

Microbiota intestinal y obesidad

Francisco J. Tinahones Madueño

Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga

RESUMEN

La microbiota intestinal está constituida por una gran cantidad de microorganismos que contribuyen a la fisiología del ser humano. En los últimos años este “órgano” ha sido objeto de atención por investigadores que relacionan la microbiota con numerosas enfermedades. La obesidad ha sido una de las patologías que se han relacionado con los cambios en la microbiota que se han producido en las últimas décadas. En los modelos animales la causalidad entre cambios en la microbiota y el aumento de peso es muy evidente; sin embargo, los estudios en humanos no son tan contundentes y hasta el momento no existe ninguna herramienta terapéutica para la prevención o el tratamiento de la obesidad que se haya derivado de la ingente investigación científica que se está desarrollando.

Palabras clave: microbiota, diabetes mellitus tipo 2, obesidad.

Keywords: microbiota, type 2 diabetes mellitus, obesity.

INTRODUCCIÓN

El cuerpo humano es el hogar no solo de células humanas, sino que albergamos, al menos, 100 billones de células microbianas¹ y mil billones de virus sobre y dentro de nosotros². Los microbios que residen dentro y sobre el cuerpo humano constituyen nuestra microbiota y sus genes son conocidos como microbioma. Los componentes de la microbiota (bacterias, virus y eucariotas) han mostrado que interactúan entre ellos y con el huésped. Es sorprendente que solo a inicios del siglo XXI se haya reparado en que esta enorme cantidad de seres vivos pudieran estar relacionados con la salud o la enfermedad de los humanos. Todas las bacterias que habitan en nuestro intestino son un órgano que pesa en torno a un kilogramo y medio.

La microbiota desempeña un papel muy importante en la salud y la enfermedad de los humanos; de hecho, a veces se han referido a ella como el “órgano olvidado”³. El intestino humano alberga microbios que desempeñan un papel fundamental en el huésped. La microbiota del intestino está implicada en una variedad de funciones metabólicas, como la fermentación y absorción de carbohidratos complejos, que no se daría de no existir esta; también contribuye a la absorción de electrolitos y minerales⁴ y, además, influye en la

motilidad digestiva y en la síntesis de algunos micronutrientes a nivel del proceso digestivo: nuestras digestiones serían menos eficientes y más prolongadas si no dispusiéramos de la microbiota. Otro aspecto clave es que la microbiota intestinal interactúa con el sistema inmunitario, proporcionando señales para promover la maduración de las células defensivas y el desarrollo normal de las funciones inmunitarias⁵ y contribuyendo a evitar que nuestro intestino se colonice por bacterias patógenas.

NUESTRA MICROBIOTA

La caracterización de la microbiota intestinal humana

Los microbios colonizan todas las superficies del cuerpo humano que están expuestas al ambiente, la mayoría de los cuales residen en el tracto intestinal, aunque también tienen importancia las situadas en la boca y en la piel. Las comunidades bacterianas son propias del lugar que colonizan; existe más similitud entre las comunidades bacterianas orales de distintos individuos que entre las comunidades bacterianas de la piel

y de la boca de un solo individuo⁶; sin embargo, existe una considerable variabilidad interindividual^{6,7}.

El componente bacteriano de la microbiota ha sido el tema de estudio intensivo en los últimos años, conducido por proyectos a gran escala como el *Proyecto del Microbioma Humano*^{8,9} y el *MetaHIT*¹⁰. Investigaciones sobre el microbioma intestinal, que utiliza principalmente ARN ribosómico 16S y la secuenciación de genomas completos (WGS, *Whole-genome shotgun*)¹¹, han proporcionado una visión general de comunidades microbianas comensales y de su capacidad funcional. Por ejemplo, se estableció un catálogo de 3,3 millones de genes microbianos del intestino humano en 2010¹⁰, pero a los pocos años se publicó otro más extenso, cuyos genes fueron secuenciados de muestras de diferentes zonas del cuerpo de una población de 242 adultos sanos^{12,13}. Estos estudios han demostrado una gran variabilidad en la composición de la microbiota en individuos sanos, encontrándose que los gemelos comparten menos del 50 % de sus taxones bacterianos a nivel de especie¹⁴; este hecho podría querer decirnos que la genética no desempeña un papel en el establecimiento y la conformación de la microbiota intestinal, pero precisamente se ha demostrado que la composición de la comunidad bacteriana está influenciada por locus genómicos específicos del huésped^{15,16}.

Las principales bacterias corresponden a tres grandes filos: *Firmicutes* (grampositivos), *Bacteroidetes* (gramnegativos) y *Actinobacterias* (grampositivos). *Firmicutes* es el filo que se encuentra en mayor proporción (60 %), incluye más de 200 géneros, entre los que destacan *Mycoplasma*, *Bacillus* y *Clostridium* y, a su vez, en cada género, pueden existir diferentes especies: *Bacteroidetes* y *Actinobacterias*, suponiendo cada una de ellas el 10 % de la microbiota intestinal; el resto lo constituyen más de 10 familias minoritarias.

En nuestra microbiota se producen cambios fundamentales desde el nacimiento hasta la edad adulta. Así, el tracto gastrointestinal del feto es estéril o con muy poca presencia bacteriana hasta que nace, después de lo cual el recién nacido comienza a ser colonizado. Los bebés son colonizados rápidamente por los microbios de la vagina de la madre o por los de la piel materna, dependiendo del tipo de parto^{17,18}. Por tanto, los neonatos que nacen por vía vaginal tienen comunidades parecidas a las encontradas en la microbiota vaginal de sus madres. En contraste, aquellos nacidos por cesárea poseen una microbiota característica de la piel, predominantemente por taxones como *Staphylococcus* y *Propionibacterium* spp.¹⁸

Cuando el niño crece y empieza la ingesta de alimentos sólidos, la diversidad de la microbiota aumenta. Al mismo tiempo,

el sistema inmunitario aprende a diferenciar entre las bacterias comensales y las patógenas. En los primeros días después del nacimiento predominan las *Proteobacterias* y las *Actinobacterias*. La composición bacteriana comienza a converger hacia un perfil de microbiota adulta al final del primer año de vida¹⁹ y se asemeja por completo a la microbiota adulta a los dos años y medio de edad²⁰: a partir de esta etapa predominan *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. Una vez que la microbiota ha alcanzado la madurez, esta permanece en su mayor parte estable hasta la vejez. Sin embargo, esta consistencia temporal supone que numerosas variables, incluyendo dieta, enfermedad y ambiente, también se estén manteniendo constantes.

Cambios de la composición de la microbiota en las últimas décadas

Los cambios en la microbiota producidos hoy en día podrían estar relacionados con las enfermedades que han aumentado su prevalencia recientemente.

En el momento actual hay bastantes evidencias que indican que en las últimas décadas se ha producido un cambio esencial en nuestra microbiota, incrementándose algunas especies y disminuyendo otras, aunque uno de los hallazgos más llamativos es que en los países desarrollados se ha producido una pérdida de determinadas especies que colonizaban hace unas décadas nuestros intestinos, lo que se traduce en una pérdida de la biodiversidad en nuestra microbiota. Dentro de los factores que han influido en este cambio de la microbiota se encuentran las siguientes:

1. Saneamiento del agua.
2. Incremento de la cesárea.
3. Aumento de uso de antibióticos en pretérmino.
4. Reducción de la lactancia.
5. Reducción del número de componentes familiares.
6. Aumento del uso de antibióticos.
7. Aumento de aseo y jabones antibacterianos.

Uno de los condicionantes más importantes que pueden perturbar la composición de la microbiota es el uso de antibióticos, dado sus profundos efectos en esta. Ahora hay pruebas convincentes de que existen alteraciones importantes en la microbiota tras la administración de antibioticoterapia^{21,22,23}. Aunque el taxón afectado en particular varía entre individuos, algunos de estos taxones no se recuperan ni meses después de finalizar el tratamiento; en consecuencia, hay una disminución

a largo plazo en la biodiversidad de las bacterias después de la utilización de antibióticos.

La biodiversidad de la microbiota de una tribu indígena de la Amazonia que no ha tenido contacto con los antibióticos tiene una riqueza en especies tres veces superior a un norteamericano que vive en una urbe o, dicho de otra forma, el estilo de vida occidental ha hecho que perdamos dos de cada tres tipos bacterias²⁴.

Cuando comparamos la microbiota infantil europea con la de los niños africanos encontramos una composición con una microbiota radicalmente diferente: los niños de África presentan una mayor proporción de *Bacteroidetes* y de grampositivos en su intestino, mientras que seguir el estilo de vida occidental parece que favorece la ampliación de *Firmicutes* y de gramnegativos, relacionados ambos con algunas patologías concretas.

MICROBIOTA Y ENFERMEDADES METABÓLICAS

Los factores genéticos y ambientales no son suficientes para explicar la creciente aparición de enfermedades metabólicas

En las últimas décadas estamos viviendo un incremento espectacular de la prevalencia de enfermedades metabólicas en los países desarrollados o en vías de desarrollo. La alarmante expansión de la obesidad está a la cabeza de este aumento; en España, por ejemplo, tenemos datos que demuestran que en los últimos 30 años se ha duplicado la tasa de sujetos obesos, pasando de cifras cercanas al 12 % en la década de los años noventa a cifras que rondan el 25 % en el momento actual. Factores ambientales como el incremento de la ingesta calórica y el descenso de la actividad física han sido considerados las causas de este acrecentamiento espectacular de la prevalencia de obesidad y enfermedades metabólicas. A pesar de que no parece que desde 1990 se haya incrementado la ingesta calórica y se haya producido más descenso de actividad física en nuestro entorno, la prevalencia de obesidad sigue siendo exponencial; en este sentido, se debe pensar en otros factores ambientales que puedan explicar este aumento y, por ello, se consideran los posibles cambios en la microbiota como posibles factores predisponentes.

Se entiende que el origen molecular de las enfermedades metabólicas es un reto complicado debido a la gran diversidad genética y las diferencias ambientales entre los seres humanos. Tanto es así que hay muchas historias naturales diferentes en los pacientes que sufren obesidad. Durante más de medio

siglo, y desde que se han llevado a cabo avances en biología molecular, la comunidad científica ha estado investigando sobre el origen genético de las enfermedades metabólicas. A pesar de los tremendos esfuerzos y la identificación de algunas mutaciones puntuales en el genoma, no se ha elaborado una visión global de los mecanismos moleculares exactos involucrados en el desarrollo de la diabetes y la obesidad. Ciertamente, el descubrimiento de genes candidatos en los estudios de asociación pangenómicos (GWAS) han arrojado luz y han ayudado a identificar nuevos genes relacionados con la obesidad²⁵, aunque de momento estos pasos han sido muy reducidos. Actualmente, la genética es capaz de explicar solo entre el 10-20 % de la variabilidad en el índice de masa corporal (IMC).

Un segundo paso hacia la comprensión del origen de las enfermedades metabólicas ha sido considerar factores epigenéticos y ambientales. Las hipótesis se enfocan ahora en acusar el cambio drástico de los hábitos alimentarios que condicionan un reemplazo de la fibra dietética por una dieta alta en grasas como la fuente indiscutible de las enfermedades metabólicas. Sin embargo, este concepto simplista no puede explicar por qué algunas personas son sensibles y otras resistentes al desarrollo de enfermedades metabólicas. Hay una necesidad de encontrar un nuevo paradigma que debiera tener en cuenta la diversidad genética y el impacto de nuevos factores ambientales, entre los que se encuentra los cambios ocurridos en la composición de nuestra microbiota.

El incremento de la prevalencia de la obesidad podría estar escondido en nuestro intestino

Durante el curso de la década pasada, varios estudios han unido causalmente la microbiota intestinal con el desarrollo de las enfermedades metabólicas, tales como la diabetes mellitus (DM) y la obesidad. El microbioma incluye cien veces más genes que el genoma humano y cien veces más células que las que están presentes en nuestro propio cuerpo¹⁰; estas cifras ni siquiera consideran los virus que pueblan nuestro intestino. La relación de la microbiota intestinal con diferentes fenotipos metabólicos es un paradigma de reciente construcción. Así, dos descubrimientos han permitido considerar a la microbiota como un condicionante importante en la génesis de las enfermedad metabólicas, especialmente la obesidad.

El primero estaba relacionado con el hallazgo de que ratones con mutación del gen leptina y, por lo tanto, genéticamente obesos, tenían una microbiota diferente a la de aquellos ratones que no tenían esa mutación²⁶. En estos modelos animales de

obesidad, la interacción entre los filos intestinales dominantes —*Bacteroidetes* y *Firmicutes*— se modifica con una reducción significativa del primero y un correspondiente aumento del segundo²⁶. La misma tendencia se observó en humanos cuando se compararon obesos con delgados, con un incremento del cociente *Firmicutes/Bacteroidetes*, aunque también un estudio con gemelos humanos mostró que, en individuos obesos, la disminución de *Bacteroidetes* se acompañó con un aumento en *Actinobacterium* más que de *Firmicutes*²⁷. Pero probablemente el experimento que más solidez le ha dado a la causalidad entre microbiota y obesidad fue el realizado por Turnbaugh PJ *et al.* en 2006²⁸, en el que demostraron cómo el trasplante de la microbiota de ratones genéticamente obesos a ratones libres de gérmenes provocaba en estos un incremento de peso muy significativo comparado con los ratones libres de gérmenes a los que se les trasplantaba la microbiota de ratones delgados. Sorprendentemente, el fenotipo “cosechador de energía” es transmisible por el trasplante de la microbiota obesa en receptores inicialmente delgados^{28,29}.

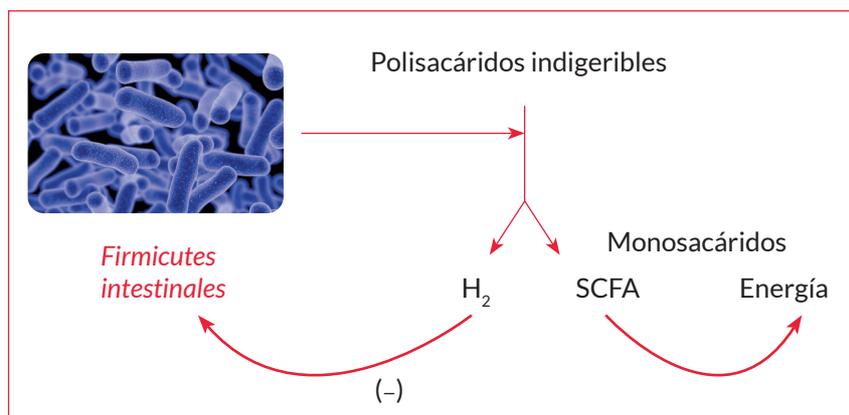
Sin embargo, en este momento se discute que exista realmente una microbiota específica del sujeto obeso, ya que otros estudios han observado una gran variabilidad en relación con familias y géneros entre los individuos obesos, además de demostrar que, cuando los sujetos obesos pierden peso, cambian su microbiota en función de cómo lo han perdido (por dieta mediterránea, por una dieta cetogénica o tras cirugía bariátrica): no parece existir ningún cambio común en estas tres intervenciones más allá de lo relacionado con el cambio de peso³⁰. Además, publicaciones

recientes revelan que no todas las *Bifidobacterias* o *Lactobacillus* son iguales y pueden tener características diferentes en función de la especie; por ejemplo, dentro del género *Lactobacillus*, hallamos el *L. plantarum* y el *L. paracasei* que se han asociado con delgadez mientras que, por el contrario, el *L. reuteri* se asocia a la presencia de obesidad³¹.

Para explicar los mecanismos por los que una microbiota específica pueda facilitar el desarrollo de obesidad se ha propuesto que la abundancia de determinados filos sea causa de una mayor capacidad para cosechar energía de los alimentos. Por ejemplo, el incremento de *Firmicutes* observado en humanos y otros animales obesos se podría asociar con un aumento en la capacidad para procesar algunos polisacáridos indigeribles, produciéndose monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta (SCFA) que serán absorbidos por el huésped, quien obtendrá finalmente energía de sustancias que, de otro modo, se eliminarían por la heces sin ser absorbidas (Figura 1). Por lo tanto, existe una microbiota específica capaz de obtener más energía de la misma ingesta calórica diaria³². Estos hallazgos están de acuerdo con la observación de que los ratones libres de gérmenes en el intestino (*ratones axénicos*) presentan muchos rasgos fisiológicos anómalos y, al ser alimentados con una dieta rica en grasas, ganaron menos peso que sus homólogos convencionales³³.

Otra explicación del binomio obesidad-microbiota es la potencia que puede tener esta en modular el apetito. La microbiota intestinal tiene la capacidad de afectar el apetito del huésped a

Figura 1. Fermentación de sustancias indigeribles.



Determinados polisacáridos serían indigeribles sin la actuación de la microbiota que los convierte en monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta (SCFA). La digestión del almidón, por ejemplo, produce H₂ cuyo incremento inhibiría la digestión de sustancias; en este momento intervienen otros grupos de bacterias que convierten el H₂ en metano.

Fuente: Elaboración propia.

través de las vías de saciedad generadas en el intestino. Existe una evidencia reciente de que esta microbiota modula la preferencia alimentaria por medio del nervio vago y las regiones del cerebro, incluido el hipotálamo, el sistema mesolímbico y la corteza prefrontal. También puede influir en el nivel de neurotransmisores, como la dopamina, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) (Figura 2)³⁴.

Posibilidades de cambiar la microbiota con el objetivo de reducir el peso corporal

Hasta el momento se han realizado muchos ensayos con prebióticos y probióticos con el objetivos de bajar de peso y los resultados obtenidos son escasamente satisfactorios. Otros nuevos están en marcha en la actualidad, a la espera de que alguna intervención depare buenas noticias.

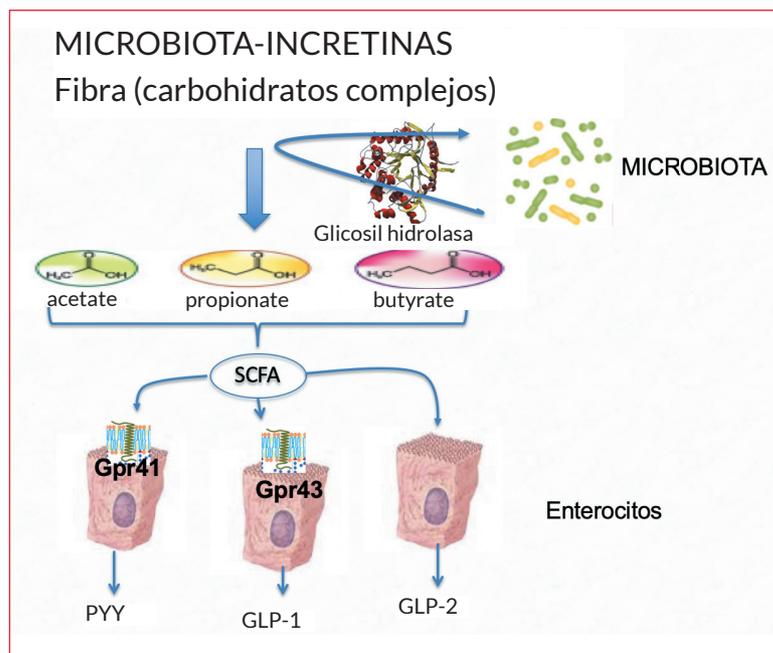
Lo que sí sabemos es que determinadas estrategias para lograr bajar de peso modifican la microbiota y se especula que estos

cambios microbióticos puedan ser responsables, al menos en parte, de la reducción del peso.

Los cambios dietéticos, en particular, han mostrado tener importantes efectos en la microbiota en muy corto espacio de tiempo. En un estudio en humanos en el que se pasó de una dieta rica en grasas y baja en fibras a una dieta opuesta (baja en grasas y rica en fibra) se constataron notables cambios en el viroma intestinal en tan solo 24 h¹⁷. Existen también numerosas evidencias en humanos que apuntan a que un incremento en la cantidad de grasas de la dieta disminuye la cantidad del género *Lactobacillus* y produce un incremento en las bacterias gramnegativas.

Uno de los patrones dietéticos que más cambia la microbiota intestinal es el patrón de dieta mediterránea. Se ha demostrado que este tipo de dieta produce cambios positivos en nuestra microbiota³⁵ y que tales variaciones tienen más relación con la calidad de los alimentos que con su cantidad³⁶; puede que las alteraciones provocadas por la dieta mediterránea se expliquen, en gran medida, por la riqueza en polifenoles de esta^{37,38}.

Figura 2. Relación de la microbiota intestinal con la producción de incretinas.



SCFA: ácidos grasos de cadena corta; GPR41 y GPR43: son un par de subtipos de receptores acoplados a proteína G de mamíferos; PYY: péptido anorexígeno liberado por las células L intestinales para reducir la ganancia de energía y el peso corporal. GLP-1: hormona-péptido tipo 1 similar al glucagón; GLP-2: hormona-péptido tipo 2 similar al glucagón.

Fuente: Elaboración propia.

Por otro lado, las dietas cetogénicas muy bajas en hidratos de carbono son ampliamente utilizadas en todo el mundo para bajar peso a corto plazo. Estas dietas producen también cambios fundamentales en las poblaciones bacterianas de nuestro intestino³⁹.

Asimismo, la cirugía bariátrica produce alteraciones drásticas en nuestra microbiota, siendo diferentes en función del tipo de técnica utilizada. El *bypass* gástrico modifica la microbiota más

intensamente que si se practica, por ejemplo, la gastrectomía tubular⁴⁰; además, están empezando a aparecer datos que ligan la microbiota basal del paciente con el éxito de la cirugía⁴¹.

En resumen, se han generado ríos de tinta en el abordaje de la relación microbiota-obesidad, pero hasta el momento existen pocos recursos que puedan ser aplicados de forma efectiva en el tratamiento de la obesidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ. Prokaryotes: the unseen majority. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Jun 9;95(12):6578-83.
- Haynes M, Rohwer F. The Human Virome. *Metagenomics of the Human Body*. 2010 Oct 11:63-77.
- O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep*. 2006 Jul;7(7):688-93.
- Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, Gordon JI, Relman DA, Fraser-Liggett CM, Nelson KE. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006 Jun 2;312(5778):1355-9.
- Chow J, Lee SM, Shen Y, Khosravi A, Mazmanian SK. Host-bacterial symbiosis in health and disease. *Adv Immunol*. 2010;107:243-74.
- Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*. 2009 Dec 18;326(5960):1694-7.
- Robinson CJ, Bohannan BJ, Young VB. From structure to function: the ecology of host-associated microbial communities. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2010 Sep;74(3):453-76.
- NIH HMP Working Group, Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, Schloss JA, Bonazzi V, *et al*. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res*. 2009 Dec;19(12):2317-23.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature*. 2007 Oct 18;449(7164):804-10.
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, *et al*. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010 Mar 4;464(7285):59-65.
- Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, *et al*. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009 Jan 22;457(7228):480-4.
- Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012 Jun 13;486(7402):207-14.
- Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. *Nature*. 2012 Jun 13;486(7402):215-21
- Turnbaugh PJ, Quince C, Faith JJ, McHardy AC, Yatsunenko T, Niazzi F, Affourtit J, Egholm M, Henrissat B, Knight R, Gordon JI. Organismal, genetic, and transcriptional variation in the deeply sequenced gut microbiomes of identical twins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Apr 20;107(16):7503-8.
- Benson AK, Kelly SA, Legge R, Ma F, Low SJ, Kim J, *et al*. Individuality in gut microbiota composition is a complex polygenic trait shaped by multiple environmental and host genetic factors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010 Nov 2;107(44):18933-8.
- Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, Angenent LT, Ley RE. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011 Mar 15;108 Suppl 1(Suppl 1):4578-85.
- Minot S, Sinha R, Chen J, Li H, Keilbaugh SA, Wu GD, Lewis JD, Bushman FD. The human gut virome: inter-individual variation and dynamic response to diet. *Genome Res*. 2011 Oct;21(10):1616-25.
- Domínguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jun 29;107(26):11971-5.
- Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol*. 2007 Jul;5(7):e177.
- Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, Karlebach S, Gorle R, Russell J, Tacket CO, Brotman RM, Davis CC, Ault K, Peralta L, Forney LJ. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011 Mar 15;108 Suppl 1(Suppl 1):4680-7.
- Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol*. 2008 Nov 18;6(11):e280.
- Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J*. 2007 May;1(1):56-66.
- Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis*. 2001 Sep;1(2):101-14.

24. Clemente JC, Pehrsson EC, Blaser MJ, Sandhu K, Gao Z, Wang B, Magris M, Hidalgo G, Contreras M, Noya-Alarcón O, Lander O, McDonald J, Cox M, Walter J, Oh PL, Ruíz JF, Rodríguez S, Shen N, Song SJ, Metcalf J, Knight R, Dantas G, Domínguez-Bello MG. The microbiome of uncontacted Amerindians. *Sci Adv*. 2015 Apr 3;1(3):e1500183.
25. Jacquemont S, Reymond A, Zufferey F, Harewood L, Walters RG, Kutalik Z, et al. Mirror extreme BMI phenotypes associated with gene dosage at the chromosome 16p11.2 locus. *Nature* 2011;478:97-102.
26. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005 Aug 2;102(31):11070-5.
27. Adlerberth I, Wold AE. Establishment of the gut microbiota in Western infants. *Acta Paediatr*. 2009 Feb;98(2):229-38.
28. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444:1027-1031.
29. Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe*. 2008 Apr 17;3(4):213-23.
30. Gutiérrez-Repiso C, Molina-Vega M, Bernal-López MR, Garrido-Sánchez L, García-Almeida JM, Sajoux I, Moreno-Indias I, Tinahones FJ. Different Weight Loss Intervention Approaches Reveal a Lack of a Common Pattern of Gut Microbiota Changes. *J Pers Med*. 2021 Feb 8;11(2):109.
31. Million M, Maraninchi M, Henry M, Armougom F, Richet H, Carrieri P, et al. Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii*. *Int J Obes (Lond)*. 2012 Jun;36(6):817-25.
32. Turnbaugh P, Ridaura V, Faith J, Rey F, Knight R, Gordon J. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med* 2009;1:6-14.
33. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:15718-23.
34. Yu KB, Hsiao EY. Roles for the gut microbiota in regulating neuronal feeding circuits. *J Clin Invest*. 2021 May 17;131(10):e143772.
35. Muralidharan J, Moreno-Indias I, Bulló M, López JV, Corella D, Castañer O, et al. Effect on gut microbiota of a 1-y lifestyle intervention with Mediterranean diet compared with energy-reduced Mediterranean diet and physical activity promotion: PREDIMED-Plus Study. *Am J Clin Nutr*. 2021 Sep 1;114(3):1148-1158.
36. Cani PD, Van Hul M. Mediterranean diet, gut microbiota, and health: when age and calories do not add up! *Gut*. 2020 Jul;69(7):1167-1168.
37. 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 Aug;24(8):1415-22.
38. Queipo-Ortuño MI, Boto-Ordóñez M, Murri M, Gómez-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 Jun;95(6):1323-34.
39. Gutiérrez-Repiso C, Hernández-García C, García-Almeida JM, Bellido D, Martín-Núñez GM, Sánchez-Alcoholado L, et al. Effect of Synbiotic Supplementation in a Very-Low-Calorie Ketogenic Diet on Weight Loss Achievement and Gut Microbiota: A Randomized Controlled Pilot Study. *Mol Nutr Food Res*. 2019 Oct;63(19):e1900167.
40. Sánchez-Alcoholado L, Gutiérrez-Repiso C, Gómez-Pérez AM, García-Fuentes E, Tinahones FJ, Moreno-Indias I. Gut microbiota adaptation after weight loss by Roux-en-Y gastric bypass or sleeve gastrectomy bariatric surgeries. *Surg Obes Relat Dis*. 2019 Nov;15(11):1888-1895.
41. Gutiérrez-Repiso C, Garrido-Sánchez L, Alcaide-Torres J, Cornejo-Pareja I, Ocaña-Wilhelmi L, García-Fuentes E, Moreno-Indias I, Tinahones FJ. Predictive Role of Gut Microbiota in Weight Loss Achievement after Bariatric Surgery. *J Am Coll Surg*. 2022 May 1;234(5):861-871.