

[r e v i s i ó n]

Microbiota intestinal en pacientes con obesidad: relación con la nutrición y la inflamación

Role of the gut microbiota in the patient with obesity: relationships with nutrition and inflammation

Lourdes Chero-Sandoval^{1,2}, Amanda Cuevas-Sierra¹, Daniel de Luis² y J. Alfredo Martínez¹

¹Precision Nutrition and Cardiometabolic Health, IMDEA-Food Institute (Madrid Institute for Advanced Studies), Campus of International Excellence (CEI) UAM + CSIC, Madrid, España. ²Department of Endocrinology and Nutrition of the University Clinical Hospital, University of Valladolid, Valladolid, España

Palabras clave

Microbiota intestinal, obesidad, nutrición, inflamación, salud.

>>RESUMEN

La investigación de la influencia de la nutrición sobre la microbiota fecal, así como sus interacciones con la obesidad y la inflamación asociada al exceso de peso, han adquirido relevancia para prescribir una medicina de precisión. La composición de la microbiota se relaciona estrechamente con la dieta y el estilo de vida, afectando directa o indirectamente al metabolismo energético,

la fisiología intestinal y la homeostasis del tejido adiposo, influyendo en la obesidad, la diabetes tipo 2, las enfermedades cardiovasculares, ciertos tipos de cánceres y los procesos inflamatorios concurrentes implicados. La comprensión de los mecanismos metagenómicos es crucial tanto para abordar desafíos clínicos y epidemiológicos, como para desarrollar estrategias terapéuticas personalizadas y políticas de salud con precisión en el eje nutrición-inflamación-obesidad desde las interacciones entre ellas y su posible papel modulador. El conocimiento de los procesos metagenómicos conduce a una comprensión más profunda del papel de la microbiota como causa o consecuencia de la obesidad, y la modificación de la composición de la microbiota, con el fin de optimizar la salud metabólica y reducir el riesgo de morbilidad, así como pormenorizar el tratamiento de enfermedades crónicas asociadas con la obesidad y la inflamación. Esta revisión se centra en abordar las relaciones de la microbiota intestinal con la nutrición, la obesidad y la inflamación para desarrollar vías efectivas de prevención y tratamiento de diversas enfermedades metabólicas crónicas.

Nutr Clin Med 2024; XVIII (1): 1-23

DOI: 10.7400/NCM.2024.18.1.5129

Correspondencia

Amanda Cuevas Sierra
Email: amanda.cuevas@alimentacion.imdea.org

Key words

Gut microbiota, obesity, nutrition, inflammation, health.

<<ABSTRACT

Research on the influence of nutrition on the fecal microbiota, as well as its interactions with obesity and inflammation associated with excess weight, has become relevant for prescribing precision medicine. Microbiota composition is closely related to diet and lifestyle, directly or indirectly affecting energy metabolism, gut physiology, and adipose tissue homeostasis, influencing

obesity, type 2 diabetes, cardiovascular disease, certain types of cancers and concurrent inflammatory processes involved. Understanding metagenomic mechanisms is crucial both to address clinical and epidemiological challenges, and to develop personalized therapeutic strategies and health policies with precision in the nutrition-inflammation-obesity axis from the interactions between them and their possible modulatory role. Knowledge of metagenomic processes leads to a deeper understanding of the role of the microbiota as a cause or consequence of obesity, and modification of microbiota composition, to optimize metabolic health and reduce the risk of morbidity, as well as to detail the treatment of chronic diseases associated with obesity and inflammation. This review focuses on addressing the relationships of the gut microbiota with nutrition, obesity, and inflammation to develop effective pathways for the prevention and treatment of various chronic metabolic diseases.

Nutr Clin Med 2024; XVIII (1): 1-23

DOI: 10.7400/NCM.2024.18.1.5129

>>INTRODUCCIÓN

El interés en analizar la composición de la microbiota fecal (abundancia/diversidad) y su relación con la salud humana, particularmente en el contexto de la obesidad, enfermedades metabólicas relacionadas y la inflamación, es un empeño relativamente reciente¹⁻³. La microbiota intestinal, normalmente estable, desempeña diversas funciones, tanto sobre el metabolismo corporal como en la síntesis de vitaminas, además de actuar como barrera defensiva en la modulación del sistema inmunológico⁴. La dieta ejerce efectos metabólicos directos sobre la fisiología del huésped y, a su vez, influye en la composición de la microbiota fecal, así como en la transición de eubiosis a disbiosis cuyos efectos pueden ser beneficiosos o perjudiciales dependiendo de los alimentos consumidos. Por ejemplo, la dieta mediterránea, rica en fibra y ácidos grasos insaturados, se ha asociado con un menor riesgo de enfermedades cardiovasculares y síndrome metabólico, donde la microbiota fecal puede estar involucrada⁴⁻⁶. En contraste, el consumo de dietas occidentalizadas, bajas en fibra y altas en grasas saturadas y carbohidratos refinados, se ha relacionado con un mayor riesgo de adiposidad excesiva, eventos cardiovasculares y situaciones de disbiosis⁷⁻⁹. Además, ciertas situaciones de morbilidad como la enfermedad celíaca y la enfermedad de Crohn han demostrado res-

ponder a cambios dietéticos específicos, mediados por la composición de la microbiota gastrointestinal¹⁰⁻¹².

Cada vez hay más pruebas que respaldan el papel fundamental de la microbiota intestinal en la extracción de energía de los alimentos no digeridos y la síntesis de nutrientes esenciales, como ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y algunas vitaminas¹³. Además, los microorganismos gastrointestinales protegen contra patógenos al competir por recursos metabólicos o a través de otros mecanismos^{14,15}. Las alteraciones en esta composición, conocidas como “disbiosis intestinal”, se han relacionado con trastornos como la obesidad, la artritis autoinmune, la diabetes tipo 1 y la enfermedad inflamatoria intestinal¹⁶. En individuos obesos, se ha observado en algunos casos, pero no siempre, un aumento de Firmicutes y una disminución de Bacteroidetes, lo que resulta en una mayor relación Firmicutes/Bacteroidetes¹⁷. Además, una mayor diversidad de la microbiota intestinal se ha vinculado con un menor riesgo de obesidad y síndrome metabólico¹⁸. En todo caso, la investigación activa en este campo, las funciones de la diversidad y las abundancias microbianas junto con las influencias externas hacen que las conclusiones sean complejas y todavía incompletas, necesitando nuevas investigaciones.

TABLA I. CARACTERÍSTICAS POSITIVAS Y NEGATIVAS DE LA SITUACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN RELACIÓN CON LA SALUD HUMANA

Situación de la microbiota intestinal	Características positivas (eubiosis)	Características negativas (disbiosis)
<ul style="list-style-type: none"> Composición diversa y equilibrada 	<ul style="list-style-type: none"> Mayor presencia de bacterias beneficiosas 	<ul style="list-style-type: none"> Disminución de la diversidad microbiana
<ul style="list-style-type: none"> Producción adecuada de AGCC 	<ul style="list-style-type: none"> Beneficioso para la salud metabólica 	<ul style="list-style-type: none"> Escasa producción de AGCC
<ul style="list-style-type: none"> Baja presencia de bacterias patógenas 	<ul style="list-style-type: none"> Menor riesgo de inflamación intestinal 	<ul style="list-style-type: none"> Aumento de bacterias patógenas asociado a enfermedades
<ul style="list-style-type: none"> Resiliencia frente a cambios dietéticos 	<ul style="list-style-type: none"> Mantenimiento de la estabilidad frente a variaciones dietéticas 	<ul style="list-style-type: none"> Sensibilidad a cambios dietéticos extremos

AGCC: ácidos grasos de cadena corta.

Por ende, esta revisión analiza la literatura científica reciente para comprender los mecanismos por los cuales la nutrición puede modular la composición de la microbiota intestinal de manera favorable o negativa y la interacción de la inflamación del huésped en relación con la obesidad. Este artículo está organizado para proporcionar un panorama global sobre la microbiota intestinal y la obesidad, así como la implicación metagenómica en la salud. En ese contexto, el manuscrito analiza los tipos de dieta asociados con la composición de la microbiota intestinal, para concluir con el análisis de las interrelaciones de la nutrición con la microbiota intestinal, la obesidad y la inflamación.

>> MICROBIOTA INTESTINAL

Definición

La microbiota fecal es una comunidad de microorganismos que parece desempeñar un papel vital en la salud humana^{1,19}. Este complejo ecosistema comprende aproximadamente más de 100 billones de microorganismos, incluidas bacterias, hongos, virus y Archaea (grupo de microorganismos procariotas unicelulares sin núcleo)²⁰, que interactúan entre sí y con las células humanas²⁰. La microbiota gastrointestinal se inicia al nacer y está influenciada por el tipo de parto, la dieta, el uso de antibióticos, el genotipo y la historia clínica, entre otros²¹. Durante los primeros años de vida, la microbiota se diversifica rápidamente y desempeña un papel crucial en el desarrollo del sistema inmunológico y la protección contra patógenos, así como diversas funciones metabólicas y de barrera^{1,19} que tendrán repercusión en

la salud y bienestar del individuo. En la tabla I se destacan algunos aspectos positivos asociados a eubiosis (equilibrio) y negativos relacionados con disbiosis (desequilibrio) de la microbiota intestinal²².

Composición de la microbiota intestinal

La población de microorganismos representa 150 veces más genes que el genoma humano²³, el cual varía a lo largo del tracto digestivo aumentando gradualmente desde el estómago hasta el intestino grueso con 10^{11} - 10^{12} células/mL en el colon²³, observándose una mayor heterogeneidad bacteriana en el lumen en comparación con la capa mucosa²⁴. En el intestino humano se encuentra una gran diversidad bacteriana, destacando especialmente Bacteroidetes, Actinobacterias y Firmicutes, siendo estos últimos los predominantes, ya que representan alrededor del 90 % del total de las bacterias intestinales^{25,26}.

La composición de la microbiota intestinal puede ser alterada por una serie de factores diversos, que incluyen la edad, el peso, el sexo, la genética, la dieta, el estilo de vida, la administración de medicamentos, la actividad física, la ingesta de prebióticos y probióticos, las condiciones ambientales, las enfermedades gastrointestinales, la nutrición y otros elementos, lo que requiere comprender mejor la interacción entre la microbiota y la salud humana²⁷.

Funciones de la microbiota intestinal

La microbiota intestinal alberga una notable diversidad microbiana y genética, con distintas

especies asociadas a diferentes segmentos del tracto gastrointestinal^{2,28}. Esta microbiota intestinal comprende billones de microorganismos del orden de 10^{14} que ejercen funciones importantes para la salud como la digestión y absorción de nutrientes, además de impactar en el metabolismo del huésped²⁹. Asimismo, son responsables de la producción de vitaminas esenciales, secreción antimicrobiana, fermentación de polisacáridos no digeridos, producción de AGCC, regulación del crecimiento y diferenciación de las células epiteliales, resistencia a la colonización, desarrollo y modulación de la inmunidad para fomentar la tolerancia inmunológica en el sistema intestinal²⁹, y participan en el metabolismo de fármacos y la producción de posbióticos (metabolitos resultantes de la fermentación de componentes dietéticos por las bacterias), así como en la permeabilidad. También fortalecen la barrera intestinal, mejorando la regeneración epitelial^{2,28}. Estos procesos tienen un efecto directo en el peso corporal al regular el metabolismo, el apetito, los ácidos biliares, el sistema neuroendocrino y la inmunocompetencia³⁰.

Permeabilidad intestinal y su importancia sobre la inmunidad/inflamación

La barrera intestinal, vital para la absorción y protección contra antígenos, cubre una extensión de 400 m² y consume aproximadamente el 40 % de la energía corporal^{31,32}. Una permeabilidad intestinal alterada, vinculada a disbiosis, puede incrementar la inflamación de bajo grado debido a la endotoxemia, reducir la diversidad microbiana y alterar la barrera mucosa²⁹, contribuyendo al desarrollo de obesidad. En este contexto, los lipopolisacáridos (LPS) podrían desempeñar un papel crucial en la respuesta inflamatoria intestinal y la salud metabólica³³.

La permeabilidad intestinal, marcada por una inflamación crónica de bajo grado, se asocia con la filtración constante de antígenos desde el intestino a la circulación sistémica³⁴⁻³⁶. La inflamación sistémica, impulsada por LPS de la microbiota intestinal, emerge como un factor clave en la obesidad. La permeabilidad intestinal comprometida facilita la entrada de LPS al torrente sanguíneo, desencadenando endotoxemia metabólica y diversas patologías, como síndrome metabólico, diabetes tipo 2,

enfermedades intestinales inflamatorias, autoinmunidad y cáncer^{13,37,38}.

Los marcadores de permeabilidad intestinal son: la zonulina, la α -1-antitripsina y la calprotectina³⁴⁻³⁶, los cuales están vinculados a la permeabilidad intestinal e inflamación crónica. La zonulina, clave en las uniones estrechas, refleja una mayor permeabilidad intestinal, asociada con obesidad, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2³⁹. En mujeres con sobrepeso u obesidad, altos niveles de zonulina se correlacionan con la circunferencia de la cintura, la masa total del tejido adiposo y marcadores inflamatorios, lo que podría desencadenar una permeabilidad intestinal más elevada⁴⁰. La α -1-antitripsina y la calprotectina desempeñan un papel crucial en la evaluación de la salud intestinal. Así, la α -1-antitripsina, esencial para el equilibrio proteolítico, está vinculada a condiciones inflamatorias intestinales. Por otro lado, la calprotectina es un indicador sensible de la inflamación, siendo especialmente valiosa en el diagnóstico y seguimiento de varias patologías como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa⁴¹.

Por otra parte, la bacteria *Akkermansia muciniphila* regula la permeabilidad intestinal y se asocia a una reducción de la resistencia a la insulina⁴², demostrando beneficios en la pérdida de peso y la tolerancia a la glucosa en ratones con diabetes^{42,43}.

>> LA IMPORTANCIA DE LA NUTRICIÓN EN LA MICROBIOTA INTESTINAL

En las últimas décadas, ha habido un incremento notable en la prevalencia de los trastornos metabólicos vinculados con la obesidad, reconociendo cada vez que las estrategias dietéticas convencionales podrían no ser efectivas para todos los individuos. La dieta, entre otros factores, parece ejercer una influencia significativa en la composición/heterogeneidad de la microbiota intestinal, la cual desempeña un papel crucial en la iniciación y progresión de la obesidad^{6,43}. Además, las dietas integrales, como la mediterránea y la vegetariana, que son ricas en fibra, polifenoles y bajas en carnes rojas, también ofrecen efectos beneficiosos directos sobre la salud del individuo, notoriamente vinculados a cambios en la microbiota⁶.

Ingesta de nutrientes y microbiota intestinal

Macronutrientes

Las estrategias dietéticas se centran en aportar los micronutrientes requeridos y ajustar los macronutrientes a la demanda metabólica, lo cual puede incluir ajustes calóricos. Los carbohidratos/glicanos son componentes esenciales en las dietas basadas en plantas y omnívoras, abarcando una variedad de polisacáridos no fibrosos, lignina, almidón resistente y oligosacáridos/fibras dietéticas no digeribles. Específicamente, las fibras solubles exhiben un efecto prebiótico al influir en la diversidad y cantidad de la microbiota intestinal, asociándose a la fermentación bacteriana⁴⁴. Los oligosacáridos no digeribles, que resisten la descomposición en el intestino delgado y se degradan en el colon, han demostrado promover el crecimiento de bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, al tiempo que inhiben el crecimiento de patógenos intestinales⁴⁵. Sin embargo, las pautas dietéticas que restringen los carbohidratos y la fibra están vinculadas con la reducción de la presencia de bacterias beneficiosas como Firmicutes y Verrucomicrobia, y el aumento de *Escherichia coli*, *Desulfovibrio* spp., *Parabacteroides* y *Bacteroidetes*⁴⁶.

Las grasas dietéticas, cruciales para el metabolismo y las funciones celulares, pueden impactar en la microbiota intestinal y la salud metabólica³. El exceso de grasas saturadas y omega-6, con bajo consumo de omega-3, se asocia a disbiosis y modificaciones metagenómicas³. Algunos estudios indican que dietas altas en grasas alteran la proporción de Firmicutes a Bacteroidetes y aumentan *Alistipes*, *Bacteroides* y *Proteobacteria*, mientras disminuyen *Bifidobacterium* spp. y *Prevotellaceae*. Sin embargo, la relación exacta entre la grasa dietética y los cambios en la microbiota es compleja, y por ello es importante considerar dicha interacción en la precisa evaluación de la salud del huésped⁴⁷.

Asimismo, las proteínas y los aminoácidos como nutrientes esenciales son precursores de enzimas y anticuerpos, los cuales muestran diferentes patrones de digestión y metabolismo según su origen⁴⁸. Las proteínas vegetales, menos digeribles, se fermentan en el colon, generando AGCC y compuestos fenólicos. El consumo de proteínas animales está asociado con bacterias como *Klebsiella* spp. y *Escherichia coli*,

lo que puede resultar en la producción de compuestos tóxicos como el amoníaco y las nitrosaminas⁴⁸. La ingesta de carnes rojas y lácteos puede aumentar la proporción de bacterias patógenas como *Bacteroides* y *Clostridium*, lo que se ha relacionado con trastornos cardiovasculares debido a la producción de compuestos tóxicos⁴⁹.

Además, es importante tener en cuenta los posbióticos, definidos como la preparación de microorganismos inanimados que aportan beneficios a la salud del huésped, obtenidos a través de la fermentación anaeróbica de componentes dietéticos⁵⁰. Asimismo, los péptidos bioactivos, ácidos biliares y nutrientes esenciales, junto con la trimetilamina (TMA), que se sintetiza a partir de componentes dietéticos como la colina y la betaína mediante enzimas microbianas, desempeñan mecanismos de acción cruciales en la salud humana⁵⁰. Por otra parte, la trimetilamina-N-óxido (TMAO), conocido como resultado de la metabolización de la TMA en el hígado, se ha asociado a varios procesos biológicos, y su presencia en el cuerpo ha sido objeto de investigación con la salud cardiovascular y la microbiota intestinal⁵¹.

Por ende, entender el impacto de los macronutrientes y los metabolitos en la microbiota intestinal podría proporcionar pautas dietéticas para mejorar la salud del huésped y mantener un equilibrio óptimo en el ecosistema microbiano.

Micronutrientes

Los estudios que consideran la interacción interindividual entre la herencia genética y los micronutrientes analizan el impacto en el metabolismo, el crecimiento, la diferenciación celular y la función inmunológica, junto con su posible relación con la microbiota intestinal. Los niveles de algunas vitaminas como la D, K y E se han vinculado con cambios en la diversidad y abundancia bacteriana. Por otra parte, la ingesta de hierro hemo se asocia a un aumento de *Proteobacterias* y una disminución de Firmicutes, resaltando su papel en la regulación de la microbiota⁵².

Fibra dietética

La fibra, cuya clasificación se basa en su solubilidad, fermentabilidad y estructura, ejerce un impacto relevante en la composición de la microbiota intestinal⁵³. La fermentación de la fibra

soluble conduce a la producción de AGCC, mientras que la fibra insoluble tiende a aumentar el volumen de las heces⁵³. Ciertos hallazgos a partir de ensayos controlados respaldan que una dieta rica en fibra mejora la diversidad microbiana y conlleva beneficios como la reducción de la mortalidad temprana, peso, hiperglucemia y niveles de colesterol, sin aparentemente afectar a la inmunidad⁵⁴. Además, investigaciones en modelos animales, como ratones, han demostrado que una dieta baja en fibra debilita la función de la barrera intestinal⁵⁵. Estos resultados subrayan la importancia de considerar la diversidad y el tipo de fibra en la dieta para la salud intestinal y general. En la tabla II se muestran los ejemplos mencionados en relación con los macronutrientes, micronutrientes y fibra dietética.

Microbiota intestinal y patrones dietéticos

En las últimas décadas, el estudio de la microbiota intestinal ha emergido como un campo fascinante, transformando nuestra comprensión de la interacción entre la salud humana y los microorganismos que residen en nuestro intestino². Este ecosistema microbiano desempeña un papel crucial en diversos aspectos, desde la digestión hasta la regulación del sistema inmu-

nológico^{2,28}. En este contexto, los patrones dietéticos modernos han surgido como un factor clave que modela la composición y función de la microbiota intestinal. Este vínculo estrecho entre la ingesta y la salud de nuestra microbiota tiene implicaciones significativas para la salud general y ha llevado a la exploración de cómo ciertos nutrientes, así como la falta o el exceso de ellos, pueden afectar a la diversidad y equilibrio de la microbiota^{6,42,43}. La interrelación entre los patrones dietéticos contemporáneos y la salud de la microbiota intestinal debe explorar críticamente las complejidades de esta relación y su impacto en la salud humana.

Dieta mediterránea

La dieta mediterránea, conocida por su abundante consumo de frutos secos, verduras, frutas, aceite de oliva, fibra, ácidos grasos omega-3 y relativamente baja ingesta en proteínas animales y grasas saturadas, ha demostrado efectos metabólicos positivos, como mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir el riesgo cardiovascular⁵⁶. Además, se ha observado una asociación beneficiosa entre la dieta mediterránea y la microbiota intestinal, respaldando su papel en la salud humana. Algunos estudios han

TABLA II. EJEMPLOS DE MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL DE ACUERDO CON CIERTOS NUTRIENTES ESPECÍFICOS

Nutrientes	Ejemplos	Microbiota intestinal	Referencia
Macronutrientes	• Oligosacáridos no digeribles	↑ <i>Bifidobacterium</i> y ↑ <i>Lactobacillus</i>	45
	• Restricción de carbohidratos y fibra	↓ Firmicutes y ↓ Verrucomicrobia	46
	• Dietas altas en grasas saturadas	↑ <i>Alistipes</i> , ↑ <i>Bacteroides</i> y ↑ Proteobacteria	47
	• Ingesta de carnes rojas y lácteos	↓ <i>Bifidobacterium</i> spp. y ↓ Prevotellaceae	47
		↑ <i>Bacteroides</i> y ↑ <i>Clostridium</i>	49
Micronutrientes	• Ingesta de hierro hemo • Vitaminas D, E y K	↑ Proteobacterias y ↓ Firmicutes Cambios en la diversidad y abundancia bacteriana	52
Fibra	• Dieta rica en fibra	Mejora la diversidad microbiana	54
	• Dieta baja en fibra	Debilita la función de la barrera intestinal	56

señalado un aumento en la presencia de *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Prevotella* y *Bacteroides*⁵⁷, mientras que otros han mostrado un incremento en *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia* y *Lachnospiraceae*, con una correspondiente disminución en *Ruthenibacterium lactatiformans* y *Flavonifractor*⁸. Por otra parte, la relación entre la dieta mediterránea y la composición bacteriana también se ha explorado en estudios con ratones y humanos, donde los resultados indican una mayor diversidad microbiana, así como una reducción en marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva, la interleucina (IL) 17 y la IL-2, y un aumento de citoquinas antiinflamatorias como la IL-10. Estos descubrimientos resaltan el potencial de la dieta mediterránea como un enfoque dietético beneficioso para mejorar la salud intestinal y reducir el riesgo de enfermedades inflamatorias crónicas^{58,59}.

Dieta basada en plantas

Las dietas basadas en plantas incluyen tanto patrones vegetarianos como veganos. Varios estudios resaltan la conexión entre la dieta y la composición bacteriana, particularmente la relación entre altos niveles de *Prevotella* y una dieta basada en plantas⁶⁰.

La dieta vegetariana, rica en vegetales, frutas y granos, muestra reducción de metabolitos de acilcarnitina y l-carnitina, asociados a enfermedades cardiovasculares, con beneficios evidentes en la salud, incluyendo disminución del colesterol y el peso⁶⁰. Además, se ha observado que la dieta vegetariana está relacionada con un aumento en la diversidad α y en la abundancia de taxones productores de AGCC, como *Akkermansia*, *F. prausnitzii*, *Eubacterium rectale* y *Eubacterium bifforme*, lo que sugiere posibles efectos positivos en la salud humana^{61,62}. El patrón vegano no implica ningún consumo de alimentos de origen animal, pero sí un abundante consumo de frutas, verduras, cereales integrales, legumbres, semillas, aceites y grasas vegetales, todos ellos reconocidos por ser una fuente importante de fibra dietética y compuestos bioactivos⁶³. Investigaciones en niños y ratones, así como intervenciones dietéticas en adultos, han demostrado que una ingesta rica en fibra puede enriquecer el microbioma con *Prevotella* y *Bacteroides*, mientras reduce Firmicutes⁶⁴. No

obstante, se requiere una mayor investigación para evaluar el impacto de este tipo de dietas en la composición de la microbiota intestinal para establecer una relación causal directa en este ámbito.

Dieta occidental

La microbiota intestinal dependiente de la dieta occidental ejerce una influencia significativa en la salud⁶⁵. La adopción generalizada de este tipo de dieta ha generado desequilibrios en la salud, como la obesidad y enfermedades cardiovasculares, atribuidas al consumo excesivo de alimentos ultraprocesados, con alto contenido de sal, carbohidratos refinados y baja ingesta de fibra, entre otros factores. Estos procesos afectan a la permeabilidad intestinal y disminuyen la presencia de microorganismos beneficiosos como *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Akkermansia*, fomentando la inflamación crónica^{42,43,47}.

En efecto, un consumo bajo de fibra se relaciona con niveles elevados de *Bacteroides* en la dieta occidental, mientras que los consumidores de una dieta rica en frutas y verduras presentan niveles más altos de *Prevotella*⁶⁶. Los emulsionantes sintéticos presentes en esta dieta alteran la microbiota, reducen la diversidad y fomentan la inflamación y enfermedades metabólicas⁶⁷. Además, los lípidos insaturados disminuyen el aumento de peso y promueven un fenotipo metabólico saludable, mientras que los lípidos saturados exacerban la inflamación y fomentan la obesidad⁶⁸. Por otra parte, los niveles elevados de proteína animal se relacionan con riesgo de aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, obesidad y diabetes *mellitus* tipo 2. Estos fenómenos adversos derivan del metabolismo de la fosfatidilcolina, la colina y la l-carnitina, que se convierten en TMA y posteriormente en TMAO, que son compuestos asociados con trombosis y enfermedad cardiovascular tanto en humanos como en modelos de ratones⁶⁹. En la tabla III se muestran los ejemplos mencionados en relación con tres tipos de dieta: mediterránea, basada en plantas y occidental.

En concreto, las investigaciones confirman que la dieta ejerce una influencia significativa en la composición del microbioma intestinal. Por ello, la eubiosis o una microbiota equilibrada (como

TABLA III. EJEMPLOS DE MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL DE ACUERDO CON PATRONES DIETÉTICOS ESPECÍFICOS

Patrón dietético	Microbiota intestinal	Referencia
Dieta mediterránea	↑ <i>Bifidobacterium</i> , ↑ Bacteroides y ↑ <i>Lactobacillus</i> ↑ AGCC y ↑ Diversidad de microorganismos ↓ <i>Flavonifractor</i> , ↓ Proteobacterias y ↓ Bacillaceae	59
Dieta basada en plantas	↑ <i>Akkermansia</i> , ↑ Bacteroides, ↑ <i>Bifidobacterium</i> spp., ↑ <i>Prevotella</i> spp. ↑ <i>Ruminococcus</i> spp. ↓ Firmicutes, ↓ Porphyromonadaceae, ↓ Erysipelotrichaceae	62, 64
Dieta occidental	↑ <i>Escherichia coli</i> , ↑ <i>Desulfovibrio</i> spp. ↑ LPS ↓ Bacteroides, ↓ <i>Bifidobacterium</i> spp., ↓ <i>Akkermansia</i> y ↓ <i>Ruminococcus</i> spp. ↓ Abundancia de especies bacterianas	65, 71

AGCC: ácidos grasos de cadena corta; LPS: lipopolisacáridos.

en las dietas mediterránea y basada en plantas) se asocia con beneficios para la salud, como la regulación del sistema inmunológico y la producción de metabolitos beneficiosos. Por otro lado, la reducción de ciertas bacterias beneficiosas en la dieta occidental puede asociarse con un mayor riesgo de inflamación, enfermedades metabólicas y otros problemas de salud.

En síntesis, las diferencias en la composición de la microbiota entre estas dietas reflejan los distintos impactos nutricionales en el ecosistema intestinal y subrayan la importancia de adoptar patrones alimentarios que fomenten la diversidad y la salud microbiana. Este panorama impulsa el concepto emergente de nutrición personalizada, que propone considerar e integrar la influencia derivada de la microbiota intestinal para diseñar dietas adaptadas a las necesidades individuales⁷⁰.

Prebióticos y probióticos

La modulación beneficiosa de la comunidad de microbiota intestinal a través de prebióticos, carbohidratos no digeribles presentes en frutas y verduras, resulta en la estimulación del sistema inmunológico, la regulación del pH intestinal y la reducción de las lipoproteínas de baja densidad en sangre. Además, los prebióticos, como se ha observado en estudios recientes, promueven

la absorción de minerales y la producción de productos metabólicos microbianos, incluidos los AGCC, que están vinculados a una serie de beneficios para la salud del huésped⁷².

Los probióticos son esenciales para el mantenimiento del equilibrio de la microbiota intestinal y tienen un potencial terapéutico en la obesidad, diabetes tipo 2 y otras enfermedades⁷³. Los mecanismos de acción de los probióticos ofrecen prometedoras estrategias terapéuticas en el tratamiento de la obesidad, incluyendo la capacidad para frenar el crecimiento de microorganismos perjudiciales, estimular la producción de la capa de moco intestinal y disminuir la permeabilidad mucosa, y regular el sistema inmunitario gastrointestinal. Estos procesos combinados tienen el potencial de remodelar la composición de la microbiota intestinal y el metabolismo del huésped, restableciendo así una microbiota intestinal beneficiosa⁷³.

>> MICROBIOTA INTESTINAL COMO COMPONENTE ASOCIADO A LA OBESIDAD

El aumento de peso, asociado a complicaciones endocrinas y deterioro de la calidad de vida, está vinculado a la acumulación de tejido adiposo blanco y a respuestas inflamatorias. Investigaciones recientes en humanos han revelado una

compleja relación entre la microbiota intestinal y la obesidad, mostrando una posible asociación entre ciertas bacterias, como Firmicutes, *Lactobacillus* spp. y *Staphylococcus* spp., y la obesidad; sin embargo, existen también resultados contradictorios dependientes de varios factores, como la dieta y el uso de prebióticos, probióticos y anti-bióticos⁷⁴.

La obesidad, que afecta a 650 millones de adultos a nivel global⁷⁵, se define como una enfermedad metabólica compleja derivada del desequilibrio crónico entre la ingesta y el gasto de energía⁷⁶. Según la Organización Mundial de la Salud, el sobrepeso se determina con un índice de masa corporal (IMC) de 25 a 29,9 kg/m², y la obesidad con un IMC de 30 kg/m² o más⁷⁷. Estudios genéticos, incluyendo asociaciones del genoma completo, han vinculado la masa grasa y el gen FTO, específicamente el SNP rs1558902⁷⁸, con la obesidad. Además de factores genéticos, la obesidad se origina por desequilibrios en la homeostasis energética, marcados por un aumento en la ingesta y una reducción en el gasto energético⁷⁹. El exceso de grasa corporal está influenciado por múltiples factores y regulado por complejos mecanismos hormonales, neuronales y metabólicos, incluyendo inflamación crónica de bajo grado, donde la microbiota intestinal puede ser factor causal o consecuencia del exceso de peso^{80,81}. Asimismo, la obesidad, una preocupación de salud pública particular, afecta a una gran parte de la población global y se proyecta que para 2030, más de 1,4 mil millones de personas vivirán con obesidad. Este aumento se considera una amenaza significativa para la salud pública y una carga socioeconómica considerable^{77,80,82}.

Por otra parte, la etiología de la obesidad ha aumentado debido a estilos de vida sedentarios y consumo excesivo de alimentos hipercalóricos, vinculándose con inflamación crónica y desencadenando trastornos metabólicos. El exceso de peso se asocia con resistencia a la insulina, enfermedades cardiovasculares, enfermedad hepática grasa no alcohólica, diabetes y cáncer⁸³⁻⁸⁶. Investigaciones recientes destacan un papel potencial de la microbiota intestinal en la regulación de la obesidad^{87,88}.

La obesidad se diagnostica considerando criterios específicos, como un porcentaje de masa grasa superior al 25 % en hombres y al 33 % en muje-

res. El IMC y el perímetro de cintura son medidas antropométricas claves según las recomendaciones de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad⁸⁹, donde evaluar la obesidad no solo por la cantidad de grasa, sino también por su distribución⁸⁹, revela fuertes asociaciones con enfermedades como la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares y trastornos metabólicos⁸³. En este contexto, la implementación de estrategias de nutrición de precisión se vislumbra como un enfoque prometedor para mejorar la eficacia en la prevención y manejo de estas comorbilidades relacionadas con la obesidad.

Esta enfermedad de alto riesgo se maneja con intervenciones como cambios en la dieta y el estilo de vida, focalizándose en la reducción del peso y la grasa. La asesoría dietética personalizada y la actividad física regular son esenciales⁸⁹. La microbiota intestinal emerge como un objetivo prometedor en el tratamiento de la obesidad debido a su papel crítico en su progresión⁹⁰.

Diversidad bacteriana y obesidad

La diversidad microbiana intestinal, clave para la salud, varía entre grupos de edad y personas⁷⁴. Estudios divergentes sugieren menor diversidad en la obesidad, asociada a niveles elevados de citoquinas proinflamatorias, aunque algunos estudios informan mayor diversidad en individuos con obesidad⁹¹⁻⁹⁵. Sin embargo, la disbiosis intestinal, un cambio en la composición microbiana, está vinculada a trastornos intestinales y extraintestinales, incluyendo la obesidad y sus comorbilidades¹⁶. Esta disbiosis contribuye a la inflamación crónica¹⁶, la endotoxemia metabólica, la homeostasis energética, el almacenamiento de lípidos y el control glucémico²⁵. La reducción de bacterias productoras de AGCC y el aumento de la permeabilidad intestinal⁹⁶ son características de la disbiosis, que impactan en el metabolismo y la respuesta inmunológica^{97,98}. En individuos obesos, se observa un desequilibrio microbiano con un aumento de bacterias perjudiciales y una disminución de las beneficiosas, como *Akkermansia muciniphila*. Este desbalance contribuye a la alteración de la barrera intestinal, resultando en mayor permeabilidad e inflamación sistémica. Una proporción elevada de Firmicutes y la disminución de Bacteroidetes son patrones comunes en la microbiota de individuos obesos^{99,100}. Diversas estrategias de intervención

han explorado la microbiota y sus productos metabólicos en la búsqueda de enfoques terapéuticos para la obesidad¹⁰¹.

Estudios en ratones genéticamente obesos y personas con obesidad han revelado similitudes y diferencias en la composición bacteriana fecal¹⁰²⁻¹⁰⁴. Algunas investigaciones en animales evidencian la relación entre la microbiota intestinal y la obesidad, destacando la disminución de Bacteroidetes con la pérdida de grasa y el aumento de Firmicutes con la ingesta de energía¹⁰⁵. Sin embargo, se observan contradicciones en estudios humanos respecto a la proporción Firmicutes/Bacteroidetes y la abundancia de Bacteroidetes en individuos obesos y delgados^{105,106}, atribuidas a diversas variables como técnicas de análisis^{102,107,108}, poblaciones estudiadas, dieta y factores demográficos, subrayando la complejidad y la influencia de múltiples factores en la microbiota y su relación con la obesidad, así como su papel causal o resultar como consecuencia del exceso de grasa corporal, aunque el tema todavía está sujeto a debate¹⁰⁸.

Diversos estudios han revelado asociaciones específicas entre la composición bacteriana y la obesidad, destacándose la correlación inversa entre el género *Lactobacillus* y el IMC, junto con una asociación positiva con la leptina, independientemente de la ingesta calórica¹⁰⁹. La familia Christensenellaceae se relaciona negativamente con lípidos como el colesterol total y triglicéridos¹¹⁰, mientras que Bacteroidetes se asoció con un peso saludable y Firmicutes con la obesidad¹¹¹. Dentro de Firmicutes, subgrupos como *Lactobacillus* mostraron resultados contradictorios; *Lactobacillus reuteri* se correlacionó positivamente con el IMC, mientras que otros, como *Lactobacillus paracasei* y *Lactobacillus plantarum*, mostraron un efecto protector contra el aumento de peso^{111,112}. Además, se observó un incremento de Proteobacteria vinculado con daño en la barrera intestinal e inflamación¹¹³, y un aumento de Fusobacteria y *Fusobacterium* en individuos obesos¹¹⁴. En contraste, *Akkermansia muciniphila* perteneciente a la familia Verrucomicrobiaceae desempeña un papel crucial en el metabolismo de la mucina, manteniendo la integridad de la barrera intestinal y favoreciendo la eubiosis intestinal¹¹⁵, cuya relación inversa con el peso corporal en humanos y su capacidad para reducir la ganancia de grasa corporal en ratones sugieren un impacto significativo

en la regulación del peso y la salud metabólica¹¹⁶. Sin embargo, ensayos recientes en humanos con *Akkermansia muciniphila* viva o pasteurizada no han mostrado cambios significativos en la grasa corporal^{117,118}.

La obesidad pediátrica está asociada con alteraciones en la microbiota intestinal, específicamente cambios en las poblaciones de Firmicutes, lo que provoca disbiosis y mayor actividad fermentativa, posiblemente contribuyendo a la etiología de la obesidad infantil^{118,119}. Estudios de casos y controles destacan diferencias en microbios intestinales bacterianos y fúngicos en niños obesos, influidas por la dieta¹¹⁹. Asimismo, análisis de cohortes sugieren que *Bacteroides fragilis* se correlaciona con el aumento de peso en niños, y una revisión sistemática en niños obesos de 0 a 13 años evidenció que el ratio Firmicutes/Bacteroidetes aumenta, aunque se necesitan más investigaciones para una comprensión más profunda^{120,121}. En adolescentes con sobrepeso, la pérdida de peso interactúa con la microbiota, mediada por restricción calórica y actividad física según un ensayo clínico¹²². Además, mujeres embarazadas con peso normal y sobrepeso exhiben variaciones en la composición de la microbiota intestinal, indicando que el aumento de peso de la madre está influenciado por la microbiota. Por lo tanto, las modificaciones antes y después del embarazo podrían ofrecer posibles enfoques preventivos y terapéuticos en función de la microbiota¹²³. En otro estudio, el tratamiento con antibióticos, especialmente vancomicina, predice el aumento de peso al modular la composición de la microbiota intestinal, destacando la influencia de *Lactobacillus reuteri* y *Escherichia coli* en pacientes con obesidad¹²⁴. Asimismo, una revisión sistemática basada en estudios observacionales y de intervención orientada a pacientes con cirugía bariátrica demostró cómo varía la composición de la microbiota intestinal con el aumento de la diversidad de Firmicutes, Proteobacteria, Fusobacteria y *Lactobacillus*; mientras que disminuyen *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila*, *Methanobrevibacter smithii* y *Bifidobacterium animalis*¹²⁵. En la tabla IV se muestra un resumen de los diversos estudios sobre la obesidad y su relación con la composición de la microbiota intestinal.

En ese sentido, se propone la manipulación de la microbiota intestinal como terapia para la

TABLA IV. ASOCIACIONES ENTRE LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN DIVERSOS ESTUDIOS SOBRE LA OBESIDAD

Características	Diseño del estudio	Microbiota intestinal	Referencia
Obesos (n = 42)	Transversal	↑ Firmicutes ↓ Bacteroidetes	118
Adolescentes con sobrepeso (n = 13)	Ensayo clínico	↑ <i>Bacteroides fragilis</i> , ↑ <i>Lactobacillus</i> ↓ <i>Bifidobacterium adolescentis</i> y ↓ <i>Bifidobacterium longum</i>	122
Mujeres obesas (n = 5)	Ensayo clínico piloto longitudinal	↓ Bacteroidetes	127
Embarazadas con sobrepeso (n = 18)	Casos y controles	↑ <i>Bacteroides</i> , ↑ <i>Staphylococcus</i> y ↑ <i>Clostridium</i>	123
Obesos (n = 134)	Transversal	↑ <i>Lactobacillus</i> y ↑ <i>Lactobacillus reuteri</i> ↓ Bacteroidetes, ↓ <i>Bifidobacterium animalis</i> y ↓ <i>Escherichia coli</i>	124
Niños obesos (n = 28)	Transversal	↓ <i>Akkermansia muciniphila</i> , ↓ <i>Bacteroides</i>	119
Niños obesos de 0 a 13 años	Revisión sistemática	↑ Ratio Firmicutes/ Bacteroidetes	121, 128
14 artículos incluidos	Ensayos clínicos controlados aleatorizados (Revisión sistemática)	↑ <i>Lactobacillus reuteri</i> , ↑ <i>Lactobacillus gasseri</i> y ↓ <i>Lactobacillus paracasei</i>	128
Población obesa (n = 46)	Transversal	↑ <i>Ruminococcus</i>	129
Ratas Zucker macho de 10 semanas de edad	Estudio piloto	↓ Bifidobacteria	130
Pacientes de cirugía bariátrica	Estudio observacional y de intervención (revisión sistemática)	↑ Firmicutes, ↑ Proteobacteria, ↑ Fusobacteria, ↑ <i>Lactobacillus</i> ↓ <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , ↓ <i>Akkermansia muciniphila</i> , ↓ <i>Methanobrevibacter smithii</i> y ↓ <i>Bifidobacterium animalis</i>	125
Individuos con sobrepeso (n = 1152) y con obesidad simple (n = 894)	Metanálisis	Individuos con obesidad simple: ↑ Bacteroidetes/Firmicutes, ↑ <i>Lachnospirillum</i> y ↑ <i>Faecalitalea</i> ↓ <i>Christensenellaceae</i> R-7, ↓ <i>Akkermansia</i> , ↓ <i>Alistipes</i> y ↓ <i>Butyrivimonas</i>	131
Sujetos entre 3 a 6 meses y entre 1 año a 10 años (n = 909)	Longitudinal	↑ <i>Bacteroides fragilis</i> ↓ <i>Clostridium difficile</i>	120

obesidad, aunque se necesitan investigaciones más extensas para comprender completamente los mecanismos subyacentes. Por otra parte, existen ciertos resultados contradictorios en los estudios, que pueden atribuirse a diversas variables y complejidades asociadas con la investigación. La variabilidad en la dieta, el estilo de vida, las poblaciones de estudio y las técnicas de secuenciación utilizadas pueden influir significativamente en la composición de la microbiota. En consecuencia, se subraya la necesidad de protocolos metodológicos consistentes y estudios más exhaustivos que aborden las complejidades de la microbiota intestinal para obtener conclusiones más precisas y generalizables con respecto a la compleja relación entre la microbiota y la obesidad¹²⁶.

>> METABOLITOS MICROBIANOS Y ENDOTOXEMIA METABÓLICA

La interrelación entre los metabolitos microbianos y posbióticos, la endotoxemia metabólica y la inflamación crónica de bajo grado revela una red compleja en la fisiopatología de enfermedades metabólicas como la obesidad. Los metabolitos derivados de la microbiota intestinal, como los AGCC, pueden modular procesos metabólicos y afectar a la permeabilidad intestinal¹³². En situaciones de desequilibrio microbiano, se observa un aumento en la producción de LPS y otros componentes bacterianos, contribuyendo a la endotoxemia metabólica. La entrada de estos elementos al torrente sanguíneo, debido a la permeabilidad intestinal comprometida, desencadenan respuestas inflamatorias de bajo grado^{133,134}.

Inflamación crónica de bajo grado

La inflamación, una respuesta fisiopatológica a diversas agresiones, se desencadena para promover la restauración de tejidos y mantener la homeostasis. En concreto, la inflamación crónica de bajo grado, desencadenada por el LPS^{133,134}, una endotoxina liberada por bacterias intestinales gramnegativas, y los receptores tipo *toll* (TLR4), estimulan respuestas inmunológicas y generan cambios en la microbiota intestinal^{135,136}. Además, la inflamación aguda, mediada por citoquinas y moléculas de adhesión, es esencial para la recuperación tisular. Sin embargo, la persistencia de la inflamación conduce a un estado crónico, desencadenando eventos dañinos y disfunción

orgánica, lo que induce la activación de macrófagos, los cuales producen mediadores proinflamatorios como IL-1 β , factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e IL-6, perpetuando el fenotipo inflamatorio, como es el caso de la obesidad. Por ello, comprender los factores inflamatorios es crucial para abordar trastornos asociados y buscar terapias específicas en la obesidad^{137,138}.

La presencia de inflamación crónica de bajo grado caracteriza a enfermedades metabólicas como la obesidad, la diabetes tipo 2 y la enfermedad hepática grasa no alcohólica, y se asocia con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, trastornos autoinmunes y cáncer^{139,140}.

La proteína C reactiva se asocia positivamente con la composición corporal, y las fluctuaciones en este marcador inflamatorio afectan a la diversidad de especies como *Akkermansia muciniphila*, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*^{141,142}. Además, la reducción de TNF- α se vincula con un aumento en la diversidad de *Bifidobacterium adolescentis*, lo que genera un estado proinflamatorio en personas obesas¹⁴³. Por otro lado, el género *Faecalibacterium* muestra una relación inversa con la IL-6, la cual presenta una asociación positiva con la obesidad¹⁴⁴. Además, la influencia del IMC se demuestra en la disminución de la diversidad bacteriana^{81,145}.

En concreto, la microbiota intestinal parece desempeñar un papel crucial en la regulación de la inmunidad intestinal y, por consiguiente, en la inflamación local y sistémica asociada a la obesidad y sus enfermedades relacionadas^{140,146}.

Endotoxemia metabólica

La interacción entre el huésped y la microbiota intestinal desempeña un papel clave en la preservación de la integridad de la barrera intestinal¹⁴⁷. Esta relación cumple funciones esenciales, como la síntesis de vitaminas, la defensa contra antígenos y bacterias invasoras, la producción de AGCC, la maduración de la barrera colónica^{147,148} y la regulación del sistema inmunológico. Sin embargo, una activación anormal y persistente de las células del sistema inmunológico puede desencadenar un estado inflamatorio en el intestino, provocando una alteración de la barrera intestinal^{148,149}.

La inflamación sistémica, impulsada por LPS, emerge como un mecanismo clave en la contri-

bución de la microbiota intestinal a la obesidad. Investigaciones en ratones sugieren que la endotoxemia metabólica, derivada de LPS, puede desencadenar obesidad y resistencia a la insulina¹⁴⁹. Las proteínas de unión a LPS han sido propuestas como posibles marcadores de obesidad, ya que se observaron niveles elevados en ratones con sobrepeso. Además, algunos estudios indican que los LPS de bacterias gramnegativas, al ingresar al torrente sanguíneo debido a una permeabilidad intestinal comprometida, desencadenan endotoxemia metabólica, inflamación y diversas patologías, incluyendo síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y enfermedades intestinales inflamatorias, autoinmunidad y cáncer^{13,37,38}.

En personas con obesidad, el exceso de bacterias gramnegativas, como *Veillonella*, aumenta la presencia de LPS¹⁴⁵, deteriorando la barrera intestinal y propiciando su translocación a la circulación sistemática¹⁵⁰. Este proceso implica la unión del LPS a las proteínas de unión a LPS, formando un complejo con CD14¹³³, que activa TLR4 presente en macrófagos y tejido adiposo, induciendo la expresión de NF-κB y proteínas proinflamatorias, como TNF-α, IL-6 y MCP-1, desencadenando una cascada de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias¹⁰¹. La vía de señalización FAK-MyD88-IRAK4 medía el aumento de la permeabilidad inducido por el LPS¹⁵⁰. La disminución de *Akkermansia muciniphila* también contribuye a esta translocación, al no mantener la integridad de la barrera intestinal¹⁵¹. Además, una dieta rica en grasas facilita la incorporación de LPS en quilomicrones, favoreciendo su absorción y transporte a la circulación, resultando en altos niveles de LPS en el cuerpo¹⁵². Este proceso evidencia la complejidad de la interacción entre la microbiota, la dieta y la permeabilidad intestinal en la obesidad.

Ácidos grasos de cadena corta y posbióticos

En los últimos 20 años, diversas investigaciones y estudios han evidenciado resultados de gran impacto científico, demostrando que un desequilibrio en la microbiota intestinal (disbiosis) afecta significativamente a los mecanismos patogénicos asociados con la obesidad. A pesar de que se ha establecido una relación entre la microbiota intestinal, los cambios metabólicos y la obesidad^{81,153,154}, persiste la incertidumbre en cuanto a si la obesidad conduce a modificaciones

en la microbiota o si, en cambio, esta última tiene impacto sobre la obesidad.

En el contexto de la obesidad, a partir de la fermentación de carbohidratos, la microbiota genera AGCC como acetato, propionato y butirato, que potencialmente tienen efectos metabólicos beneficiosos¹³. Estos ácidos actúan como protectores de la barrera intestinal al inhibir el inflammasoma NLRP3 y la autofagia, y al bloquear la actividad de las histonas desacetilasas, que son conocidos activadores del inflammasoma NLRP3. En particular, el butirato desempeña un papel crucial al estimular la secreción de IL-18¹⁵⁵⁻¹⁵⁷, promover la diferenciación de células T reguladoras y suprimir la activación de NF-κB inducida por LPS^{155,156,158,159}. Esta acción evita la alteración de la barrera intestinal inducida por LPS¹⁶⁰, aunque se requiere una mayor exploración de su efecto en el metabolismo del huésped.

Además, los AGCC desencadenan respuestas a través de GPR41 y GPR43 y pueden inhibir la lipoproteína lipasa, lo que favorece la acumulación de triglicéridos en los adipocitos⁹⁷. También se ha observado un aumento de ciertos metabolitos intestinales, como el formil-metionil-leucil fenilalanina (fMLF), en la obesidad, y se ha sugerido que la inhibición del receptor del péptido N-formilo Fpr1 mejora la regulación de la glucosa y la acción de la insulina¹⁶¹. Esta situación requiere más investigación, que es necesaria para determinar si los efectos antiinflamatorios de los AGCC podrían atenuar la inflamación crónica inducida por el LPS, lo que justifica una mayor exploración en este campo. Asimismo, la investigación actual sobre la microbiota intestinal ha revelado la importancia de compuestos como el TMAO y posbióticos, destacando poliaminas, metabolitos de polifenoles y espermidina. El TMAO, derivado de la colina y la carnitina, está implicado en enfermedades cardiovasculares y se modula por la microbiota intestinal¹⁶². En cuanto a los posbióticos, las poliaminas, como la espermina y la espermidina, son productos microbianos que desempeñan un papel vital en la homeostasis intestinal y la salud metabólica¹⁶³. Los metabolitos de polifenoles, abundantemente presentes en alimentos vegetales, han mostrado efectos antioxidantes y antiinflamatorios, influyendo en la composición microbiana y la producción de metabolitos beneficiosos¹⁶⁴. Estos compuestos constituyen estrategias emergentes para modular la microbiota y mejorar

la salud metabólica, abriendo nuevas vías terapéuticas y nutricionales.

Ácidos biliares

Los ácidos biliares formados en el hígado en respuesta a la ingesta de grasas, como el ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico, son transformados por la microbiota y se conectan con receptores como FXR y TGR5. La activación de estos receptores influye en la síntesis de glucógeno, la sensibilidad a la insulina y la saciedad. El consumo de grasa animal estimula la producción de ácido taurocólico, promoviendo el crecimiento de *Bilophila wadsworthia* y aumentando la permeabilidad intestinal. Este cambio podría afectar a la absorción de ácidos biliares y provocar inflamación intestinal crónica de bajo grado¹⁶⁵.

Triptófano

La influencia de los derivados del indol y la triptamina en la homeostasis intestinal destaca la importancia de la dieta en la modulación de la microbiota y la función inmunitaria¹⁶⁶. Dichos derivados desempeñan un papel vital en el equilibrio de las células epiteliales e inmunitarias del intestino. Estos compuestos pueden regular la conversión de Th17 a células T reguladoras, lo que disminuye la inflamación. Sin embargo, cambios en la composición bacteriana, posiblemente relacionados con la dieta, pueden afectar a la producción del ligando del receptor de hidrocarburos de arilo ácido indol-3-propiónico. Esta situación podría llevar a una reducción en la secreción de GLP-1 e IL-22, lo que interrumpe la permeabilidad intestinal y provoca la inflama-

ción¹⁶⁷. En la tabla V se muestran asociaciones entre marcadores inflamatorios y la composición de la microbiota intestinal.

Además, investigaciones futuras podrían enfocarse en la comprensión más profunda de los mecanismos moleculares implicados en la producción de estos compuestos y su impacto en la permeabilidad intestinal, así como para mitigar la inflamación y mejorar la salud intestinal en diversos trastornos inflamatorios.

>> INTERACCIÓN ENTRE LA MICROBIOTA INTESTINAL, LA NUTRICIÓN, LA OBESIDAD Y LA INFLAMACIÓN

La microbiota intestinal ha emergido como un componente clave en la comprensión de la obesidad en su relación con la nutrición, la inflamación y la salud. Algunas investigaciones recientes han revelado la influencia significativa de la microbiota en el metabolismo y la homeostasis energética del huésped, lo que plantea la posibilidad de utilizar estrategias específicas para modularla y, en consecuencia, abordar el tratamiento de la obesidad y sus comorbilidades⁹⁰.

La disbiosis intestinal, vinculada a cambios en la composición y función microbiana, se asocia con riesgos elevados de obesidad y trastornos metabólicos. Comprender a fondo las funciones de la microbiota y su contribución en la obesidad y la inflamación ofrece perspectivas para terapias y estrategias personalizadas. Aunque los avances son prometedores, se necesitan investigaciones

TABLA V. ASOCIACIÓN ENTRE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS Y LA VARIACIÓN EN LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

Indicadores inflamatorios	Microbiota intestinal	Referencia
↑ IMC/Perímetro de cintura	↓ Diversidad bacteriana ↓ Bacteroidetes	81, 145
↑ Proteína C reactiva	↓ <i>Akkermansia muciniphila</i> , ↓ <i>Faecalibacterium</i> ↓ <i>Lactobacillus</i> y ↓ <i>Bifidobacterium</i> ↑ <i>Escherichia</i> y <i>Bacteroides</i>	141
↓ TNF-α	↓ <i>Phascolarctobacterium</i>	142
↓ Proteína C reactiva	↑ <i>Bifidobacterium adolescentis</i>	143
↑ Interleucina-6	↓ <i>Faecalibacterium</i>	144

IMC: índice de masa corporal; TNF-α: factor de necrosis tumoral α.

más exhaustivas para identificar objetivos terapéuticos precisos y establecer intervenciones efectivas que aprovechen el potencial terapéutico de la microbiota. El trasplante fecal, emergente como opción terapéutica, destaca como una estrategia para restaurar la salud microbiana y podría ser interesante en intervenciones futuras para abordar la obesidad y mejorar la salud metabólica. En la figura 1 se evidencia la interacción entre la microbiota intestinal, la nutrición, la obesidad y la inflamación.

>>CONCLUSIONES

La microbiota intestinal, cada vez más reconocida por su papel crucial en la fisiología humana, ha sido vinculada de manera significativa con la nutrición y el desarrollo de la obesidad. Aunque la evidencia en humanos aún no establece de manera concluyente que ciertas bacterias puedan producir obesidad o pérdida de peso, numerosos estudios respaldan la asociación de la microbiota en el metabolismo y la inflamación relacionada con la obesidad. Es imperativo profundizar en la investigación para comprender las complejas interacciones entre las comunidades

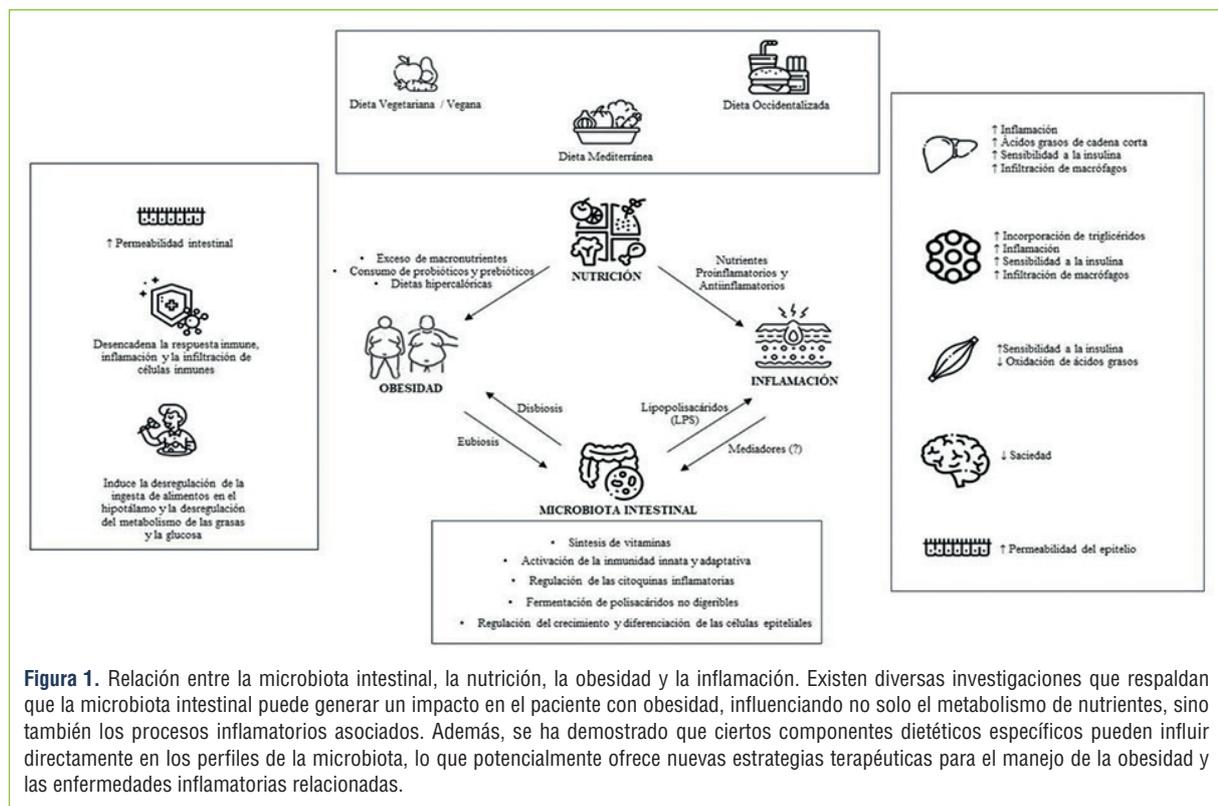
microbianas, la nutrición y la inflamación, lo cual permitirá desarrollar intervenciones precisas y estrategias terapéuticas que puedan revertir la disbiosis asociada a la obesidad y procesos inflamatorios, abordando así la creciente epidemia mundial de este trastorno metabólico.

>>AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el apoyo de las convocatorias financiadas por el Instituto de Salud Carlos III para el proyecto Dietary Assessment and Further Development of Biomarkers for All (DIETARY DEAL) (ref. AC21/00038), así como al apoyo de CIBERObn y a la Comunidad de Madrid a través de los Proyectos Sinérgicos de I+D en Áreas Científicas Nuevas y Emergentes en la Frontera de la Ciencia y Carácter Interdisciplinar de la Comunidad de Madrid, METAINFLAMATION-Y2020/BIO-6600, y a los participantes del proyecto NUTRiMDEA.

Conflicto de interés

No hay ningún conflicto de intereses.



>>BIBLIOGRAFÍA

1. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017;81: e00036-17. DOI: 10.1128/MMBR.00036-17
2. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013; 6:295-308. DOI: 10.1177/ 1756283X13482996
3. Costantini L, Molinari R, Farinon B, Merendino N. Impact of Omega-3 Fatty Acids on the Gut Microbiota. *Int J Mol Sci.* 2017; 18:2645. DOI: 10.3390/ijms18122645
4. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA.* 2004; 292:1440-6. DOI: 10.1001/jama.292.12.1440
5. Katz DL, Meller S. Can we say what diet is best for health? *Annu Rev Public Health.* 2014; 35:83-103. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-032013-182351
6. Gantenbein KV, Kanaka-Gantenbein C. Mediterranean Diet as an Antioxidant: The Impact on Metabolic Health and Overall Wellbeing. *Nutrients.* 2021 Jun 6;13(6):1951. DOI: 10.3390/nu13061951
7. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med.* 2011; 364:2392-404. DOI: 10.1056/NEJMoa1014296
8. Meslier V, Kurilshikov A, Wijmenga C, Fu J, Zhernakova A. Mediterranean diet intervention in overweight and obese subjects lowers plasma cholesterol and causes changes in the gut microbiome and metabolome independently of energy intake. *Gut.* 2020; 69:1258-68. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320438
9. Albenberg LG, Wu GD. Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease. *Gastroenterology.* 2014; 146:1564-72. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.058
10. Qayed E. *Gastroenterology Clinical Focus: High Yield GI and Hepatology Review for Boards and Practice.* 2020.
11. Quince C, Ijaz UZ, Loman N, Eren AM, Saulnier D, Russell J, et al. Extensive Modulation of the Fecal Metagenome in Children with Crohn's Disease During Exclusive Enteral Nutrition. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110:1718-29; quiz 1730. DOI: 10.1038/ajg.2015.357
12. Gerasimidis K, Bertz M, Hanske L, Junick J, Biskou O, Aguilera M, et al. Decline in presumptively protective gut bacterial species and metabolites are paradoxically associated with disease improvement in pediatric Crohn's disease during enteral nutrition. *Inflamm Bowel Dis.* 2014; 20:861-71. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000023
13. Halmos T, Suba I. [Physiological patterns of intestinal microbiota. The role of dysbacteriosis in obesity, insulin resistance, diabetes, and metabolic syndrome]. *Orv Hetil.* 2016; 157:13-22. DOI: 10.1556/ 650.2015.30296
14. Wang H, Wei C-X, Min L, Zhu L-Y. Good or bad: gut bacteria in human health and diseases. *Biotechnology & Biotechnological Equipment.* 2018; 32:1075-80.
15. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms.* 2019;7. DOI: 10.3390/microorganisms7010014
16. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis.* 2015; 26:26191. DOI: 10.3402/mehd.v26.26191
17. Koliada A, Syzenko G, Moseiko V, Budovska L, Puchkov K, Perederiy V, et al. Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. *BMC Microbiol.* 2017; 17:120. DOI: 10.1186/s12866-017-1027-1
18. Luijten JCHBM, Vugts G, Nieuwenhuijzen GAP, Luyer MDP. The Importance of the Microbiome in Bariatric Surgery: A Systematic Review. *Obes Surg.* 2019; 29:2338-49. DOI: 10.1007/s11695-019-03863-y
19. De Cuevillas B, García-Mantrana I, Collado MC. Fecal microbiota relationships with childhood obesity: A scoping comprehensive review. *Obesity Reviews.* 2022;23. DOI: 10.1111/obr.13394
20. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011; 473:174-80. DOI: 10.1038/nature09944
21. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors Influencing the Composition of the Intestinal Microbiota in Early Infancy. *Pediatrics.* 2006; 118:511-21. DOI: 10.1542/peds.2005-2824
22. Álvarez J, Fernández A, González I, García F, Martínez MJ. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterol Hepatol.* 2021; 44:519-35. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2021.01.009
23. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-Bacterial Mutualism in the Human Intestine. *Science.* 2005; 307:1915-20. DOI: 10.1126/science.1104816

24. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Theissig F, Engelhardt H, Bengmark S, Koch S, et al. Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: A fluorescence in situ hybridization study in mice. *World J Gastroenterol.* 2005; 11:1131. DOI: 10.3748/wjg.v11.i8.1131
25. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science.* 2005; 308:1635-8. DOI: 10.1126/science.1110591
26. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011; 6:209-40. DOI: 10.1007/s12263-011-0229-7
27. Candela M, Biagi E, Maccaferri S, Turrone S, Brigidi P. Intestinal microbiota is a plastic factor responding to environmental changes. *Trends Microbiol.* 2012; 20:385-91. DOI: 10.1016/j.tim.2012.05.003
28. Burcelin R, Serino M, Chabo C, Blasco-Baque V, Amar J. Gut microbiota and diabetes: from pathogenesis to therapeutic perspective. *Acta Diabetol.* 2011; 48:257-73. DOI: 10.1007/s00592-011-0333-6
29. Villanueva-Millán MJ, Pérez-Matute P, Oteo JA. Gut microbiota: a key player in health and disease. A review focused on obesity. *J Physiol Biochem.* 2015; 71:509-25. DOI: 10.1007/s13105-015-0390-3
30. Van Hul M, Cani PD. The gut microbiota in obesity and weight management: microbes as friends or foe? *Nat Rev Endocrinol.* 2023; 19:258-71. DOI: 10.1038/s41574-022-00794-0
31. Barbara G, Allara E, De Servi B, Cattaneo A, Lovati E, Cuomo R, et al. Corrigendum: Inflammatory and Microbiota-Related Regulation of the Intestinal Epithelial Barrier. *Front Nutr.* 2021;8. DOI: 10.3389/fnut.2021.790387
32. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke JD, Serino M, et al. Intestinal permeability - a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol.* 2014; 14:189. DOI: 10.1186/s12876-014-0189-7
33. Gasmi A, Mujawdiya PK, Mehta JL, Salem I, Peana M, Carbone F, et al. Relationship between Gut Microbiota, Gut Hyperpermeability and Obesity. *Curr Med Chem.* 2021; 28:827-39. DOI: 10.2174/0929867327666200721160313
34. Schwartz A, Spiegel J, Dillmann U, Grundmann D, Bürmann J, Faßbender K, et al. Fecal markers of intestinal inflammation and intestinal permeability are elevated in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018; 50:104-7. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.02.022
35. Bjarnason I. The Use of Fecal Calprotectin in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2017; 13:53-6.
36. Collins CB, Aherne CM, Kominsky D, McNamee EN, Lebsack MD, Eltzschig H, et al. Alpha-1-antitrypsin therapy ameliorates acute colitis and chronic murine ileitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19:1964-73. DOI: 10.1097/MIB.0b013e31829292aa
37. Lassenius MI, Pietiläinen KH, Kaartinen K, Pussinen PJ, Syrjänen J, Forsblom C, et al. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. *Diabetes Care.* 2011; 34:1809-15. DOI: 10.2337/dc10-2197
38. Cox AJ, West NP, Cripps AW. Increased intestinal permeability as a risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2017; 43:163-6. DOI: 10.1016/j.diabet.2016.09.004
39. Zhang D, Zhang L, Yue F, Zheng Y, Russell RD, Zeng Y, et al. Circulating zonulin levels in newly diagnosed Chinese type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 106:312-8. DOI: 10.1016/j.diabres.2014.08.017
40. Mörkl S, Lackner S, Meinitzer A, Genser B, Schäfer A, Wonisch W, et al. Gut microbiota, dietary intakes, and intestinal permeability reflected by serum zonulin in women. *Eur J Nutr.* 2018; 57:2985-97. DOI: 10.1007/s00394-018-1784-0
41. Sun R, Yang Y, Xiong Y, Xie Y, Zhou Y, Li L, et al. Alpha-1 antitrypsin in autoimmune diseases: Roles and therapeutic prospects. *Int Immunopharmacol.* 2022; 110:109001. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109001
42. Chelakkot C, Choi Y, Kim DK, Park HT, Ghim J, Kwon Y, et al. Akkermansia muciniphila-derived extracellular vesicles influence gut permeability through the regulation of tight junctions. *Exp Mol Med.* 2018;50: e450. DOI: 10.1038/emm.2017.282
43. Federico A, Dallio M, Di Sarno R, Giorgio V, Miele L. Gut microbiota, obesity and metabolic disorders. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2017; 63:337-44. DOI: 10.23736/S1121-421X.17.02376-5
44. Hervik AK, Svihus B. The Role of Fiber in Energy Balance. *J Nutr Metab.* 2019; 2019:1-11. DOI: 10.1155/2019/4983657
45. Sakkas H, Bozidis P, Touzios C, Kolios D, Athanasiadis E, Perrea D, et al. Nutritional Status and the Influence of the Vegan Diet on the Gut Microbiota and Human Health. *Medicina (B Aires).* 2020; 56:88. DOI: 10.3390/medicina56020088
46. Wu Q, Gao Z-J, Yu X, Wang P. Dietary regulation in health and disease. *Signal Transduct Target Ther.* 2022; 7:252. DOI: 10.1038/s41392-022-01104-w
47. Jiao N, Baker SS, Nugent CA, Tsompana M, Cai L, Wang Y, et al. Gut microbiome may contribute to insulin resistance and systemic inflammation in obese rodents: a meta-analysis. *Physiol Genomics.* 2018; 50:244-54. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00114.2017

48. Fan P, Liu P, Song P, Chen X, Ma X. Moderate dietary protein restriction alters the composition of gut microbiota and improves ileal barrier function in adult pig model. *Sci Rep*. 2017; 7:43412. DOI: 10.1038/srep43412
49. Abu-Ghazaleh N, Chua WJ, Gopalan V. Intestinal microbiota and its association with colon cancer and red/processed meat consumption. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021; 36:75-88. DOI: 10.1111/jgh.15042
50. Peluzio M do CG, Martinez JA, Milagro FI. Postbiotics: Metabolites and mechanisms involved in microbiota-host interactions. *Trends Food Sci Technol*. 2021; 108:11-26.
51. Zhang Y, Wang Y, Ke B, Du J. TMAO: how gut microbiota contributes to heart failure. *Translational Research*. 2021; 228:109-25. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.08.007
52. Constante M, Fragoso G, Lupien-Meilleur J, Calvé A, Santos MM. Iron Supplements Modulate Colon Microbiota Composition and Potentiate the Protective Effects of Probiotics in Dextran Sodium Sulfate-induced Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017; 23:753-66. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001089
53. Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *The Lancet*. 2019; 393:434-45. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31809-9
54. Kopf JC, Suhr MJ, Clarke J, Eyun S-I, Riethoven J-J, Ramer-Tait AE, et al. Role of whole grains versus fruits and vegetables in reducing subclinical inflammation and promoting gastrointestinal health in individuals affected by overweight and obesity: a randomized controlled trial. *Nutr J*. 2018; 17:72. DOI: 10.1186/s12937-018-0381-7
55. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, Kamada N, Hickey CA, Wolter M, et al. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. *Cell*. 2016; 167:1339-53. e21. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.043
56. Kiani AK, Rojano A, García-Río F, Torres-Costoso A, Álvarez-Rodríguez E, Ovejero-Benítez D, et al. Modern vision of the Mediterranean diet. *J Prev Med Hyg*. 2022;63: E36-43. DOI: 10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2745
57. Queipo-Ortuño MI, Boto-Ordóñez M, Murri M, Gomez-Zumaquero JM, Clemente-Postigo M, Estruch R, et al. Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers. *Am J Clin Nutr*. 2012; 95:1323-34. DOI: 10.3945/ajcn.111.027847
58. Pagliai G, Russo E, Niccolai E, Dinu M, Di Pilato V, Magrini A, et al. Influence of a 3-month low-calorie Mediterranean diet compared to the vegetarian diet on human gut microbiota and SCFA: the CARDIVEG Study. *Eur J Nutr*. 2020; 59:2011-24. DOI: 10.1007/s00394-019-02050-0
59. Garcia-Mantrana I, Selma-Royo M, Alcantara C, Collado MC. Shifts on Gut Microbiota Associated to Mediterranean Diet Adherence and Specific Dietary Intakes on General Adult Population. *Front Microbiol*. 2018;9. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00890
60. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of l-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013; 19:576-85. DOI: 10.1038/nm.3145
61. Van Soest APM, van Leeuwen K, Dirkse HM, Verschuren L, Kromhout D, Geleijnse JM, et al. Associations between Pro- and Anti-Inflammatory Gastro-Intestinal Microbiota, Diet, and Cognitive Functioning in Dutch Healthy Older Adults: The NU-AGE Study. *Nutrients*. 2020; 12:3471. DOI: 10.3390/nu12113471
62. Tomova A, Bukovsky I, Rembert E, Yonas W, Alwarith J, Barnard ND, et al. The Effects of Vegetarian and Vegan Diets on Gut Microbiota. *Front Nutr*. 2019;6. DOI: 10.3389/fnut.2019.00047
63. Lynch H, Johnston C, Wharton C. Plant-Based Diets: Considerations for Environmental Impact, Protein Quality, and Exercise Performance. *Nutrients*. 2018; 10:1841. DOI: 10.3390/nu10121841
64. Faria AMC, Papadimitriou A, Silva CLM, Azevedo MSP, Almeida AF, Feliciano RP, et al. Food Components and the Immune System: From Tonic Agents to Allergens. *Front Immunol*. 2013;4. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00102
65. Velasquez MT. Altered Gut Microbiota: A Link Between Diet and the Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2018; 16:321-8. DOI: 10.1089/met.2017.0163
66. De Filippo C, Di Paola M, Ramazzotti M, Albanese D, Pieraccini G, Banci E, et al. Diet, Environments, and Gut Microbiota. A Preliminary Investigation in Children Living in Rural and Urban Burkina Faso and Italy. *Front Microbiol*. 2017;8. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01979
67. Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, Poole AC, Srinivasan S, Ley RE, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*. 2015; 519:92-6. DOI: 10.1038/nature14232
68. Tran HQ, Ley RE, Gewirtz AT, Chassaing B. "Western Diet"-Induced Adipose Inflammation Requires a Complex Gut Microbiota. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2020; 9:313-33. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.09.009
69. Tang WHW, Hazen SL. The Gut Microbiome and Its Role in Cardiovascular Diseases. *Circulation*. 2017; 135:1008-10. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024251
70. Torres N, Tovar AR. The Present and Future of Personalized Nutrition. *Revista de investigación Clínica*. 2021;73. DOI: 10.24875/RIC.21000346

71. Malesza IJ, Kokot T, Wojtkiewicz J. High-Fat, Western-Style Diet, Systemic Inflammation, and Gut Microbiota: A Narrative Review. *Cells*. 2021; 10:3164. DOI: 10.3390/cells10113164
72. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 14:491-502. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.75
73. Markowiak P, Ślizewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*. 2017; 9:1021. DOI: 10.3390/nu9091021
74. Structure, function, and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012; 486:207-214. DOI: 10.1038/nature11234
75. World Health Organization (WHO). Fact sheet: obesity and overweight. World Health Organization (WHO). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html> (2017).
76. Cox AJ, West NP, Cripps AW. Obesity, inflammation, and the gut microbiota. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3:207-15. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70134-2
77. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017; 390:2627-42. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3
78. Loos RJF, Yeo GSH. The bigger picture of FTO—the first GWAS-identified obesity gene. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10:51-61. DOI: 10.1038/nrendo.2013.227
79. Qin Y, Havulinna AS, Liu Y, Jousilahti P, Ritchie SC, Tokolyi A, et al. Combined effects of host genetics and diet on human gut microbiota and incident disease in a single population cohort. *Nat Genet*. 2022;54(2):134-42. DOI: 10.1038/s41588-021-00991-z
80. Kelly T, Yang W, Chen C-S, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes*. 2008; 32:1431-7. DOI: 10.1038/ijo.2008.102
81. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006 Dec 21;444(7122):1022-3. DOI: 10.1038/4441022a
82. Lobstein T, Halkjær B, Müller N. Atlas Mundial de la Obesidad 2022. Federación Mundial de Obesidad; Londres, Reino Unido; 2022.
83. Sahoo K, Sahoo B, Choudhury AK, Sofi NY, Kumar R, Bhadoria AS. Childhood obesity: causes and consequences. *J Family Med Prim Care*. 2015; 4:187. DOI: 10.4103/2249-4863.154628
84. Hruby A, Manson JE, Qi L, Malik VS, Rimm EB, Sun Q, et al. Determinants and Consequences of Obesity. *Am J Public Health*. 2016; 106:1656-62. DOI: 10.2105/AJPH.2016.303326
85. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017; 377:13-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1614362
86. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan AG, Stevens GA, Ezzati M, et al. Obesity and cancer: An update of the global impact. *Cancer Epidemiol*. 2016; 41:8-15. DOI: 10.1016/j.canep.2016.01.003
87. Rabot S, Membrez M, Bruneau A, Gérard P, Harach T, Moser M, et al. Germ-free C57BL/6J mice are resistant to high-fat-diet-induced insulin resistance and have altered cholesterol metabolism. *FASEB J*. 2010; 24:4948-59. DOI: 10.1096/fj.10-164921
88. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci*. 2007; 104:979-84. DOI: 10.1073/pnas.0605374104
89. Lecube A, Monereo S, Rubio MA, Romero E. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Posicionamiento de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad de 2016. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017; 64:15-22. DOI: 10.1016/j.endinu.2016.11.008
90. Gérard P, Lepercq P, Leclerc M, Gavini F, Raibaud P, Juste C. Gut microbiota and obesity. *Cell Mol Life Sci*. 2016; 73:147-62. DOI: 10.1007/s00018-015-2061-5
91. Verdum FJ, Fuentes S, de Jonge C, Zoetendal EG, Erbil R, Greve JW, et al. Human intestinal microbiota composition is associated with local and systemic inflammation in obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21: E607-15. DOI: 10.1002/oby.20466
92. Dominianni C, Sinha R, Goedert JJ, Pei Z, Yang L, Hayes RB, et al. Sex, body mass index, and dietary fiber intake influence the human gut microbiome. *PLoS One*. 2015;10: e0124599. DOI: 10.1371/journal.pone.0124599
93. De la Cuesta-Zuluaga J, Corrales-Agudelo V, Carmona JA, Abad JM, Escobar JS. Body size phenotypes comprehensively assess cardiometabolic risk and refine the association between obesity and gut microbiota. *Int J Obes (Lond)*. 2018; 42:424-32. DOI: 10.1038/ijo.2017.281

94. Kocelak P, Zak-Gołab A, Zahorska-Markiewicz B, Szczerbiński Ł, Martirosian G, Chudek J, et al. Resting energy expenditure and gut microbiota in obese and normal weight subjects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17:2816-21.
95. Kasai C, Sugimoto K, Moritani I, Tanaka J, Oya Y, Inoue H, et al. Comparison of the gut microbiota composition between obese and non-obese individuals in a Japanese population, as analyzed by terminal restriction fragment length polymorphism and next-generation sequencing. *BMC Gastroenterol.* 2015; 15:100. DOI: 10.1186/s12876-015-0330-2
96. Harbison JE, Roth-Schulze AJ, Giles LC, Tran CD, Ngui KM, Penno MAS, et al. Gut microbiome dysbiosis and increased intestinal permeability in children with islet autoimmunity and type 1 diabetes: A prospective cohort study. *Pediatr Diabetes.* 2019; 20:574-83. DOI: 10.1111/peidi.12865
97. Sun L, Ma L, Ma Y, Zhang F, Zhao C, Nie Y. Insights into the role of gut microbiota in obesity: pathogenesis, mechanisms, and therapeutic perspectives. *Protein Cell.* 2018; 9:397-403. DOI: 10.1007/s13238-018-0546-3
98. Patil DP, Dhotre DP, Chavan SG, Sultan A, Jain DS, Lanjekar VB, et al. Molecular analysis of gut microbiota in obesity among Indian individuals. *J Biosci.* 2012; 37:647-57. DOI: 10.1007/s12038-012-9244-0
99. Castaner O, Goday A, Park YM, Lee SH, Magkos F, Shioh SATE, et al. The gut microbiome profile in obesity: A systematic review. *Int J Endocrinol.* 2018; 2018:4095789. DOI: 10.1155/2018/4095789
100. Remely M, Hippe B, Geretschlaeger I, Stegmayer S, Hoefinger I, Haslberger AG. Increased gut microbiota diversity and abundance of *Faecalibacterium prausnitzii* and *Akkermansia* after fasting: A pilot study. *Wien Klin Wochenschr.* 2015; 127:394-8. DOI: 10.1007/s00508-015-0755-1
101. Amabebe E, Robert FO, Agbalalah T, Orubu ESF. Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. *Br J Nutr.* 2020 May 28; 123(10):1127-37. DOI: 10.1017/S0007114520000380
102. Schwiertz A, Taras D, Schafer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring).* 2010; 18:190-5. DOI: 10.1038/oby.2009.167
103. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature.* 2013; 500:585-8. DOI: 10.1038/nature12480
104. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science.* 2013; 341:1241-1244. DOI: 10.1126/science.1241214
105. Murga-Garrido SM, Camacho-Molina C, Velázquez-Arellano A, Sánchez-Rodríguez E, Montalvo-Martínez L, Murga-Garrido ML, et al. Alterations of the gut microbiome associated to methane metabolism in Mexican children with obesity. *Children.* 2022; 9:148. DOI: 10.3390/children9020148
106. Andoh A, Nishida A, Takahashi K, Inatomi O, Imaeda H, Bamba S, et al. Comparison of the gut microbial community between obese and lean peoples using 16S gene sequencing in a Japanese population. *J Clin Biochem Nutr.* 2016; 59:65-70. DOI: 10.3164/jcbn.15-152
107. Henderson G, Cox F, Kittelmann S, Miri VH, Zethof M, Noel SJ, et al. Effect of DNA extraction methods and sampling techniques on the apparent structure of cow and sheep rumen microbial communities. *PLoS One.* 2013; 8: e74787. DOI: 10.1371/journal.pone.0074787
108. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis.* 2015; 26:26050. DOI: 10.3402/mehd.v26.26050
109. Kong LC, Tap J, Aron-Wisnewsky J, Pelloux V, Basdevant A, Bouillot JL, et al. Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: Increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes. *Am J Clin Nutr.* 2013; 98:16-24. DOI: 10.3945/ajcn.113.058743
110. Waters JL, Ley RE. The human gut bacteria Christensenellaceae are widespread, heritable, and associated with health. *BMC Biol.* 2019; 17:83. DOI: 10.1186/s12915-019-0699-4
111. Million M, Maraninchi M, Henry M, Armougom F, Richet H, Carrieri P, et al. Correlation between body mass index and gut concentrations of *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium animalis*, *Methanobrevibacter smithii* and *Escherichia coli*. *Int J Obes (Lond).* 2013; 37:1460-6. DOI: 10.1038/ijo.2013.20
112. Munukka E, Pekkala S, Wiklund P, Rasool O, Borra R, Kong L, et al. Women with and without metabolic disorder differ in their gut microbiota composition. *Obesity.* 2012; 20:1082-7. DOI: 10.1038/oby.2012.8
113. Shin NR, Whon TW, Bae JW. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends Biotechnol.* 2015; 33:496-503. DOI: 10.1016/j.tibtech.2015.06.011
114. Liu R, Hong J, Xu X, Feng Q, Zhang D, Gu Y, et al. Gut microbiome, and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention. *Nat Med.* 2017; 23:859-68. DOI: 10.1038/nm.4358
115. Derrien M, Belzer C, de Vos WM. *Akkermansia muciniphila* and its role in regulating host functions. *Microb Pathog.* 2017; 106:171-81. DOI: 10.1016/j.micpath.2016.02.005

116. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110:9066-71. DOI: 10.1073/pnas.1219451110
117. Depommier C, Everard A, Druart C, Plovier H, Van Hul M, Vieira-Silva S, et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: A proof-of-concept exploratory study. *Nat Med*. 2019; 25:1096-103. DOI: 10.1038/s41591-019-0495-2
118. Riva A, Borgo F, Lassandro C, Verduci E, Morace G, Borghi E, et al. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations. *Environ Microbiol*. 2017; 19:95-105. DOI: 10.1111/1462-2920.13463
119. Borgo F, Riva A, Benetti A, Casiraghi MC, Bertelli S, Garbossa S, et al. Relative abundance in bacterial and fungal gut microbes in obese children: A case-control study. *Childhood Obesity*. 2017; 13:78-84. DOI: 10.1089/chi.2015.0194
120. Scheepers LEJM, Penders J, Mbakwa CA, Thijs C, Mommers M, Arts ICW, et al. The intestinal microbiota composition and weight development in children: The KOALA Birth Cohort Study. *Int J Obes*. 2015; 39:16-25. DOI: 10.1038/ijo.2014.178
121. Indiani CM dos SP, Lobato LP, Araújo LR. Childhood obesity and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in the gut microbiota: A systematic review. *Childhood Obesity*. 2018; 14:501-9. DOI: 10.1089/chi.2018.0040
122. Santacruz A, Marcos A, Wärnberg J, Martí A, Martín-Matillas M, Campoy C, et al. Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents. *Obesity*. 2009; 17:1906-15. DOI: 10.1038/oby.2009.112
123. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88:894-9. DOI: 10.1093/ajcn/88.4.894
124. Million M, Angelakis E, Maraninchi M, Henry M, Giorgi R, Valero R, et al. *Lactobacillus reuteri* and *Escherichia coli* in the human gut microbiota may predict weight gain associated with vancomycin treatment. *Nutr Diabetes*. 2013;3: e87-e87. DOI: 10.1038/nutd.2013.28
125. Pinart M, Salvadó JS, Salvadó J, Suñol X, Basagaña X, Deschasaux M, et al. Gut microbiome composition in obese and non-obese persons: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2021; 14:12. DOI: 10.3390/nu14010012
126. Cheng Z, Zhang L, Yang L, Chu H. The critical role of gut microbiota in obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13. DOI: 10.3389/fendo.2022.1025706
127. Damms-Machado A, Mitra S, Schollenberger AE, Kramer KM, Meile T, Königsrainer A, et al. Effects of surgical and dietary weight loss therapy for obesity on gut microbiota composition and nutrient absorption. *Biomed Res Int*. 2015; 2015:1-12. DOI: 10.1155/2015/806248
128. Crovesy L, Ostrowski M, Ferreira DMT, 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. *Int J Obes*. 2017; 41:1607-14. DOI: 10.1038/ijo.2017.161
129. Lakshmanan AP, Vellasamy S, Cheah YK, Ganesan D, Shanmugam K, Rathakrishnan A, et al. Increased relative abundance of *Ruminococcus* is associated with reduced cardiovascular risk in an obese population. *Front Nutr*. 2022;9. DOI: 10.3389/fnut.2022.849005
130. Waldram A, Holmes E, Wang Y, Rantalainen M, Wilson ID, Tuohy KM, et al. Top-down systems biology modeling of host metabolite-microbiome associations in obese rodents. *J Proteome Res*. 2009; 8:2361-75. DOI: 10.1021/pr8009885
131. Gong J, Zhou X, Hu M, Wang Y, Tang J, Zhang X, et al. Gut microbiota characteristics of people with obesity by meta-analysis of existing datasets. *Nutrients*. 2022; 14:2993. DOI: 10.3390/nu14142993
132. Harris K, Kassis A, Major G, Chou CJ. Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders? *J Obes*. 2012; 2012:879151. DOI: 10.1155/2012/879151
133. Neal MD, Leaphart C, Levy R, Prince J, Billiar TR, Watkins S, et al. Enterocyte TLR4 mediates phagocytosis and translocation of bacteria across the intestinal barrier. *J Immunol*. 2006;176(5):3070-9. DOI: 10.4049/jimmunol.176.5.3070
134. Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, Cullender TC, Mwangi S, Srinivasan S, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science*. 2010; 328:228-31. DOI: 10.1126/science.1179721
135. Cao Y, Shen J, Ran ZH. Association between *Faecalibacterium prausnitzii* reduction and inflammatory bowel disease: A meta-analysis and systematic review of the literature. *Gastroenterol Res Pract*. 2014; 2014:1-7. DOI: 10.1155/2014/872725
136. Morris G, Berk M, Carvalho A, Caso JR, Sanz Y, Maes M. The role of microbiota and intestinal permeability in the pathophysiology of autoimmune and neuroimmune processes with an emphasis on inflammatory bowel disease, type 1 diabetes, and chronic fatigue syndrome. *Curr Pharm Des*. 2016; 22:6058-75. DOI: 10.2174/1381612822666160914182822
137. Ramos-Lopez O, Milagro FI, Riezu-Boj JI, Martinez JA. Epigenetic signatures underlying inflammation: An interplay of nutrition, physical activity, metabolic diseases, and environmental factors for personalized nutrition. *Inflammation Research*. 2021; 70:29-49. DOI: 10.1007/s00011-020-01425-y

138. Netea MG, Balkwill F, Chonchol M, Cominelli F, Donath MY, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. A guiding map for inflammation. *Nat Immunol.* 2017; 18:826-31. DOI: 10.1038/ni.3790
139. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation.* 2017; 127:1-4. DOI: 10.1172/JCI92035
140. Liébana-García R, Molina-Tijeras JA, Zambrana-García JL, Perandrés-López R, Jiménez-Navarro M, J. Baena-Canada J, et al. The gut microbiota as a versatile immunomodulator in obesity and associated metabolic disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021; 35:101542. DOI: 10.1016/j.beem.2021.101542
141. Rajkumar H, Mahmood N, Kumar M, Varikuti SR, Challa HR, Myakala SP, et al. Effect of probiotic (VSL#3) and Omega-3 on lipid profile, insulin sensitivity, inflammatory markers, and gut colonization in overweight adults: A randomized, controlled trial. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014:1-8. DOI: 10.1155/2014/348959
142. Citronberg JS, Curtis KR, White E, Newcomb PA, Newton K, Atkinson C, et al. Association of gut microbial communities with plasma lipopolysaccharide-binding protein (LBP) in premenopausal women. *ISME J.* 2018; 12:1631-41. DOI: 10.1038/s41396-018-0064-6
143. Schirmer M, Smeekens SP, Vlamakis H, Jaeger M, Oosting M, Franzosa EA, et al. Linking the human gut microbiome to inflammatory cytokine production capacity. *Cell.* 2016; 167:1125-36. e8. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.020
144. Furet J-P, Kong L-C, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot J-L, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss. *Diabetes.* 2010; 59:3049-57. DOI: 10.2337/db10-0253
145. Yun Y, Kim HN, Kim SE, Heo SG, Chang Y, Ryu S, et al. Comparative analysis of gut microbiota associated with body mass index in a large Korean cohort. *BMC Microbiol.* 2017 Jul 4; 17(1):151. DOI: 10.1186/s12866-017-1052-0
146. Han JM, Levings MK. Immune regulation in obesity-associated adipose inflammation. *J Immunol.* 2013; 191:527-32. DOI: 10.4049/jimmunol.1301035
147. Hayes CL, Dong J, Galipeau HJ, Jury J, McCarville J, Huang X, et al. Commensal microbiota induces colonic barrier structure and functions that contribute to homeostasis. *Sci Rep.* 2018; 8:14184. DOI: 10.1038/s41598-018-32366-6
148. Miquel S, Martín R, Rossi O, Bermúdez-Humarán LG, Chatel JM, Sokol H, et al. Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health. *Curr Opin Microbiol.* 2013; 16:255-61. DOI: 10.1016/j.mib.2013.06.003
149. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007; 56:1761-72. DOI: 10.2337/db06-1491
150. Guo S, Al-Sadi R, Said HM, Ma TY. Lipopolysaccharide Regulation of Intestinal Tight Junction Permeability Is Mediated by TLR4 Signal Transduction Pathway Activation of FAK and MyD88. *J Immunol.* 2015; 195:4999-5010. DOI: 10.4049/jimmunol.1402598
151. Derrien M, Vaughan EE, Plugge CM, de Vos WM. *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2004; 54:1469-76. DOI: 10.1099/ijs.0.02873-0
152. Torres-Fuentes C, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. The microbiota-gut-brain axis in obesity. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017; 2:747-56. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30147-4
153. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102(31):11070-5. DOI: 10.1073/pnas.0504978102
154. Murphy EF, Cotter PD, Healy S, Marques TM, O'Sullivan O, Fouhy F, et al. Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: relationship to diet, obesity, and time in mouse models. *Gut.* 2010; 59:1635-42. DOI: 10.1136/gut.2010.215665
155. Chen G, Ran X, Li B, Li Y, He D, Huang B, et al. Sodium Butyrate Inhibits Inflammation and Maintains Epithelium Barrier Integrity in a TNBS-induced Inflammatory Bowel Disease Mice Model. *EBioMedicine.* 2018; 30:317-25. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.03.030
156. Macia L, Tan J, Vieira AT, Leach K, Stanley D, Luong S, et al. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nat Commun.* 2015; 6:6734. DOI: 10.1038/ncomms7734
157. Lin HV, Frassetto A, Kowalik Jr. EJ, Nawrocki AR, Lu MM, Kosinski JR, et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS One.* 2012; 7(4): e35240. DOI: 10.1371/journal.pone.0035240
158. Mattace Raso G, Simeoli R, Russo R, Santoro A, Pirozzi C, d'Emmanuele di Villa Bianca R, et al. Effects of sodium butyrate and its synthetic amide derivative on liver inflammation and glucose tolerance in an animal model of steatosis induced by high fat diet. *PLoS One.* 2013; 8(8): e68626. DOI: 10.1371/journal.pone.0068626
159. Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, Brady E, Padia R, Shi H, et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity.* 2014; 40(1):128-39. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.12.007

160. Feng Y, Wang Y, Wang P, Huang Y, Wang F. Short-chain fatty acids manifest stimulative and protective effects on intestinal barrier function through the inhibition of NLRP3 inflammasome and autophagy. *Cell Physiol Biochem*. 2018;49(1):190-205. DOI: 10.1159/000492853
161. Wollam J, Antebi A, Hamza I. Microbiota-Produced N-Formyl Peptide fMLF Promotes Obesity-Induced Glucose Intolerance. *Diabetes*. 2019;68(7):1415-26. DOI: 10.2337/db18-1307
162. Tang WHW, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(17):1575-84. DOI: 10.1056/NEJMoa1109400
163. Wegh CAM, Geerlings SY, Knol J, Roeselers G, Belzer C. Postbiotics and their potential applications in early life nutrition and beyond. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19):4673. DOI: 10.3390/ijms20194673
164. Cardona F, Andrés-Lacueva C, Tulipani S, Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI. Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health. *J Nutr Biochem*. 2013;24(8):1415-22. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2013.05.001
165. Agus A, Clément K, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders. *Gut*. 2021;70(6):1174-82. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323071
166. Kałużna-Czaplińska J, Gątarek P, Chirumbolo S, et al. How important is tryptophan in human health? *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(1):72-88. DOI: 10.1080/10408398.2017.1357534
167. Hendrikx T, Schnabl B. Indoles: metabolites produced by intestinal bacteria capable of controlling liver disease manifestation. *J Intern Med*. 2019;286(1):32-40. DOI: 10.1111/joim.12892