los cambios ambientales modificando sus funciones metabólicas (producción de metabolitos). La complejidad en el estudio de las modificaciones de la MI posiblemente radique en la cantidad de factores que pueden influir en ella. Sin embargo todos los ensayos de intervención buscan una causalidad. Pero la disparidad de resultados hace que nos preguntemos si el peso ponderal de dicha intervención es lo suficientemente importante como para que destaque un determinado cambio de composición -o producción de metabolitos- o no. Por ello, un ensayo abierto en el que no se intervenga más allá de la meticulosa recopilación de toda la información posible no estaría tan vinculado a una causalidad. Nuestra propuesta sería un estudio a gran escala:

- **Diseño:**

Estudiaríamos los cambios en la composición de la MI y sus metabolitos, y su relación con la obesidad y el sobrepeso en un elevado número de sujetos de diversas regiones del mundo distribuidos en grupos según IMC, en los que se pudiera realizar un seguimiento protocolizado durante varios años.

- **Población diana:**

Sujetos adultos de diferentes zonas geográficas del mundo, de culturas gastronómicas distintas, distribuidos en 3 grupos: obeso, sobrepeso, peso normal.

- **Sistema de recogida de datos:**

El seguimiento consistiría en una recogida de muestras biológicas (sangre, orina y heces) periódicamente (cada 6 meses) junto con una medición antropométrica completa y una entrevista realizada por personal cualificado.

Muestras biológicas:

Sangre → Además de los niveles de glucosa, LDL, HDL, TG... se analizarían los niveles de hormonas del apetito en plasma (GLP-1, GLP-2, PYY, CCK y Ghrelina).

Orina → Estudio metabólico dirigido (lista específica de metabolitos) a través de la espectrometría de masas en tándem.

Heces → Análisis taxonómico a través de la secuenciación del gen 16S RNAr.

Parámetros antropométricos:

Medición de peso, IMC, perímetro de cintura, grasa corporal total y grasa visceral.

Entrevista:

Con el fin de recopilar la mayor cantidad posible de información acerca de los cambios en los factores ambientales se elaboraría un formulario de preguntas para obtener datos referentes a:

cambios en la alimentación, inicio o cambio de actividad física, enfermedades, consumo de drogas o alcohol, tabaquismo, embarazo, suplementación dietética, uso de antisépticos, consistencia y número de deposiciones, infecciones, tratamientos antibióticos, estrés laboral, exposición por proximidad a focos de contaminación como áreas industriales o centrales nucleares, viajes a otras regiones...

▪ **Estrategia de análisis de datos:**

Se trataría de un ensayo observacional en el que la metodología incluiría una meticulosa recogida de datos. Su objetivo sería la detección de cambios antropométricos y su asociación con los datos taxonómicos o metabólicos de los sujetos que los experimentan. De este modo podríamos relacionar cambios antropométricos importantes, como los cambios de grupo de estudio por parte de los sujetos (obesidad ↔ sobrepeso ↔ normopeso) con las variaciones de la MI a lo largo del tiempo ya que, como hemos visto, la disbiosis precede a las alteraciones metabólicas como la obesidad. Y a su vez podríamos vincular esos cambios (antropométricos y en la MI) con factores ambientales recogidos en las entrevistas.

La detección de estos factores daría pie a realizar ensayos clínicos debidamente diseñados para convertir ese factor ambiental en la “intervención” a estudiar. De estos últimos ensayos se obtendrían los valores de significación estadística.

7. Conclusiones

Los resultados obtenidos en esta revisión sugieren que existen diferencias entre las MI de las personas obesas o con sobrepeso y de las de personas de peso normal. Dichas diferencias no solo se detectan a nivel de filo (mayor proporción de Firmicutes/Bacteroidetes en obesidad) sino que de forma más consistente se pueden

relacionar con la familia de las Bifidobacterias, cuya abundancia se asocia inversamente con la obesidad.

Dietéticamente comprobamos cómo determinadas intervenciones fueron capaces de revertir la disbiosis en la MI que precede y propicia alteraciones metabólicas como la propia patogénesis de la obesidad. Así, la dieta mediterránea y las dietas bajas en grasas parecen modificar la composición de la MI hacia un patrón más saludable al aumentar el número de bacterias de los géneros *Bacteroides* y *Prevotella*, y disminuir las *Ruminococcus*. También las dietas ricas en granos integrales, con su capacidad de disminuir el número de bacterias productoras de enterotoxinas.

Otras dietas, como las ricas en ácido oleico o las ricas en carbohidratos de IG bajo, se relacionan con la abundancia de *Faecalibacterium prausnitzii*, cuyos efectos antiinflamatorios sobre la mucosa intestinal se consideran un indicativo de salud.

A pesar de que no siempre las intervenciones seleccionadas en esta revisión se acompañan de modificaciones en los parámetros antropométricos, hallamos ensayos cuyos resultados abren una puerta a la suplementación con prebióticos y/o probióticos como herramienta útil en el tratamiento de la obesidad.

En este sentido se apreciaron cambios antropométricos como la reducción en el perímetro de cintura o en el peso asociados a prebióticos como las raíces de *Rehmannia glutinosa* o la fibra de guisante amarillo.

Y en cuanto a los probióticos, se constató una reducción de peso ligada a la suplementación con *Lactobacillus casei* Shirota, así como reducciones en grasa corporal, IMC/peso y perímetro de cintura con dos subespecies de *Bifidobacterium animalis* ssp. *Lactis* (Ba8145 y B420).

Por todo ello, y a falta de más uniformidad de criterios en los ensayos, parece factible afirmar que las dietas saludables como la mediterránea, bajas en grasas (con predominio de grasas insaturadas sobre las saturadas) y granos integrales, así como ciertos probióticos del género *Lactobacillus*, podrían ser la clave para revertir la disbiosis responsable del desequilibrio metabólico que propicia la obesidad.

8. Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Obesidad y sobrepeso. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (Consultado el 21/10/2018).
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). Obesidad y diabetes, una plaga lenta pero devastadora: discurso inaugural de la Directora General en la 47ª reunión de la Academia Nacional de Medicina. Disponible en: <http://www.who.int/dg/speeches/2016/obesity-diabetes-disaster/es/> (Consultado el 21/10/2018).
3. NCD Risk Factor Collaboration. "Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants." *The Lancet*. 2016; 387(10026): 1377-1396.
4. Rodríguez M B, Giraldoni A F M, Cañizares Y C. Obesidad abdominal, parámetro antropométrico predictivo de alteraciones del metabolismo. *Rev Finlay*, 2017; 7(1): 80-89.
5. Álvarez Calatayud G, Marcos A, Margolles A. Probióticos, prebióticos y salud: Evidencia científica. Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos. Madrid: Ergon; 2016.
6. Tinahones F. La importancia de la microbiota en la obesidad. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*, 2017; 8(1): 16-20.
7. Andersson AF, Lindberg M, Jakobsson H, Bäckhed F, Nyrén P, Engstrand L. Comparative analysis of human gut microbiota by barcoded pyrosequencing. *PLoS One* 2008; 3(7):e2836
8. Klindworth A, Pruesse E, Schweer T, Peplies J, Quast C, Horn M, et al. Evaluation of general 16S ribosomal RNA gene PCR primers for classical and next-generation sequencing-based diversity studies. *Nucleic Acids Research*, 2013; 41(1):e1
9. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361(9356):512-9.
10. Bik EM. Composition and function of the human-associated microbiota. *Nutr Rev* 2009; 67 (2): 164-171.
11. Chow J, Lee SM, Shen Y, Khosravi A, Mazmanian SK. Hostbacterial symbiosis in health and disease. *Adv. Immunol* 2010; 107: 243-274.
12. Angelakis E, Armougom F, Million M, Raoult D. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. *Future Microbiol*. 2012; 7(1): 91-109.
13. Brahe LK, Astrup A, Larsen LH. Can We Prevent Obesity-Related Metabolic Diseases by Dietary Modulation of the Gut Microbiota? *Adv Nutr*. 2016; 7: 90–101

14. Cani PD, Osto M, Geurts L, Everard A. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut Microbes* 2012; 3: 279–288.
15. Moreno-Indias I, Cardona F, Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in microbiology*. 2014; 5:190.
16. Sanz Y, Santacruz A, Dalmau J. Influencia de la microbiota intestinal en la obesidad y las alteraciones del metabolismo. *Acta Pediatr Esp*, 2009; 67(9): 437-442.
17. Dao MC, Everard A, Aron-Wisnewsky J, Sokolovska N, Prifti E, Verger EO, Dumas ME. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*, 2016; 65(3): 426-436.
18. Heinsen FA, Fangmann D, Müller N, Schulte DM, Rühlemann MC, Türk K, Franke A. Beneficial effects of a dietary weight loss intervention on human gut microbiome diversity and metabolism are not sustained during weight maintenance. *Obesity facts*, 2016; 9(6): 379-391.
19. Beaumont M, Portune KJ, Steuer N, Lan A, Cerrudo V, Audebert M, Airinei G. Quantity and source of dietary protein influence metabolite production by gut microbiota and rectal mucosa gene expression: a randomized, parallel, double-blind trial in overweight humans. *The American journal of clinical nutrition*, 2017; 106(4): 1005-1019.
20. Haro C, García-Carpintero S, Rangel-Zúñiga OA, Alcalá-Díaz JF, Landa BB, Clemente JC, Camargo A. Consumption of Two Healthy Dietary Patterns Restored Microbiota Dysbiosis in Obese Patients with Metabolic Dysfunction. *Molecular nutrition & food research*, 2017; 61(12): 1700300.
21. Han K, Bose S, Wang JH, Kim BS, Kim MJ, Kim EJ, Kim H. Contrasting effects of fresh and fermented kimchi consumption on gut microbiota composition and gene expression related to metabolic syndrome in obese Korean women. *Molecular nutrition & food research*, 2015; 59(5): 1004-1008.
22. de Souza AZZ, Zambom AZ, Abboud KY, Reis SK, Tannahão F, Guadagnini D, Prada PO. Oral supplementation with L-glutamine alters gut microbiota of obese and overweight adults: A pilot study. *Nutrition*, 2015; 31(6): 884-889.
23. Most J, Penders J, Lucchesi M, Goossens GH, Blaak EE. Gut microbiota composition in relation to the metabolic response to 12-week combined polyphenol supplementation in overweight men and women. *European journal of clinical nutrition*, 2017; 71(9): 1040.
24. Zhang C, Yin A, Li H, Wang R, Wu G, Shen J, Zhang Y. Dietary modulation of gut microbiota contributes to alleviation of both genetic and simple obesity in children. *EBioMedicine*, 2015; 2(8): 968-984.

25. Song MY, Wang JH, Eom T, Kim H. Schisandra chinensis fruit modulates the gut microbiota composition in association with metabolic markers in obese women: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Nutrition research*, 2015; 35(8): 655-663.
26. Vuholm S, Nielsen DS, Iversen KN, Suhr J, Westermann P, Krych L, Kristensen M. Whole-grain rye and wheat affect some markers of gut health without altering the fecal microbiota in healthy overweight adults: a 6-week randomized trial. *The Journal of nutrition*, 2017; 147(11): 2067-2075.
27. Fava F, Gitau R, Griffin BA, Gibson GR, Tuohy KM, Lovegrove JA. 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. *International journal of obesity*, 2013; 37(2): 216.
28. Bendtsen LQ, Blædel T, Holm JB, Lorenzen JK, Mark AB, Killewich P, Larsen LH. High intake of dairy during energy restriction does not affect energy balance or the intestinal microflora compared with low dairy intake in overweight individuals in a randomized controlled trial. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 2017; 43(1): 1-10.
29. Fernandez-Raudales D, Hoeflinger JL, Bringe NA, Cox SB, Dowd SE, Miller MJ, Gonzalez de Mejia E. Consumption of different soymilk formulations differentially affects the gut microbiomes of overweight and obese men. *Gut Microbes*, 2012; 3(6): 490-500.
30. Pu S, Khazanehei H, Jones PJ, Khafipour E. Interactions between obesity status and dietary intake of monounsaturated and polyunsaturated oils on human gut microbiome profiles in the canola oil multicenter intervention trial (COMIT). *Frontiers in microbiology*, 2016; 7: 1612.
31. Davis S C, Yadav J S, Barrow S D, Robertson B K. Gut microbiome diversity influenced more by the Westernized dietary regime than the body mass index as assessed using effect size statistic. *MicrobiologyOpen*, 2017; 6(4): e00476.
32. Blædel T, Holm JB, Sundekilde UK, Schmedes MS, Hess AL, Lorenzen JK, Larsen LH. A randomised, controlled, crossover study of the effect of diet on angiotensin-like protein 4 (ANGPTL4) through modification of the gut microbiome. *Journal of nutritional science*, 2016; 5: e45.
33. Fabian CJ, Kimler BF, Umar S, Ahmed I, Befort CA, Nydegger JL, Sullivan DK. Abstract P4-13-03: Changes in the gut microbiome of post-menopausal women 2 weeks after initiating a structured weight loss intervention. 2016 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 6-10, 2016; San Antonio, Texas
34. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JI, Krakoff J. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *The American journal of clinical nutrition*, 2011; 94(1): 58-65.

35. Nicolucci AC, Hume MP, Martínez I, Mayengbam S, Walter J, Reimer RA. Prebiotics reduce body fat and alter intestinal microbiota in children who are overweight or with obesity. *Gastroenterology*, 2017; 153(3): 711-722.
36. Stenman LK, Lehtinen MJ, Meland N, Christensen JE, Yeung N, Saarinen MT, Apter D. Probiotic with or without fiber controls body fat mass, associated with serum zonulin, in overweight and obese adults—randomized controlled trial. *EBioMedicine*, 2016; 13: 190-200.
37. Reimer RA, Willis HJ, Tunnicliffe JM, Park H, Madsen KL, Soto-Vaca A. Inulin-type fructans and whey protein both modulate appetite but only fructans alter gut microbiota in adults with overweight/obesity: A randomized controlled trial. *Molecular nutrition & food research*, 2017; 61(11): 1700484.
38. Nagata S, Chiba Y, Wang C, Yamashiro Y. The effects of the *Lactobacillus casei* strain on obesity in children: a pilot study. *Beneficial microbes*, 2017; 8(4): 535-543.
39. Canfora EE, van der Beek CM, Hermes GD, Goossens GH, Jocken JW, Holst JJ, Dejong CH. Supplementation of diet with galacto-oligosaccharides increases bifidobacteria, but not insulin sensitivity, in obese prediabetic individuals. *Gastroenterology*, 2017; 153(1): 87-97.
40. Han K, Bose S, Kim YM, Chin YW, Kim BS, Wang JH, Kim H. *Rehmannia glutinosa* reduced waist circumferences of Korean obese women possibly through modulation of gut microbiota. *Food & function*, 2015; 6(8): 2684-2692.
41. Lambert JE, Parnell JA, Tunnicliffe JM, Han J, Sturzenegger T, Reimer RA. Consuming yellow pea fiber reduces voluntary energy intake and body fat in overweight/obese adults in a 12-week randomized controlled trial. *Clinical Nutrition*, 2017; 36(1): 126-133.
42. Rahat-Rozenbloom S, Fernandes J, Cheng J, Wolever TM. Acute increases in serum colonic short-chain fatty acids elicited by inulin do not increase GLP-1 or PYY responses but may reduce ghrelin in lean and overweight humans. *European journal of clinical nutrition*, 2017; 71(8): 953.
43. Pedret A, Valls RM, Calderón-Pérez L, Llauradó E, Companys J, Pla-Pagà L, Caimari A. Effects of daily consumption of the probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145 on anthropometric adiposity biomarkers in abdominally obese subjects: a randomized controlled trial. *International Journal of Obesity*, 2018; 1.
44. Herrera L, Strong D, Knight R, Rhee K. Effect of Probiotics and Dietary Changes on Inflammatory Markers and Adiposity in Children. *Gastroenterology*, 2018; 154(6): S-200.
45. Jones RB, Alderete TL, Martin AA, Geary BA, Hwang DH, Palmer SL, Goran MI. Effects of probiotic supplementation on gut microbiota and obesity outcomes in obese hispanic adolescents: a 16-week, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatric obesity*. 2018; 13(11).

46. Vasto S, Barera A, Buscemi S, Caruso C, Baldassano S. beta-Glucans and postprandial satiety: the role of gastrointestinal hormones in healthy volunteers. *American journal of pathology. Conference: 3rd joint meeting of pathology and laboratory medicine. Italy, 2016; 186(10 Supplement 1): S30*
47. Lorenzo A, Costacurta M, Merra G, Gualtieri P, Cioccoloni G, Marchetti M, Renzo L. Can psychobiotics intake modulate psychological profile and body composition of women affected by normal weight obese syndrome and obesity? A double blind randomized clinical trial. *Journal of translational medicine, 2017; 15(1): 135.*
48. Videhult FK, Öhlund I, Stenlund H, Hernell O, West CE. Probiotics during weaning: a follow-up study on effects on body composition and metabolic markers at school age. *European journal of nutrition, 2015; 54(3): 355-363.*
49. Seganfredo F B, Blume C A, Moehlecke M, Giongo A, Casagrande D S, Spolidoro J V N, Mottin C C. Weight-loss interventions and gut microbiota changes in overweight and obese patients: a systematic review. *Obesity Reviews, 2017; 18(8): 832-851.*
50. Crovesy L, Ostrowski M, Ferreira DMTP, Rosado EL, Soares-Mota M. Effect of Lactobacillus on body weight and body fat in overweight subjects: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *International journal of obesity, 2017; 41(11): 1607.*
51. Pihl A F, Fonvig C E, Stjernholm T, Hansen T, Pedersen O, Holm J C. The role of the gut microbiota in childhood obesity. *Childhood Obesity, 2016; 12(4): 292-299.*
52. Sze M A, Schloss P D. Looking for a signal in the noise: revisiting obesity and the microbiome. *MBio, 2016; 7(4): e01018-16.*
53. Dror T, Dickstein Y, Dubourg G, Paul M. Microbiota manipulation for weight change. *Microbial pathogenesis, 2017; 106: 146-161.*
54. Yun Y, Kim HN, Kim SE, Heo SG, Chang Y, Ryu S, Kim HL. Comparative analysis of gut microbiota associated with body mass index in a large Korean cohort. *BMC microbiology, 2017; 17(1): 151.*
55. Cândido FG, Valente FX, Grześkowiak ŁM, Moreira APB, Rocha DMUP, Alfenas RDCG. Impact of dietary fat on gut microbiota and low-grade systemic inflammation: mechanisms and clinical implications on obesity. *International journal of food sciences and nutrition, 2018; 69(2): 125-143.*
56. Isolauri E, Salminen S, Rautava S. Early Microbe Contact and Obesity Risk: Evidence Of Causality? *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2016; 63(1S): S3-S5.*
57. Soderborg TK, Borengasser SJ, Barbour LA, Friedman JE. Microbial transmission from mothers with obesity or diabetes to infants: an innovative opportunity to interrupt a vicious cycle. *Diabetologia, 2016; 59(5): 895-906.*
58. Frankenfeld C L, Atkinson C, Wähälä K, Lampe J W. Obesity prevalence in relation to gut microbial environments capable of producing equol or O-

desmethylangolensin from the isoflavone daidzein. *European journal of clinical nutrition*, 2014; 68(4): 526.

59. Magouliotis D E, Tasiopoulou VS, Sioka E, Chatedaki C, Zacharoulis D. Impact of bariatric surgery on metabolic and gut microbiota profile: a systematic review and meta-analysis. *Obesity surgery*, 2017; 27(5): 1345-1357.

60. Reijnders D, Goossens G H, Hermes G D, Neis E P, van der Beek C M, Most J, Groen A K. Effects of gut microbiota manipulation by antibiotics on host metabolism in obese humans: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Cell metabolism*, 2016; 24(1): 63-74.

61. Rebello C J, Burton J, Heiman M, Greenway F L. Gastrointestinal microbiome modulator improves glucose tolerance in overweight and obese subjects: A randomized controlled pilot trial. *Journal of diabetes and its complications*, 2015; 29(8): 1272-1276.

62. Dutton H, Doyle M A, Buchan C A, Mohammad S, Adamo K B, Shorr R, Fergusson D A. Antibiotic exposure and risk of weight gain and obesity: protocol for a systematic review. *Systematic reviews*, 2017; 6(1): 169.

63. Prescott S L. Early Nutrition as a Major Determinant of 'Immune Health': Implications for Allergy, Obesity and Other Noncommunicable Diseases. In *Preventive Aspects of Early Nutrition*. Karger Publishers, 2016; 85: 1-17.

64. Guo Y, Huang Z P, Liu C Q, Qi L, Sheng Y, Zou D J. Modulation of the gut microbiome: a systematic review of the effect of bariatric surgery. *European journal of endocrinology*, 2018; 178(1): 43-56.

65. Bergeron N, Williams P T, Lamendella R, Faghihnia N, Grube A, Li X, Krauss R M. Diets high in resistant starch increase plasma levels of trimethylamine-N-oxide, a gut microbiome metabolite associated with CVD risk. *British Journal of Nutrition*, 2016; 116(12): 2020-2029.

66. Emoto T, Yamashita T, Sasaki N, Hirota Y, Hayashi T, So A, Ogawa W. Analysis of gut microbiota in coronary artery disease patients: a possible link between gut microbiota and coronary artery disease. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 2016; 23(8): 908-921.

67. Gomez-Arango L F, Barrett H L, McIntyre H D, Callaway L K, Morrison M, Dekker Nitert M. Increased systolic and diastolic blood pressure is associated with altered gut microbiota composition and butyrate production in early pregnancy. *Hypertension*, 2016; 68(4): 974-981.

68. Damms-Machado A, Mitra S, Schollenberger A E, Kramer K M, Meile T, Königsrainer A, Bischoff S C. Effects of surgical and dietary weight loss therapy for obesity on gut microbiota composition and nutrient absorption. *BioMed research international*, 2015; 2015(806248): 1-12.

69. Koh J C, Loo W M, Goh K L, Sugano K, Chan W K, Chiu W Y P, Lee Y Y. Asian consensus on the relationship between obesity and gastrointestinal and liver diseases. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2016; 31(8): 1405-1413.
70. Moreno-Indias I, Sánchez-Alcoholado L, Pérez-Martínez P, Andrés-Lacueva C, Cardona F, Tinahones F, Queipo-Ortuño M I. Red wine polyphenols modulate fecal microbiota and reduce markers of the metabolic syndrome in obese patients. *Food & function*, 2016; 7(4): 1775-1787.
71. Murphy R, Tsai P, Jüllig M, Liu A, Plank L, Booth M. Differential changes in gut microbiota after gastric bypass and sleeve gastrectomy bariatric surgery vary according to diabetes remission. *Obesity surgery*, 2017; 27(4): 917-925.
- 72 Turnbaugh P J, Hamady M, Yatsunencko T, Cantarel B L, Duncan A, Ley R E, Egholm M. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*, 2009; 457(7228): 480.
73. Seo M, Heo J, Yoon J, Kim S Y, Kang Y M, Yu J, Kim H. Methanobrevibacter attenuation via probiotic intervention reduces flatulence in adult human: A non-randomised paired-design clinical trial of efficacy. *PloS one*, 2017; 12(9): e0184547.
- 74 Penney N C, Kinross J, Newton R C, Purkayastha S. The role of bile acids in reducing the metabolic complications of obesity after bariatric surgery: a systematic review. *International Journal of Obesity*, 2015; 39(11): 1565.
75. Nguyen T L A, Vieira-Silva S, Liston A, Raes J. How informative is the mouse for human gut microbiota research? *Disease models & mechanisms*, 2015; 8(1): 1-16.
76. Haro C, Rangel-Zúñiga O A, Alcalá-Díaz J F, Gómez-Delgado F, Pérez-Martínez P, Delgado-Lista J, Clemente J C. Intestinal microbiota is influenced by gender and body mass index. *PloS one*, 2016; 11(5): e0154090.
77. Pasolli E, Truong D T, Malik F, Waldron L, Segata N. Machine learning meta-analysis of large metagenomic datasets: tools and biological insights. *PLoS computational biology*, 2016; 12(7): e1004977.
78. Del Chierico F, Nobili V, Vernocchi P, Russo A, Stefanis C D, Gnani D, Dallapiccola B. Gut microbiota profiling of pediatric nonalcoholic fatty liver disease and obese patients unveiled by an integrated meta-omics-based approach. *Hepatology*, 2017; 65(2): 451-464.
- 79 González-Sarrías A, García-Villalba R, Romo-Vaquero M, Alasalvar C, Örem A, Zafrilla P, Espín J C. Clustering according to urolithin metabotype explains the interindividual variability in the improvement of cardiovascular risk biomarkers in overweight-obese individuals consuming pomegranate: A randomized clinical trial. *Molecular nutrition & food research*, 2017; 61(5): 1600830.
80. Korpela K, Salonen A, Virta L J, Kekkonen R A, de Vos W M. Association of early-life antibiotic use and protective effects of breastfeeding: role of the intestinal microbiota. *JAMA pediatrics*, 2016; 170(8): 750-757.

81. Most J, Goossens G H, Reijnders D, Canfora E E, Penders J, Blaak E E. (Gut microbiota composition strongly correlates to peripheral insulin sensitivity in obese men but not in women. *Beneficial microbes*, 2017; 8(4): 557-562.
82. Gao X, Jia R, Xie L, Kuang L, Feng L, Wan C. Comparing three preparation methods of standard substances for intestinal bifidobacteria of childhood obesity. *Acta Paediatrica*, 2016; 105(10): e496-e498.
83. Sabate J M, Coupaye M, Ledoux S, Caste B, Msika S, Coffin B, Jouet P. Consequences of small intestinal bacterial overgrowth in obese patients before and after bariatric surgery. *Obesity surgery*, 2017; 27(3): 599-605.
84. Palleja A, Kashani A, Allin K H, Nielsen T, Zhang C, Li Y, Bojsen-Møller K N. Roux-en-Y gastric bypass surgery of morbidly obese patients induces swift and persistent changes of the individual gut microbiota. *Genome medicine*, 2016; 8(1): 67.
85. Halkjaer S I, Nilas L, Carlsen E M, Cortes D, Halldórsson T I, Olsen S F, Petersen A M. Effects of probiotics (Vivomixx®) in obese pregnant women and their newborn: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2016; 17(1): 491.
86. Tremaroli V, Karlsson F, Werling M, Ståhlman M, Kovatcheva-Datchary P, Olbers T, Bäckhed F. Roux-en-Y gastric bypass and vertical banded gastroplasty induce long-term changes on the human gut microbiome contributing to fat mass regulation. *Cell metabolism*, 2015; 22(2): 228-238.
87. Zheng H, Lorenzen J K, Astrup A, Larsen L H, Yde C C, Clausen M R, Bertram H C. Metabolic effects of a 24-week energy-restricted intervention combined with low or high dairy intake in overweight women: an NMR-based metabolomics investigation. *Nutrients*, 2016; 8(3): 108.
88. Onishi J C, Campbell S, Moreau M, Patel F, Brooks A I, Zhou Y X, Storch J. Bacterial communities in the small intestine respond differently to those in the caecum and colon in mice fed low-and high-fat diets. *Microbiology*, 2017; 163(8): 1189-1197.
89. Vetrani C, Rivellesse A A, Annuzzi G, Adiels M, Borén J, Mattila I, Aura A M. Metabolic transformations of dietary polyphenols: comparison between in vitro colonic and hepatic models and in vivo urinary metabolites. *The Journal of nutritional biochemistry*, 2016; 33: 111-118.
90. Pastor-Villaescusa B, Caballero-Villarraso J, Cañete M D, Hoyos R, Maldonado J, Bueno G, Aguilera C M. Evaluation of differential effects of metformin treatment in obese children according to pubertal stage and genetic variations: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2016; 17(1): 323.
91. El Kaoutari A, Armougom F, Leroy Q, Vialettes B, Million M, Raoult D, Henrissat B. Development and validation of a microarray for the investigation of the CAZymes encoded by the human gut microbiome. *PLoS One*, 2013; 8(12): e84033.
92. Ejtahed H S, Angoorani P, Hasani-Ranjbar S, Siadat S D, Ghasemi N, Larijani B, Soroush A R. Adaptation of human gut microbiota to bariatric surgeries in morbidly obese patients: A systematic review. *Microbial pathogenesis*, 2018; 116: 13-21.

93. Cani P D. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Gut*, 2018; 67(9): 1716-1725.
94. Nitert M D, Barrett H L, Foxcroft K, Tremellen A, Wilkinson S, Lingwood B, Callaway L K. SPRING: an RCT study of probiotics in the prevention of gestational diabetes mellitus in overweight and obese women. *BMC pregnancy and childbirth*, 2013; 13(1): 50.
95. Gralka E, Luchinat C, Tenori L, Ernst B, Thurnheer M, Schultes B. Metabolomic fingerprint of severe obesity is dynamically affected by bariatric surgery in a procedure-dependent manner, 2. *The American journal of clinical nutrition*, 2015; 102(6): 1313-1322.
96. Samczuk P, Luba M, Godzien J, Mastrangelo A, Hady H R, Dadan J, Ciborowski M. "Gear mechanism" of bariatric interventions revealed by untargeted metabolomics. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 2018; 151: 219-226.
97. Barrett H, Gomez-Arango L, Wilkinson S, McIntyre H, Callaway L, Morrison M, Dekker Nitert M. A vegetarian diet is a major determinant of gut microbiota composition in early pregnancy. *Nutrients*, 2018; 10(7): 890.
98. Hochkogler C M, Lieder B, Rust P, Berry D, Meier S M, Pignitter M, Hans J. A 12-week intervention with nonivamide, a TRPV1 agonist, prevents a dietary-induced body fat gain and increases peripheral serotonin in moderately overweight subjects. *Molecular nutrition & food research*, 2017; 61(5): 1600731.
99. Kikuchi R, Irie J, Yamada-Goto N, Kikkawa E, Sek, Y, Kasama K, Itoh H. The Impact of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy with Duodenojejunal Bypass on Intestinal Microbiota Differs from that of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy in Japanese Patients with Obesity. *Clinical drug investigation*, 2018; 38(6): 545-552.
100. Zhu R, Baker S S, Moylan C A, Abdelmalek M F, Guy C D, Zamboni F, Govindarajan S. Systematic transcriptome analysis reveals elevated expression of alcohol-metabolizing genes in NAFLD livers. *The Journal of pathology*, 2016; 238(4): 531-542.
101. Heianza Y, Sun D, Smith S R, Bray G A, Sacks F M, Qi L. Changes in Gut Microbiota–Related Metabolites and Long-term Successful Weight Loss in Response to Weight-Loss Diets: The POUNDS Lost Trial. *Diabetes care*, 2018; dc172108.
102. Kouris-Blazos A, Itsiopoulos C. Low all-cause mortality despite high cardiovascular risk in elderly Greek-born Australians: attenuating potential of diet? *Asia Pac J Clin Nutr* 2014; 23(4): 532-544.
103. Demark-Wahnefried W, Nix J W, Hunter G R, Rais-Bahrami S, Desmond R A, Chacko B, Ptacek T. Feasibility outcomes of a presurgical randomized controlled trial exploring the impact of caloric restriction and increased physical activity versus a wait-list control on tumor characteristics and circulating biomarkers in men electing prostatectomy for prostate cancer. *BMC cancer*, 2016; 16(1): 61.

104. Chorell E, Videhult F K, Hernell O, Antti H, West C E. Impact of probiotic feeding during weaning on the serum lipid profile and plasma metabolome in infants. *British Journal of Nutrition*, 2013; 110(1): 116-126.
105. Liu Y, Zhang C, Zhao L, Nardini C. Adapting functional genomic tools to metagenomic analyses: investigating the role of gut bacteria in relation to obesity. *Briefings in functional genomics*, 2010; 9(5-6): 355-361.
106. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 1022–1023
107. Shin NR, Whon TW, Bae JW. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends in biotechnology*, 2015; 33(9): 496-503.
108. Schneeberger M, Everard A, Gómez-Valadés AG. *Akkermansia muciniphila* inversely correlates with the onset of inflammation, altered adipose tissue metabolism and metabolic disorders during obesity in mice. *Sci Rep* 2015; 5:16643.
109. Belzer C, de Vos WM. Microbes inside-from diversity to function: the case of *Akkermansia*. *ISME J.* 2012; 6(8):1449–1458.
110. Gibson GR, Macfarlane GT, Cummings JH. Sulphate reducing bacteria and hydrogen metabolism in the human large intestine. *Gut.* 1993; 34(4):437–439.
111. Rosenbaum M, Knight R, Leibel RL. The gut microbiota in human energy homeostasis and obesity. *Trends Endocrinol Metab.* 2015; 26(9):493–501.
112. Cho G-S, Ritzmann F, Eckstein M, Huch M, Briviba K, Behnslian D, Neve H, Franz C M. Quantification of *Slackia* and *Eggerthella* spp. in human feces and adhesion of representatives strains to Caco-2 cells. *Front Microbiol.* 2016; 7: 658
113. Jacobson TA, Glickstein SB, Rowe JD, Soni PN. Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on low-density lipoprotein cholesterol and other lipids: a review. *J. Clin. Lipidol.* 2012; 6: 5-18.
114. Zhu L, Liu W, Alkhoury R, Baker R D, Bard J E, Quigley E M, Baker S S. Structural changes in the gut microbiome of constipated patients. *Physiological genomics*, 2014; 46(18): 679-686.
115. Raman M, Ahmed I, Gillevet P M, Probert C S, Ratcliffe N M, Smith S, Bailey J. Fecal microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2013; 11(7): 868-875.
116. Janem W F, Scannapieco F A, Sabharwal A, Tsompana M, Berman H A, Haase E M, Mastrandrea L D. Salivary inflammatory markers and microbiome in normoglycemic lean and obese children compared to obese children with type 2 diabetes. *PloS one*, 2017; 12(3): e0172647.
117. de Gunzburg J, Ghozlane A, Ducher A, Le Chatelier E, Duval X, Ruppé E, Chachaty E. Protection of the human gut microbiome from antibiotics. *The Journal of infectious diseases*, 2017; 217(4): 628-636.

118. Naderpoor N, Mousa A, Gomez-Arango L F, Barrett H, Nitert M D, deCourten B. The effect of vitamin D supplementation on faecal microbiome in vitamin D-deficient, overweight or obese adults: a randomised clinical trial. *Clinical Endocrinology*, 2018; 89: 13-13
119. Famodu O A, Cuff C F, Cockburn A, Downes M T, Murray P J, McFadden J W, Olfert M D. Impact of free-living nutrition intervention on microbiome in college students at risk for Disease: FRUVEDomic pilot study. *The FASEB Journal*, 2016; 30(1): 146-7.
120. Stern J M, Moazami S, Qiu Y, Kurland I, Chen Z, Agalliu I, Davies K P. Evidence for a distinct gut microbiome in kidney stone formers compared to non-stone formers. *Urolithiasis*, 2016; 44(5): 399-407.
121. Sheflin A M, Borresen E C, Kirkwood J S, Boot C M, Whitney A K, Lu S, Weir T L. Dietary supplementation with rice bran or navy bean alters gut bacterial metabolism in colorectal cancer survivors. *Molecular nutrition & food research*, 2017; 61(1): 1500905.
122. Heianza Y, Sun D, Ma W, Zheng Y, Champagne C M, Bray G A, Qi L. Gut-microbiome-related LCT genotype and 2-year changes in body composition and fat distribution: the POUNDS Lost Trial. *International Journal of Obesity*, 2018; 1.
123. Cabrera-Rubio R, Collado M C, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery—. *The American journal of clinical nutrition*, 2012; 96(3): 544-551.
124. Lee C, Florea L, Potter J, Sears C, Durkin N, Scudder M, Clark J M. Changes in Gut Microbiome after Medical vs. Surgical Weight Loss in a Randomized Trial. In *Diabetes*, 2016; 65: 508-508.
125. Henderson J. The Impact of Obesity and Infant Growth Patterns on Childhood Wheezing. In *Pediatric Pulmonology*, 2017;52: 88-89.
126. Talbott S, Stephens B, Talbott J, Oddou M. Effect of Coordinated Probiotic/Prebiotic/Phytobiotic Supplementation on Microbiome Balance and Psychological Mood State in Healthy Stressed Adults. *The FASEB Journal*, 2018; 32(1): 533-85.
127. Stefanaki C, Bacopoulou F, Michos A. The impact of probiotics' administration on glycemic control, body composition, gut microbiome, mitochondria, and other hormonal signals in adolescents with prediabetes—A randomized, controlled trial study protocol. *Contemporary Clinical Trials Communications*. 2018.
128. Xi D, Michail S. Fecal Microbiota Transplantation in Children does not Significantly Alter Body Mass Index. *Gastroenterology*, 2017; 152(5): S648.
129. Ward R E, Bergerson J, Hergert N, Hergert J, Aguilar S, Khan A, Lefevre M. A High Flavonoid Diet Reduces Gut Permeability, Short Chain Fatty Acid Production and Decreases Gut Inflammation in Overweight and Obese Men and Women. *The FASEB Journal*, 2016; 30(1): 420-5.

130. Ahn S B, Jun D W, Kim E, Oh H, Jeong J Y, Sohn J H, Jang E C J. Change of microbiota in patients with improved fatty liver and obesity. *Journal of Hepatology*, 2018; 68: S838-S839.
131. Bjerg A T, Sørensen M B, Krych L, Hansen L H, Astrup A, Kristensen M, Nielsen D S. The effect of *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* L. casei W8® on blood levels of triacylglycerol is independent of colonisation. *Beneficial microbes*, 2014; 6(3): 263-269.
132. Vetrani C, Rivellesse A A, Annuzzi G, Adiels M, Borén J, Mattila I, Aura A M. Metabolic transformations of dietary polyphenols: comparison between in vitro colonic and hepatic models and in vivo urinary metabolites. *The Journal of nutritional biochemistry*, 2016; 33: 111-118.
133. Vizuite J, Randall C, Taboada C, Ovadia D, Reinold S. Rifaximin for the Treatment of Weight Loss: 1478. *American Journal of Gastroenterology*, 2012; 107: S590.
134. Huang Z, Kraus V. Systemic Lipopolysaccharide Burden May Increase the Risk of Knee Osteoarthritis Progression. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2017; 25: S269.
135. Foerster J, Maskarinec G, Reichardt N, Tett A, Narbad A, Blaut M, Boeing H. The influence of whole grain products and red meat on intestinal microbiota composition in normal weight adults: a randomized crossover intervention trial. *PLoS one*, 2014; 9(10): e109606.
136. Cignarella F, Cantoni C, Ghezzi L, Zhou Y, Cross A H, Piccio L. Intermittent fasting in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *In Multiple Sclerosis Journal*, 2017; 23(1): 69-69.
137. Napolitano A, Miller S, Spivak A, Rajpal D, Brown J, Nunez D J. Novel Pharmacologies of Metformin in the Gut: Insights from a Washout/Redosing Paradigm in Type 2 Diabetes (1044-P). *Nederlands Tijdschrift voor Diabetologie*, 2014; 12(4): 21-21.
138. Kassaian N, Aminorroaya A, Feizi A, Jafari P, Amini M. The effects of probiotic and synbiotic supplementation on metabolic syndrome indices in adults at risk of type 2 diabetes: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2017; 18(1): 148.
139. Nilsson A C, Johansson-Boll E V, Björck I M. Increased gut hormones and insulin sensitivity index following a 3-d intervention with a barley kernel-based product: a randomised cross-over study in healthy middle-aged subjects. *British Journal of Nutrition*, 2015; 114(6): 899-907.
140. Korsholm A, Ornstrup M J, Kjaer T N, Pedersen S B. Comprehensive metabolomic analysis in plasma, skeletal muscle, adipose tissue and urine in men with metabolic syndrome; with focus on the effects of resveratrol. *In Diabetologia*, 2016; 59: S272-S273
141. Tsuruta Y, Rogers L Q, Krontiras H, Grizzle W E, Frugé A D, Oster R A, Demark-Wahnefried W. Exploring effects of presurgical weight loss among women with stage

0–II breast cancer: protocol for a randomised controlled feasibility trial. *BMJ open*, 2016; 6(9): e012320.

142. Murphy N, Jenab M, Gunter M J. Adiposity and gastrointestinal cancers: Epidemiology, mechanisms and future directions. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*, 2018; 15: 659-670.

143. Korsholm A S, Kjær T N, Ornstrup M J, Pedersen S B. Comprehensive metabolomic analysis in blood, urine, fat, and muscle in men with metabolic syndrome: a randomized, placebo-controlled clinical trial on the effects of resveratrol after four months' treatment. *International journal of molecular sciences*, 2017; 18(3): 554.

144. Jin R, Willment A, Patel S S, Sun X, Song M, Mannery Y O, Vos, M B. Fructose induced endotoxemia in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *International journal of hepatology*, 2014.

145. Demark-Wahnefried W, Nix J W, Hunter G R, Rais-Bahrami S, Desmond R A, Chacko B, Ptacek T. Feasibility outcomes of a presurgical randomized controlled trial exploring the impact of caloric restriction and increased physical activity versus a wait-list control on tumor characteristics and circulating biomarkers in men electing prostatectomy for prostate cancer. *BMC cancer*, 2016; 16(1): 61.

146. Smits M M, Tonneijck L, Muskiet M H, Hoekstra T, Kramer M H, Diamant M, van Raalte D H. Biliary effects of liraglutide and sitagliptin, a 12-week randomized placebo-controlled trial in type 2 diabetes patients. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2016; 18(12): 1217-1225.

