



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Grado en Nutrición Humana y Dietética

El papel de la microbiota intestinal en
la obesidad y nuevas líneas de
tratamiento.

Presentado por:

Rodrigo Barragán Figuera

Tutelado por:

Emiliano José Quinto Fernández

Índice

Abreviaturas	3
Glosario	3
Resumen	4
Introducción	5
Definición:	5
Epidemiología de la obesidad:	5
Patogenia	6
Microbiota en la obesidad	6
Justificación del Tema	7
Objetivos	9
Objetivo general	9
Objetivos específicos	9
Metodología	10
Introducción, patogenia y epidemiología.	10
Abordaje patológico y terapeutico	11
Resultados	14
Composición de la microbiota intestinal.	14
Composición de la microbiota intestinal humana en la obesidad y otras patologías y consecuencias asociadas.	18
Estrategias terapéuticas emergentes.	23
Trasplante fecal	23
Tratamiento nutricional	24
Tratamiento probiótico	26
Discusión	28
Limitaciones	29
Conclusiones y futuras líneas de investigación	31
Anexos	32
Anexo 1: Resumen de los cambios producidos en la microbiota en sujetos obesos respecto a sujetos no obesos [19].	32
Bibliografía	32

Abreviaturas

- SCFAs: “Short Chain Fatty Acids” (ácidos grasos de cadena corta).
- CHREBP: “Carbohydrate Response Element Binding Protein” (Proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos).
- SREBP: “Sterol Response Element Binding Protein” (Proteína de unión al elemento regulador del esteroles).
- GPR (41/43): “G-protein–coupled receptor (41/43)” (receptor acoplado a proteína G).
- LPS: Lipopolisacáridos.
- FIAF: “Fasting-Induced Adipose Factor” (Factor adiposo inducido por ayuno).
- PYY: “Péptido YY”.
- TNF- α : “Tumor Necrosis Factor α ” (Factor de necrosis tumoral alfa).
- NF- κ B: “Nuclear factor κ B” (factor nuclear κ B).
- TLR (2/4): “Toll-like receptor” (receptores tipo toll).
- FFAR(3): “Free Fatty Acid Receptor” (receptor de ácidos grasos libres).
- FMT: “Fecal Microbiota Transplantation” Trasplante de microbiota fecal o trasplante fecal.
- FOS: fructooligosacáridos
- GOS: galactooligosacáridos
- IMC: Índice de Masa Corporal

Glosario

- Obesidad: Estado patológico de acumulación de grasa excesiva que se asocia a un aumento en el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, a un incremento de la mortalidad y a una disminución en la calidad de vida de la población.
- Microbiota intestinal o flora intestinal: Se denomina así al conjunto de bacterias que habitan en el intestino, estas bacterias no son patógenas ni perjudiciales para la salud y desarrollan funciones necesarias para el correcto funcionamiento del tracto gastrointestinal, por lo que son beneficiosas y si la composición de especies se altera puede provocar problemas de salud.

Resumen

En la actualidad, la obesidad es uno de los problemas de salud pública más prevalentes del mundo, y ha presentado un aumento muy notable en los últimos años. Recientemente, se ha debatido y estudiado sobre la relevancia de la microbiota intestinal en el desarrollo de la obesidad y su posible papel en el tratamiento de esta. En los últimos 10 años, ha aumentado notablemente la cantidad de estudios en esta materia con el fin de hallar una correlación entre la aparición y desarrollo de la obesidad y las modificaciones en la composición de la microbiota, y, a su vez, encontrar alternativas de tratamiento eficaces basadas en restaurar la composición original y sana del microbioma intestinal. El estudio de esta correlación resulta complejo dada la naturaleza multifactorial de la obesidad y la falta de estandarización de los procesos necesarios para demostrarla fehacientemente. Tratando de demostrar esta correlación, se abre la puerta a conocer la eficacia y eficiencia de los tratamientos basados en modificar la microbiota intestinal con el fin de mejorar el pronóstico de la obesidad.

Palabras clave: Obesidad, Microbiota, microbiota intestinal, probióticos.

Abstract

Nowadays, obesity is one of the most prevalent public health issues worldwide, and it has shown a remarkable increase in the last few years. Recently, the relevance of gut microbiota in obesity development and its possible role in obesity's treatment has been debated and studied. In the last 10 years, the number of studies in this subject has increased significantly with the aim of finding a correlation between the appearance and development of obesity and changes in the composition of the microbiota, and, in turn, to find effective treatment alternatives based on restoring the original and healthy composition of the intestinal microbiome. The study of this correlation is complex given the multifactorial nature of obesity and the lack of standardization of the processes necessary to demonstrate it reliably. By trying to demonstrate this correlation, the door is opened to know the efficacy and efficiency of treatments based on modifying the intestinal microbiota in order to improve the prognosis of obesity.

Keywords: Obesity, microbiota, gut microbiota, probiotics.

Introducción

Definición:

La obesidad es “una enfermedad compleja y multifactorial en la que la acumulación excesiva de grasa corporal lleva a la aparición de efectos negativos sobre la salud” [22].

La microbiota intestinal está formada por más de 100 trillones de microorganismos simbiotes que habitan en el intestino. Ésta se encarga de digerir aquellos nutrientes que el organismo humano no es capaz de absorber y de alimentarse de moco segregado en el tracto gastrointestinal y células muertas que son descompuestas en nutrientes para mantener los altos niveles de población bacteriana del intestino [5].

Epidemiología de la obesidad:

El aumento de la obesidad en los últimos 50 años ha sido muy significativo en todas las regiones del mundo excepto en algunas regiones de Indo-Asia (Sri Lanka, Indonesia, Singapur) y en África Subsahariana.

Entre 1975 y 2016, la prevalencia mundial de la obesidad se ha casi triplicado [23] (anexo 1: aumento del IMC promedio en España) y aproximadamente un tercio de la población mundial es considerado obeso o con sobrepeso. La tasa de obesidad se ha incrementado tanto en hombres como mujeres, pero proporcionalmente este aumento es mayor en ancianos y mujeres.

La tendencia se ha mantenido, pero la prevalencia varía en función del país, región y etnia. También varía en función del estatus socioeconómico, siendo menor el aumento de prevalencia en países de alto nivel económico y en algunos de nivel económico medio. Inicialmente se creía que la obesidad era un problema de países de altos ingresos, pero en los últimos 20 años la tasa de niños obesos en países como Suecia, Dinamarca, EEUU, Noruega, Francia, Australia y Japón ha disminuido o se ha mantenido [22].

En los países de bajo y medio nivel económico, estas tasas están aumentando especialmente en las áreas urbanas, como China (2,15% → 13,99% en 22 años), África (1,46% → 14,99% desde el año 2000) [22].

Patogenia

El principal mecanismo que lleva a padecer obesidad es el exceso de energía que se acumula en el cuerpo y que, de forma prolongada y mantenida en el tiempo, supera significativamente a la energía utilizada por éste. Este exceso de energía es acumulado en los adipocitos y de este modo acaba produciéndose un cuadro de obesidad. Así, el aumento patológico de los adipocitos altera la absorción de nutrientes, la sensibilidad de los receptores a hormonas reguladoras del apetito y a la composición de la microbiota intestinal.

A pesar de ser el superávit energético el principal mecanismo de desarrollo de la obesidad, en los últimos años se ha podido demostrar que también intervienen en gran parte otros factores como:

- Calidad de los nutrientes y fuentes de obtención.
- Factores genéticos y epigenéticos.
- Factores ambientales y microambientales.
- Factores socioeconómicos.
- Alteraciones en la composición de la microbiota intestinal.
- Alteraciones en el metabolismo de nutrientes.

Microbiota en la obesidad

Dentro de los estudios recientes realizados con el fin de saber más sobre su diagnóstico y tratamiento se ha estudiado su relación con la microbiota intestinal, una relación que cada vez es más evidente en la literatura científica. Los artículos publicados con mayor relevancia sobre el tema muestran que un desequilibrio en la microbiota intestinal puede contribuir a agravar las consecuencias sobre la salud que puede provocar la obesidad así como contribuir a la aparición de otros trastornos metabólicos. A este respecto, podría

desarrollarse la idea del uso de probióticos como estrategia de mejora de la composición de la microbiota intestinal con el fin de prevenir la obesidad.

En el siguiente trabajo, se pretende realizar una revisión de la evidencia actual más relevante sobre la relación entre la microbiota y la obesidad, con el fin de comprender mejor los mecanismos por los que existe esta relación y cómo los prebióticos pueden ser utilizados para prevenir y tratar la obesidad. Para ello, se analizarán los estudios con mayor relevancia de los últimos años sobre este tema. dichos estudios han contribuido significativamente a la comprensión de esta relación y han proporcionado información diversa y valiosa acerca de cómo influyen los microorganismos intestinales en el metabolismo y la inflamación que se produce en el contexto de la obesidad y otras enfermedades relacionadas como la diabetes.

Justificación del Tema

La obesidad es un problema de salud pública a nivel global debido a su creciente prevalencia y a las patologías asociadas que causa. La comprensión de los factores subyacentes a la obesidad es determinante a la hora de realizar un correcto abordaje terapéutico.

En los últimos años, la evidencia al respecto de la microbiota intestinal y su relación con la obesidad ha aumentado considerablemente, la literatura científica al respecto ha sugerido que la microbiota intestinal tiene un papel clave en el desarrollo y mantenimiento del balance energético del organismo. Por ello, la investigación de la microbiota como posible clave del abordaje terapéutico parece ser un enfoque prometedor de cara a mejorar la situación epidemiológica de la obesidad.

Siguiendo el perfil de competencias del titulado universitario en Nutrición Humana y dietética, Dietista-Nutricionista es el *“profesional de la salud, con titulación universitaria, reconocido como un experto en alimentación, nutrición y dietética, con capacidad para intervenir en la alimentación de una persona o grupo, desde los siguientes ámbitos de actuación: la nutrición en la salud y en la enfermedad, el consejo dietético, la investigación y la docencia, la salud pública*

desde los organismos gubernamentales, las empresas del sector de la alimentación, la restauración colectiva y social” [24].

Aunque es cierto que la función del dietista nutricionista en cuestiones de tratamiento de obesidad y desbalances de microbiota intestinal es de prevención terciaria mediante una pauta dietética que evite alteraciones y mejore el estado de la obesidad prevalente, para el dietista-nutricionista es crucial poder reconocer las causas de posibles apariciones de enfermedades asociadas a la obesidad que a su vez provocan el empeoramiento de esta.

Por otra parte, el dietista-nutricionista puede tener un papel clave desde una perspectiva de prevención primaria de la enfermedad mediante la aplicación de una correcta pauta dietética antes de que aparezcan desequilibrios en la composición de la microbiota intestinal. También, saber reconocer una situación de desequilibrio en la microbiota causado por obesidad o viceversa, le da al dietista-nutricionista la capacidad de derivar pacientes al profesional de la salud pertinente, un médico especialista por ejemplo, para llevar a cabo un tratamiento conjunto en el que la pauta dietética lleve asociada una medicación si fuera necesario.

Por último, la investigación de las alteraciones de la microbiota intestinal como causante del desarrollo y mantenimiento de la obesidad y otros problemas de salud asociados, abre la puerta al uso de probióticos como alternativa de tratamiento para la obesidad y ayuda a mejorar la comprensión de la enfermedad y los múltiples factores que pueden manipularse para mejorar los resultados de estos tratamientos.

Objetivos

Objetivo general

- Establecer la relación entre la obesidad y la aparición de alteraciones en la microbiota intestinal y describir las principales alternativas de tratamiento disponibles.

Objetivos específicos

- Analizar las proporciones y cantidades de especies microbianas presentes en casos de adultos sanos.
- Analizar las proporciones y cantidades de especies microbianas presentes en casos de adultos obesos.
- Comparar las proporciones y cantidades de especies microbianas presentes en casos de adultos sanos con las presentes en casos de adultos obesos.
- Comprender los efectos de las alteraciones del microbioma sobre el desarrollo de la obesidad.
- Conocer los distintos tratamientos para la obesidad basados en la modificación de la microbiota intestinal.

Metodología

El presente trabajo tiene como objetivo realizar una revisión sistemática de la bibliografía disponible más relevante acerca de la relación entre la microbiota intestinal y la obesidad. Para ello, se ha llevado a cabo una búsqueda y análisis crítico de varios estudios científicos.

Para la realización de este estudio, se ha utilizado como principal base de datos el motor de búsqueda PubMed, con una base de datos mayormente gratuita con más de 33 millones de artículos disponibles sobre biomedicina y ciencias de la salud.

Web oficial en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>

Introducción, patogenia y epidemiología.

Para realizar la introducción del tema y dar contexto a la situación actual de la obesidad en el mundo se utilizaron los datos sobre obesidad de la OMS [23] y artículos sobre obesidad publicados en los últimos 5 años para que la información sobre epidemiología y patogenia fuera lo más actualizada posible.

Por ello, se realizó una búsqueda en PubMed a partir de los siguientes términos:

“Obesity” AND (“epidemiology” OR “pathogeny”)

A partir de estos términos de búsqueda, se elaboraron además:

- Criterios de inclusión:
 - Artículos publicados en los últimos 5 años.
 - Artículos disponibles en inglés o español
 - Artículos que estudien directamente la epidemiología y patogenia de la obesidad
 - Artículos que fueran revisiones, revisiones sistemáticas o metanálisis.
 - Artículos que incluyan información sobre la situación epidemiológica de la obesidad.

- Criterios de exclusión:
 - Artículos publicados hace más de 5 años.
 - Artículos no científicos o no publicados en revistas o bases de datos científicas.
 - Artículos que traten principalmente sobre enfermedades distintas a la obesidad.
 - Artículos que utilicen principalmente modelos animales y no aporten información en humanos.
 - Artículos en los que no se aborde la situación epidemiológica de la obesidad.
 - Artículos que no sean revisiones, revisiones sistemáticas ni metanálisis.
 - Artículos en los que la población diana no sean adultos.

Se encontraron numerosos artículos que cumplían con los criterios de selección, pero después de una lectura crítica se acabó utilizando un solo artículo que cumplía con todos los requisitos dado que la información era muy similar en todos ellos y la aportada en el artículo seleccionado coincidía con los datos de la OMS siendo éste artículo unos años más reciente.

Además de los artículos encontrados en la búsqueda de Pubmed, la investigación ha sido complementada con algunos de los estudios referenciados en ellos, que no necesariamente cumplen los criterios de inclusión y exclusión, pero han aportado información de calidad a esta revisión.

Abordaje patológico y terapeutico

Para realizar la búsqueda y selección de artículos en PubMed, se utilizaron como palabras clave en el buscador:

(“Obesity”) AND (“microbiota”)

Los artículos seleccionados fueron aquellos que cumplían los siguientes criterios de inclusión:

- Artículos publicados en los últimos 10 años.
- Artículos disponibles en inglés o español
- Artículos que estudien directamente la relación entre microbiota y obesidad.
- Artículos que sean revisiones narrativas, revisiones sistemáticas o metanálisis.
- Artículos que incluyan información sobre la composición y/o alteraciones de la composición de la microbiota intestinal.
- Artículos que aborden mecanismos fisiológicos que relacionen la composición de la microbiota intestinal con la obesidad.

Y para descartar artículos que pudieran sesgar la información o no aportar conocimiento de calidad a la investigación se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de exclusión:

- Artículos publicados hace más de 10 años.
- Artículos no científicos o no publicados en revistas o bases de datos científicas.
- Artículos que traten principalmente sobre enfermedades distintas a la obesidad.
- Artículos que utilicen únicamente modelos animales y no aporten información en humanos.
- Artículos en los que no se tenga en cuenta la composición de la microbiota intestinal.
- Artículos que no sean revisiones narrativas, revisiones sistemáticas ni metanálisis.

Una vez se tuvieron en cuenta estos criterios de inclusión y exclusión, se realizó una criba más exhaustiva mediante la lectura del título y el abstract para comprobar que la información era la que se buscaba, se seleccionaron un total de 20 artículos que cumplían todos estos requisitos.

Para una mejor comprensión de los términos de búsqueda y de la información que se deseaba obtener, se planteó una pregunta clave siguiendo el formato **PICO**:

- **Población:** Personas que padecen obesidad.
- **Intervención:** Alteraciones en la microbiota intestinal.
- **Comparación:** Microbiota de pacientes en normopeso frente a la de pacientes obesos.
- **Outcome o resultado:** Alteración patológica de la composición de la microbiota intestinal causada por la obesidad y otros problemas digestivos asociados.

La información recopilada de estos artículos será analizada de forma crítica a continuación, indicando los principales hallazgos y conclusiones sobre la relación entre la microbiota y la obesidad. También, se organizará en diferentes apartados temáticos para facilitar su comprensión y análisis.

Resultados

Para exponer los resultados de esta revisión, se ha llevado a cabo una recopilación de información sobre la composición de la microbiota intestinal en pacientes sin alteraciones en ésta, para posteriormente hallar los cambios que se producen en sujetos obesos con alteraciones en la microbiota. La microbiota intestinal es relevante en la aparición y regulación de la obesidad dado que ésta a su vez regula la absorción de energía, el apetito, el almacenamiento de grasa, la inflamación crónica y los ritmos circadianos [5]. Además, también se discutirá brevemente la relevancia que puede tener en el tratamiento de la obesidad el uso de probióticos.

Composición de la microbiota intestinal.

El ecosistema de la microbiota es dinámico y complejo, representando aproximadamente 1 kg del peso corporal de un humano promedio. A día de hoy sabemos que los microorganismos que habitan en nuestro aparato digestivo funcionan como un órgano más, cumpliendo sus funciones metabólicas, inmunitarias y endocrinas que influyen en la salud [4].

Durante mucho tiempo el conocimiento disponible sobre la microbiota ha estado limitado por cuestiones técnicas, hasta que en los años 80, Pace *et al.* introdujeron un método de identificación de bacterias que se ha desarrollado hasta hoy y permite evaluar la composición de la microbiota intestinal [4].

La microbiota humana alberga una gran cantidad de especies, sólo el estómago ya contiene más de 1000 células microbióticas por gramo de tejido [2]. Estas especies detectadas en el organismo humano se pueden dividir principalmente en 3 dominios: archaea, eukarya y bacteria. Siendo el más predominante de ellos el dominio bacteriano. Dentro de éste, el 90% de la flora fecal se divide en dos filos principalmente, *Firmicutes* y *Bacteroidetes*.

La principal Archaea metanogénica presente es *Methanobrevibacter smithii* [1]. No obstante, la densidad y tipos de bacterias presentes en el tracto gastrointestinal están influenciadas por las variaciones del entorno intestinal, como el pH y la disponibilidad de oxígeno. Por tanto, la concentración bacteriana es más alta en la porción inferior del tracto, predominando aquí las bacterias

anaeróbicas, y en la porción proximal del tracto las bacterias aeróbicas. Sin embargo, hay bacterias que se mantienen presentes a lo largo de todo el tracto y la variación de especies es de una abundancia relativa [4].

Más específicamente, la distribución por subclases de la microbiota está dividida en:

- *Bacteroidetes* (23%) que comprende el género *Bacteroides*
- *Firmicutes* (64%) entre los que se encuentran las clases *Bacilli*, *Clostridia* y *Mollicutes* (la mayoría de microorganismos del filo *Firmicutes* están estrechamente relacionados con los géneros *Streptococcus* y *Clostridium*)
- Proteobacteria (8%), bacterias Gram negativas como *Escherichia coli* y *Helicobacter pylori*.
- Fusobacteria, Verrucomicrobia y Actinobacteria (3%) que incluyen especies como *Bifidobacterium*.

Se conocen más de 20 géneros de bacterias, siendo los Bacteroidales los más estudiados, y a su vez, entre estos, los bacteroides. Los Firmicutes son el filo más abundante, son bacterias Gram positivas divididas en 3 clases: Clostridia, Bacilli y Mollicutes [1].

Dominio	Filo	Clase	Orden	Familia	Género
<i>Bacteria</i>	<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroidia</i>	<i>Bacteroidales</i>	<i>Bacteroidaceae</i>	<i>Bacteroides</i>
				<i>Prevotellaceae</i>	<i>Prevotella</i>
					<i>Xilanibacter</i>
				<i>Rikenellaceae</i>	<i>Rikenella</i>
	<i>Firmicutes</i>	<i>Clostridia</i>	<i>Clostridiales</i>	<i>Clostridiaceae</i>	<i>Clostridium</i>
				<i>Ruminococcae</i>	<i>Faecalibacterium</i>
					<i>Ruminococcus</i>
				<i>Peptostreptococcae</i>	<i>Peptostreptococcus</i>
					<i>Fusibacter</i>
				<i>Eubacteriaceae</i>	<i>Eubacterium</i>
				<i>Veillonellaceae</i>	<i>Veillonella</i>
				<i>Lachnospiraceae</i>	<i>Roseburia</i>

	<i>Bacilli</i>	<i>Bacillales</i>	<i>Bacillaceae</i>	<i>Bacillus</i>
			<i>Lysteriaceae</i>	<i>Lysteria</i>
			<i>Staphylococcaceae</i>	<i>Staphylococcus</i>
			<i>Pasteuriceae</i>	<i>Pasteuria</i>
		<i>Lactobacillales</i>	<i>Lactobacillaceae</i>	<i>Lactobacillus</i>
			<i>Enterococcaceae</i>	<i>Enterococcus</i>
			<i>Streptococcaceae</i>	<i>Streptococcus</i>
<i>Actinobacteria</i>	<i>Actinobacteria</i>	<i>Bifidobacteriales</i>	<i>Bifidobacteriaceae</i>	<i>Bifidobacterium</i>
				<i>Gardnerella</i>
		<i>Actinomycetales</i>	<i>Actinomycetaceae</i>	<i>Actinomyces</i>
<i>Proteobacteria</i>	<i>Deltaproteobacteria</i>	<i>Desulfobacteriales</i>	<i>Desulfobulbaceae</i>	<i>Desulfovibrio</i>
	<i>Gammaproteobacteria</i>	<i>Enterobacteriales</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Escherichia</i>
				<i>Enterobacter</i>
				<i>Klebsiella</i>
				<i>Proteus</i>
	<i>Epsilonproteobacteria</i>	<i>Campylobacteriales</i>	<i>Campylobacteraceae</i>	<i>Campylobacter</i>
			<i>Helicobacteraceae</i>	<i>Helicobacter</i>
<i>Fusobacteria</i>	<i>Fusobacteria</i>	<i>Fusobacteriales</i>	<i>Fusobacteriaceae</i>	<i>Fusobacterium</i>
<i>Verrucomicrobia</i>	<i>Verrucomicrobiae</i>	<i>Verrucomicrobiales</i>	<i>Verrucomicrobiaceae</i>	<i>Verrucomicrobium</i>
<i>Synergistetes</i>	<i>Synergistia</i>	<i>Synergistales</i>	<i>Synergistaceae</i>	<i>Synergistes</i>
<i>Spirochaetes</i>	<i>Spirochaetes</i>	<i>Spirochaetales</i>	<i>Spirochaetaceae</i>	<i>Spirochaeta</i>
				<i>Treponema</i>
<i>Cyanobacteria</i>	<i>Cyanobacteria</i>			
<i>Archaea</i>	<i>Euryarchaeota</i>	<i>Methanobacteria</i>	<i>Methanobacteriales</i>	<i>Methanobacteriaceae</i>
				<i>Methanobrevibacter</i>
				<i>Methanobacterium</i>
				<i>Methanosphaera</i>

Tabla 1: Principales bacterias y arqueas presentes en la microbiota intestinal humana.

Además, la microbiota intestinal tiene una relación de sinergia o simbiosis con el hospedador, alimentándose de nutrientes aportados mediante la dieta para obtener energía, para así proteger al hospedador de invasiones de patógenos en su aparato digestivo. Por esta razón, la composición de la microbiota está altamente influenciada por la dieta. La microbiota se caracteriza por su diversidad y estabilidad; y una reducción de estas cualidades puede causar procesos de enfermedad y envejecimiento del organismo. En la obesidad, encontramos por ejemplo cambios en el recuento de especies bacterianas como *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, and *Enterococcus spp.* así como en el ratio de especies como *Firmicutes*, *Bacteroidetes* y *Enterobacteriaceae*, que se encuentran aumentadas, mientras que *Clostridia* (incluyendo *Clostridium leptum*) y *Enterobacter spp.* se encuentran reducidas [11].

La influencia de diferentes tipos de patrones alimentarios fue estudiada y analizada por Geng *et al.* con el fin de identificar qué modificaciones de la microbiota intestinal pueden deberse a llevar dietas específicas sin que estos cambios sean patológicos. Los patrones alimentarios en cuestión fueron una restricción calórica sin restricción de grupos de alimentos específicos, una dieta vegetariana y una dieta alta en grasas. Este análisis mostró resultados que indican que la dieta tiene influencia sobre la composición de la microbiota (tabla 2) [11].

Tipo de dieta / patrón alimentario	Niveles aumentados (upregulated)	Niveles reducidos (downregulated)
Restricción calórica	-----	Ratio <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i>
Dieta vegetariana	<i>Bacteroides</i>	<i>Bacteroides spp.</i> <i>Bifidobacterium spp.</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Enterobacteriaceae spp.</i> <i>Firmicutes</i>
Dieta alta en grasas	Ratio <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> <i>Lactobacillus spp.</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Bacteroidales</i> <i>Bacteroides spp.</i> <i>Bifidobacterium spp.</i> <i>Enterococcus spp.</i>	<i>Clostridia</i> <i>Clostridium leptum</i> <i>Enterobacter spp.</i>

Tabla 2: Alteraciones de la microbiota intestinal inducidas por diferentes patrones alimentarios.

Composición de la microbiota intestinal humana en la obesidad y otras patologías y consecuencias asociadas.

En la obesidad se producen numerosos cambios en la composición de la microbiota intestinal (Anexo 2). En la revisión sistemática de Louise Croversy *et al.* [15] se analizaron 53 estudios en múltiples poblaciones, con muestras de diversos tamaños y grupos poblacionales. Los resultados de esta revisión relacionaron a los individuos con obesidad con recuentos más altos de Firmicutes y más bajos de Bacteroidetes. No obstante, en algunos de los estudios analizados se encontró la relación opuesta en poblaciones similares, siendo el único denominador común que todos los participantes estudiados fueran personas con obesidad. Otros resultados frecuentes a tener en cuenta fueron las alteraciones en los recuentos de los filos Fusobacteria y

Proteobacteria, hallándose ambos aumentados; mientras que el de Ignavibacteriae y Verrucobacteria se encontraba reducido [15].

Por otra parte, en esta revisión se encontró un estudio que mostraba recuentos altos de Archaeas [15], mientras que la revisión de Shabana et al. no halló ninguna alteración en los recuentos de Archaeas en pacientes obesos respecto a pacientes en normopeso y cuestiona su relevancia en el diagnóstico y tratamiento de la obesidad [18]. Además de esto, se encontraron niveles altos de *Mollicutes* y bajos de *Methanobacteria* y de las familias *Rikenellaceae*, *Ruminococcaceae* y *Veillonellaceae* en los individuos con obesidad [15].

A nivel de géneros, los individuos con obesidad presentaban recuentos aumentados de *Alistipes*, *Anaerococcus*, *Coprococcus*, *Parvimonas*, *Fusobacterium*, *Enterococcus*, *Pervotella*, *Megasphera*, *Meganomas*, *Acidaminococcus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Catenibacterium*, *Dorea*, *Bacteroides*, *Escherichia*, *Shigella*, *Lactobacillus/Leuconostoc/Predicoccus* y el ratio *Eubacterium rectale/Bacteroidetes*; y recuentos reducidos de *Desulfovibrio*, *Finegoldia* y *Lachnoanaerobaculum* [15].

Como consecuencia de los cambios en la composición de la microbiota y los recuentos de microorganismos, algunas hipótesis sugieren que se producen también un aumento de la permeabilidad intestinal y la respuesta inmune de las mucosas, afecciones que propician un peor cuadro de obesidad, y el desarrollo de otras enfermedades asociadas como Diabetes Mellitus [7].

La microbiota regula además otros procesos fisiológicos como la digestión de alimentos, la absorción de nutrientes, el metabolismo de estos y la síntesis de vitaminas y ácidos biliares; así como la modulación de la respuesta innata [8]. Los cambios de composición en la microbiota intestinal pueden generar de forma secundaria modificaciones en todos estos procesos mencionados (tabla 3).

Las primeras evidencias que asociaron la obesidad y la microbiota intestinal se llevaron a cabo mediante estudios de secuenciación de ADN a gran escala para permitir identificar el microbioma intestinal. Los primeros vínculos entre la microbiota y la obesidad fueron hipotetizados en los estudios de Ley *et al.* [28] y Turnbaugh *et al.* [29]

Órgano / tejido diana	Mecanismo afectado	Efecto sobre el individuo con obesidad
enterocitos colónicos	↑ Producción de SCFAs	↑ requerimientos energéticos
Hígado	↑ Expresión hepática de ChREBP/SREBP	↑ absorción de glucosa
Tejido adiposo e hígado	↑ Expresión de GPR41 and GPR43	↑ adipogénesis y lipogénesis hepática de novo
Colon	↑ circulación de ácidos biliares	↑ transporte reverso de colesterol
Intestino grueso	↑ translocación de LPS	↑ endotoxemia
Intestino grueso	↑ activación del sistema endocannabinoide	↑ permeabilidad intestinal
Colon	↑ inflamación crónica de bajo grado	↑ inflamación (TNF- α , NF- κ B, TLR4)
Tejido adiposo blanco y pardo	↑ Supresión de FIAF	↑ Lipólisis
Células L colónicas (cerebro)	↑ PYY y GLP-1	↓ respuesta de apetito ↑ respuesta de saciedad
Células L colónicas (tejido adiposo)	↑ Activación de GPR43 y GPR41	↑ apetito
Cerebro	↑ producción de metabolitos derivados de bacterias	Regulación de la respuesta apetito/saciedad.
Tejido adiposo y colon	↑ inhibición de la actividad histona deacetilasa	Modulación de la expresión de genes (FFAR 3, TLR4, and TLR2)

Tabla 3: Mecanismos sugeridos por los que la microbiota intestinal podría estar implicada en la aparición y progresión de la obesidad [8, 16] .

En el primero, se analizó el microbioma intestinal en ratones con deficiencia de leptina, los resultados de la secuenciación de genes de ARNr 16S indicaron que

los dos filos bacterianos más abundantes eran Firmicutes y Bacteroidetes, y mostró que los ratones homocigotos del gen anómalo de leptina (*ob/ob*) poseían una proporción diferente de bacterias en comparación con el grupo sin el gen (*+/+*) y que los heterocigotos (*ob/+*), observando en los homocigotos una reducción del 50% de la población de Bacteroidetes y un aumento proporcional de Firmicutes [1].

Por otra parte, en el estudio de Turnbaugh *et al.* se utilizó una nueva técnica de secuenciación metagenómica. No obstante, los resultados confirmaron el aumento del ratio entre Firmicutes y Bacteroidetes en ratones obesos comparados con los no obesos [1].

Este patrón no es unánime en todos los estudios, puesto que algunos han mostrado el efecto contrario. Los sujetos obesos y con sobrepeso de los estudios poseen recuentos reducidos de firmicutes y aumentados de Bacteroidetes. Aunque este debate no ha sido resuelto aún, es posible que las interacciones genéticas y los factores ambientales tengan gran influencia sobre la composición de la microbiota en sujetos obesos. Para entender mejor estas controversias, es importante tener en cuenta que la composición de la microbiota no es constante y puede presentar cambios en un mismo individuo [6].

El genoma del hospedador tiene un papel crucial a la hora de determinar la composición de la microbiota intestinal, pero muchos factores ambientales, como el estilo de vida, la higiene y el uso de medicación, pueden contribuir a que se produzcan cambios en la microbiota del individuo. Tomando en consideración estos resultados polémicos relacionados con los filos, es posible que los análisis a diferentes niveles taxonómicos de la composición del microbioma resulten más determinantes a la hora de establecer relaciones más específicas entre la microbiota y la obesidad [6].

La obesidad, como enfermedad multifactorial, presenta muchos mecanismos mediadores de ésta que pueden ser alterados o modificados con el fin de mejorar el tratamiento. En el metaanálisis de Da Silva *et al.* se halló evidencia de que aquellos organismos predispuestos a padecer obesidad poseen aparentemente un microbioma intestinal que promueve una extracción y almacenamiento de energía proveniente de la dieta más eficiente que la de

sujetos no obesos y que la dieta podría ser capaz de modular el ecosistema microbiano [21].

También en el metanálisis de Da Silva *et al.*, se observó que una expresión de genes aumentada en relación a la codificación de enzimas responsables de la degradación de polisacáridos indigestibles podía llevar a sujetos obesos a una mayor formación de productos de fermentación y menor cantidad de calorías presentes en heces que los sujetos no obesos. En este caso, la microbiota intestinal afectaría a ambas partes del balance energético actuando en la absorción y regulación de genes relacionados con la obesidad. En otro de los estudios de este metanálisis, se observó que la adquisición de microbiota llevaba a una rápida ganancia de peso asociada a una estimulación de la glucogénesis hepática y la síntesis de triglicéridos [21].

Toda esta información, puesta en conjunto, apunta a que la relación entre la microbiota y la obesidad no se debe a la proporción de los grandes grupos de bacterias existentes, sino a los pequeños cambios y modulaciones específicos que puedan darse en cada especie. A este respecto, existen trabajos que apoyan el hecho de que un bajo nivel de *Bifidobacterias* (Actinobacterias) y altos de *Staphylococcus aureus* (Firmicutes) están correlacionados con la presencia de obesidad. Como claro ejemplo, el estudio de Kalliomäki *et al* [26] mostró un mayor recuento de *Bifidobacterium spp.* en niños con normopeso frente a aquellos que comenzaban a presentar sobrepeso y una relación inversa en el caso de *Staphylococcus aureus*. La relevancia de este estudio se basa en respaldar la hipótesis de que los cambios en la composición de la microbiota intestinal aparentemente preceden al sobrepeso [10]. De acuerdo con estos resultados, Collado *et al.* observaron un recuento aumentado de *Bacteroides spp.* y *Staphylococcus aureus* en muestras de heces de mujeres con sobrepeso respecto a mujeres con normopeso; a su vez, se halló una correlación positiva entre los recuentos de estas dos bacterias y el IMC de las mujeres estudiadas y una correlación negativa entre el recuento de bifidobacterias y el IMC así como con el aumento de peso durante el embarazo [10, 27].

En concordancia, Collado et al.³¹ observaron mayor cantidad de *Bacteroides* spp. y *S. aureus* en muestras de heces de mujeres con sobrepeso, frente a mujeres con normopeso. También encontraron una correlación positiva entre el total de *Bacteroides* spp. y el IMC, tanto antes como durante el embarazo. Cabe destacar una mayor presencia de bifidobacterias no solo en mujeres con peso normal en relación con las que presentaban sobrepeso, sino también en las mujeres con menor aumento de peso durante el embarazo.

Estrategias terapéuticas emergentes.

A raíz de la relevancia que ha mostrado la composición y funciones de la microbiota intestinal en los últimos años, se ha abierto la puerta a investigar alternativas de tratamiento para diferentes cuadros de obesidad, basados en la manipulación de la microbiota, con el fin de que no contribuya a empeorar estos cuadros o a asemejarla lo máximo posible a una flora bacteriana de sujetos sanos.

Trasplante fecal

Entre las múltiples posibilidades que el campo de la microbiota ofrece, el trasplante de microbiota fecal (FMT), o trasplante fecal, parece una alternativa prometedora. Por ejemplo, en el estudio de 2012 realizado por Vrieze *et al.*, se realizó una inyección de microorganismos intestinales provenientes del intestino delgado trasplantados por vía gastroduodenal desde donantes sanos a sujetos obesos (humanos) que presentaban también otros trastornos metabólicos [13]. Se observó que 6 semanas después del trasplante alogénico, los sujetos receptores presentaron una mejora en la sensibilidad periférica a la insulina, una tendencia de mejora en la sensibilidad hepática a la insulina y un aumento en la diversidad y proporción microbiana (especialmente en bacterias productoras de butirato); resultados que apuntaban a una mejora del estado metabólico de los individuos estudiados [13]. A pesar de estos resultados, se necesita más evidencia al respecto para poder evaluar el potencial de la FMT como un enfoque terapéutico eficaz a la hora de tratar obesidad, otras patologías metabólicas y digestivas como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa [9].

Además, los procedimientos aún están por estandarizarse, así como las mediciones de posibles complicaciones o reacciones adversas de estos tratamientos, dado que todas estas herramientas son de gran importancia para asegurar la efectividad de este tipo de tratamientos [13, 19].

Tratamiento nutricional

La alimentación, como ya se ha expuesto anteriormente, ha mostrado tener una clara influencia en la composición de la microbiota intestinal. Para confirmar esto, varios investigadores secuenciaron la microbiota oral de los dientes de esqueletos de individuos que vivieron en diferentes eras. En este estudio se observó que los dos mayores cambios de composición del microbioma humano se dieron en dos momentos de la historia del ser humano: el cambio del Paleolítico (dieta carnívora y sociedad cazadora) al Neolítico (dieta más alta en carbohidratos por productos de agricultura); y el inicio de la industrialización (paso a una dieta alta en productos procesados y altos en azúcares). Incluso hoy en día, se han comparado los microbiomas de individuos de diferentes continentes y se observan diferencias claras en las proporciones de especies bacterianas [14, 17].

A este respecto, se ha observado que la dieta alta en fibra tiene consecuencias positivas sobre la composición de la microbiota intestinal, en la revisión de Bibbò *et al.* se resumieron los efectos de diferentes tipos de carbohidratos y fibra sobre la microbiota intestinal, fueron divididos en dos grandes grupos: carbohidratos complejos y oligosacáridos [17].

En este artículo, con carbohidratos complejos, los autores se refieren a polisacáridos no digeribles como celulosa, pectina e inulina. Además también se tuvieron en cuenta los efectos de los almidones resistentes de 4 tipos (tipo 1 provenientes de la pared celular vegetal, tipo 2 de estructura granular, tipo 3 resultantes de tratamientos térmicos y tipo 4 procedentes de entrecruzamiento químico).

No hay resultados concluyentes sobre los efectos del almidón resistente de tipo 1, pero sí se han observado relaciones claras entre el consumo de los demás

tipos de almidón resistente, así como de varios tipos de dietas en base al consumo de fibra, con ciertas alteraciones específicas en la microbiota intestinal (tabla 4).

Almidón resistente tipo 2	↑ <i>Ruminococcus spp</i> , <i>Eubacterium rectale</i> , <i>Bifidobacterium adolescentis</i>
Almidón resistente tipo 3	↑ <i>Eubacterium rectale</i> , <i>Roseburia spp</i> , <i>Ruminococcus bromii</i>
Almidón resistente tipo 4	↑ <i>Parabacteroides distasonis</i> ↓ <i>Eubacterium rectale</i> , <i>Ruminococcus bromii</i>
Dieta alta en fibra soluble	↑ <i>Bacteroides spp.</i> , <i>C. leptum group</i> , and <i>E. rectale</i>
“Carbohidratos complejos”	↑ <i>Bifidobacteria spp</i> , <i>Prevotella spp</i>
Dieta baja en fibra	↓ <i>Roseburia spp</i> , <i>Eubacterium rectale</i>

Tabla 4: Efectos de almidones resistentes y dietas altas/bajas en fibra y carbohidratos complejos sobre las especies presentes en la microbiota intestinal.

Respecto a los oligosacáridos, se tuvieron en cuenta en varios estudios los efectos de fructanos, inulina, fructooligosacáridos (FOS), galactooligosacáridos (GOS) y arabinosilo-oligosacáridos [14, 17]. Se observó su relevancia en la modificación de la microbiota. La inulina y los FOS promueven el crecimiento de *Bifidobacterium spp.* y *Lactobacillus spp.*, mientras que los fructanos disminuyen los niveles de *Bacteroides spp.* y *Clostridium spp.* [12, 17]. Además, los fructanos también promueven el crecimiento de bacterias benignas productoras de butirato, como por ejemplo *Faecalibacterium prausnitzii*. Los GOS pueden estimular el crecimiento de *Bifidobacteria spp.* y también aumentar la población de *Faecalibacterium prausnitzii*. Por último, los arabinosilo-oligosacáridos mostraron un comportamiento similar a todos los demás oligosacáridos, observándose además por parte de estos, un aumento global de la población bacteriana intestinal (tabla 5) [12, 17].

Fructooligosacáridos	↑ <i>Bifidobacterium spp</i> , <i>Lactobacillus spp</i>
Inulina	↑ <i>Bifidobacterium spp</i> , <i>Lactobacillus spp</i>
Fructanos	↓ <i>Bacteroides spp</i> , <i>Clostridium spp</i>
Galactooligosacáridos	↑ <i>Bifidobacterium spp</i> , <i>F. prausnitzii</i>
Arabinosilo-oligosacáridos	↑ <i>Bifidobacterium spp</i>

Tabla 5: Efectos de los oligosacáridos en la composición de la microbiota intestinal.

Tratamiento probiótico

Los probióticos han probado ser, tanto utilizados de forma aislada como combinados entre sí, una alternativa eficaz para el tratamiento de la obesidad mediante la modulación de la composición de la microbiota de forma primaria, y gracias a este efecto, generando mejoras secundarias en otros mecanismos como la saciedad y la sensibilidad a la insulina. Más concretamente, las especies con más evidencia a favor son provenientes de los géneros *Lactobacillus* (*Casei*, *Gasseri*, *Rhamnosus* y *Plantarum*) y *Bifidobacterium* (*Infantis*, *Longum* y *Breve*), cuya efectividad también está asociada a un muy bajo nivel de patogenicidad y de resistencia a antibióticos [1, 3]. En el estudio de Luoto *et al.* se observaron diferentes grados de beneficio, desde disminuciones de ganancia de peso hasta grandes reducciones de tejido adiposo en los sujetos estudiados, siendo uniforme una clara mejora respecto a los sujetos que tomaron placebo [1, 20]. Aunque la correlación positiva de este tipo de tratamientos con el pronóstico de la obesidad está clara, los estudios realizados han mostrado resultados muy dispares entre sujetos según su edad e incluso existe una alta variabilidad de resultados en un mismo rango de edad. Está demostrado que el tratamiento con probióticos funciona, pero aún no se ha hallado un único patrón de respuesta en función del grupo de edad y probiótico utilizado [1, 20].

En las intervenciones realizadas en adultos, diferentes cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, solas o combinadas entre sí, y *Pediococcus pentosaceus*, resultaron en una reducción significativa del peso corporal, IMC, perímetro de cintura y grasa corporal [1].

Curiosamente, el efecto de los probióticos en sujetos obesos no es igual en hombres que en mujeres. El estudio de Sánchez et al. mostró efectos específicos de cada sexo, de modo que la administración de *L. rhamnosus* CGMCC 1.3724 junto a una restricción calórica resultaron en una mayor pérdida de peso en mujeres que en hombres. Para explicar este hallazgo se sugiere que el efecto de la intervención sobre la sensación de saciedad, el cambio de hábitos y el estado de ánimo afectó más positivamente al tratamiento en mujeres que en hombres [1, 14].

Por último, es importante puntualizar que la evidencia sobre el efecto de los probióticos como terapia preventiva de la obesidad en sujetos sanos es muy escasa, aunque sí está bastante claro su efecto en sujetos obesos a la hora de reducir el peso corporal y la acumulación de tejido adiposo [1,20, 25].

Discusión

La relación entre la obesidad y la microbiota intestinal es un objeto de estudio relativamente reciente sobre el que la evidencia aún no es del todo concluyente, aunque sí sabemos que existe una estrecha vinculación entre ambas y se han observado ciertos patrones repetidos de forma consistente, aún no hay unanimidad al respecto.

La composición de una microbiota intestinal sana no es estática, puesto que no hay un modelo único de proporciones de especies que indique un estado de salud óptimo. Se ha observado que esta composición es variable entre continentes, regiones, edades e individuos en base a componentes genéticos y ambientales (Anexo 3), así como a los cambios de estilo de vida que se han producido a lo largo de la historia [1, 2, 4, 5, 11]. De este modo, la evidencia sostiene que la responsabilidad de la aparición de patologías metabólicas recae sobre los cambios de composición y no sobre la composición per se [1, 2, 4, 5, 11, 17, 18].

Por una parte, está claro que no se ha encontrado un microbioma estandarizado que por sí solo sea indicativo de salud. No obstante, sí se han hallado con cierta solidez cambios de composición indicadores de inicio y/o desarrollo de obesidad, inflamación y otras patologías metabólicas; ejemplo de esto es el aumento del ratio *Firmicutes/Bacteroidetes* a favor de los *Firmicutes* [1, 11, 15].

Por otro lado, se han desarrollado múltiples estrategias emergentes para el tratamiento de la obesidad basadas en modificaciones de la composición de la microbiota intestinal. Como tratamientos que modifican directamente el microbioma y muestran beneficios sobre el desarrollo de la patología, la principal opción y la más viable parece ser el uso de probióticos con el fin de mejorar los desequilibrios producto del desarrollo de la obesidad, algunos de los probióticos más estudiados y con mejores resultados son *Lactobacillus plantarum* y *Bifidobacterium breve* [1, 14, 20, 25].

Otro tratamiento que modifica directamente la composición de la microbiota con el fin de reducir la obesidad es el FMT, que ha mostrado efectos positivos sobre sensibilidad a la insulina tanto periférica como hepática, y una mejora global del estado metabólico de los sujetos en los que se ha llevado a cabo. De todos modos, este tratamiento por el momento permanece como una alternativa prometedora pero que ha de desarrollarse más por una cuestión de estandarización de procedimientos y aparición de reacciones adversas al trasplante [13, 19].

Por último, el tratamiento nutricional, un pilar fundamental en el tratamiento de la obesidad, puede ser manipulado para, además, aportar beneficios sobre la composición de la microbiota intestinal, y, de forma indirecta, mejorar el pronóstico y evitar el avance de la obesidad y todas sus complicaciones y patologías asociadas. El consumo de fibra en la población general suele ser bajo, y la población obesa no es excepción de esto. Si bien es cierto que el cambio de hábitos alimenticios per se ya implica una mejora sustancial en el estado de salud y en parámetros como la sensibilidad a la insulina y la inflamación, la modificación específica de la fibra, mediante un aumento, mejora estos parámetros diferencialmente respecto a dietas con menor contenido de fibra [12, 14, 17].

Esta investigación permite abrir la puerta a un nuevo paradigma del tratamiento de la obesidad por parte del dietista-nutricionista, siguiendo un enfoque en el que uno de los objetivos principales sea la mejora del estado de la microbiota intestinal para conseguir de forma secundaria que los pacientes tengan una mejor respuesta a la pauta dietética.

Limitaciones

La obesidad es una enfermedad multifactorial y es muy difícil llegar a conclusiones claras sobre cómo influye la manipulación de una de sus variables a todo el conjunto de procesos metabólicos que se ven afectados. Si bien es cierto que esta investigación se ha centrado en la intervención sobre un único

aspecto de todos los que pueden modificar el desarrollo de la obesidad, en este caso, la composición de la microbiota intestinal; aún no se puede afirmar de forma concluyente que todos los efectos positivos de los tratamientos mencionados se deban únicamente a los cambios que se producen sobre la composición del microbioma intestinal [1, 3, 9, 12, 13, 14, 17, 19, 20, 25].

Conclusiones y futuras líneas de investigación

El debate sobre la relevancia de la relación entre la microbiota intestinal y la obesidad aún es un asunto candente en la comunidad médica y debe desarrollarse con más profundidad para llegar a un consenso. A pesar de que en la última década se ha investigado profundamente este tema y se han logrado establecer vínculos sólidos de asociación entre la microbiota intestinal y el desarrollo de la obesidad, esta conexión sigue siendo aparentemente más compleja de lo que ya se conoce.

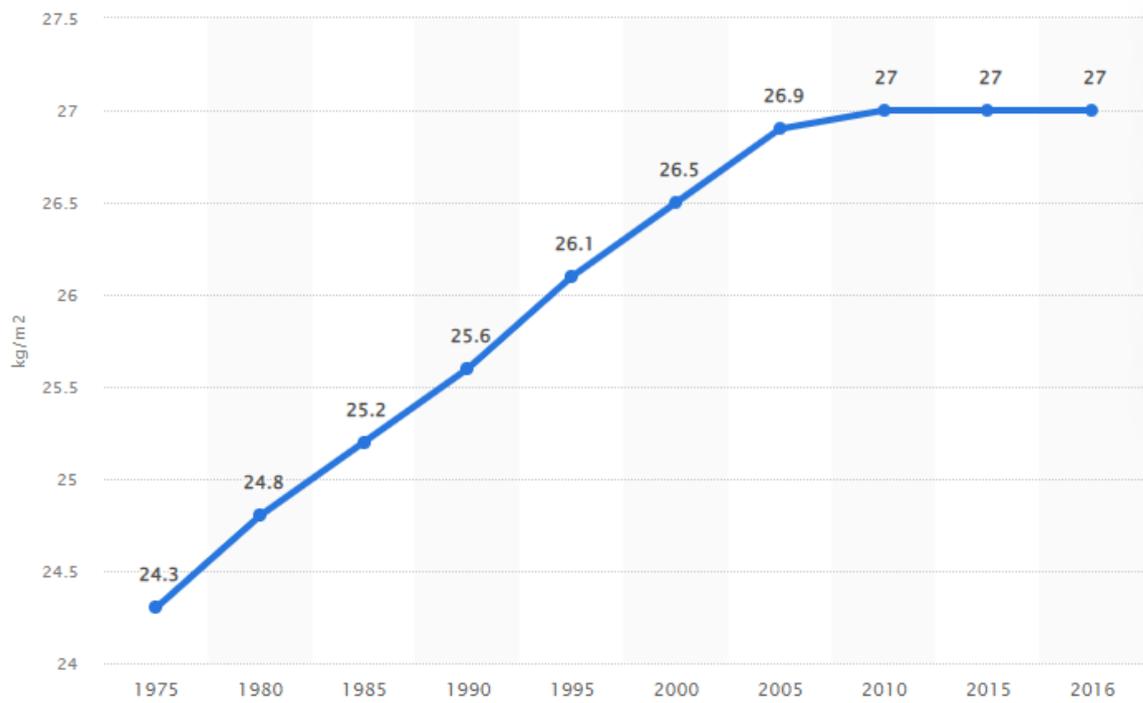
Con el aumento de la obesidad, cada vez es más necesaria la aparición de un tratamiento que muestre una eficacia global en todos los aspectos afectados por la obesidad, y este hecho pasa por restaurar el desequilibrio microbiano presente en ella.

La correlación entre la obesidad y el ratio Firmicutes/Bacteroidetes constituye la evidencia más consistente que se ha hallado en los 30 años de investigación de este campo. No obstante, numerosos estudios resaltan la alta complejidad de las alteraciones de la composición microbiana intestinal, de modo que, la alta variabilidad de los resultados de los artículos publicados puede atribuirse a los diferentes modelos de investigación, así como a los distintos grupos de población estudiados.

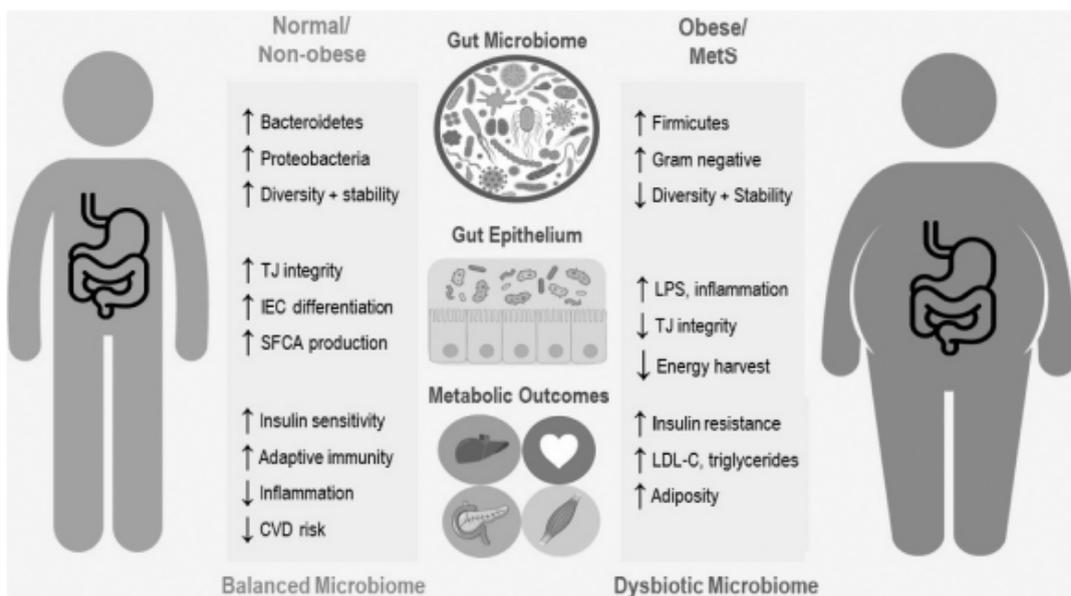
En conclusión, los resultados más concluyentes a este respecto llegarán en un futuro en los que los métodos de estudio se estandaricen y se alcance una mayor homogeneización de los resultados para establecer una relación real con un respaldo científico más sólido, que permitirá a su vez abrir la puerta a un enfoque más consistente a la hora de probar y demostrar la eficacia, efectividad y eficiencia de los distintos tratamientos disponibles.

Anexos

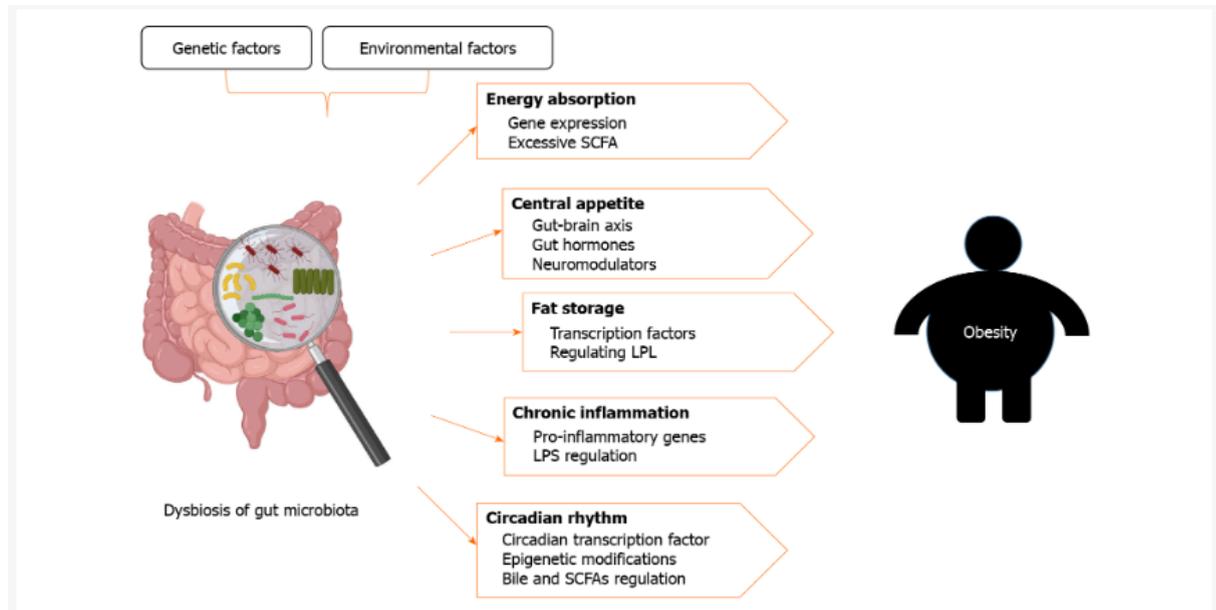
Anexo 1: IMC promedio en adultos en España desde 1975 hasta 2016 (Statista 2019).



Anexo 2: Resumen de los cambios producidos en la microbiota en sujetos obesos respecto a sujetos no obesos [19].



Anexo 3: Principales factores genéticos y ambientales que influyen en el desarrollo de la obesidad [5].



Bibliografía

1. Abenavoli, L., Scarpellini, E., Colica, C., Boccuto, L., Salehi, B., Sharifi-Rad, J., Aiello, V., Romano, B., De Lorenzo, A., Izzo, A. A., & Capasso, R. (2019). Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. *Nutrients*, 11(11), 2690. <https://doi.org/10.3390/nu11112690>
2. Gomes, A. C., Hoffmann, C., & Mota, J. F. (2018). The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut microbes*, 9(4), 308–325. <https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1465157>
3. Patterson, E., Ryan, P. M., Cryan, J. F., Dinan, T. G., Ross, R. P., Fitzgerald, G. F., & Stanton, C. (2016). Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgraduate medical journal*, 92(1087), 286–300. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2015-133285>
4. Gérard P. (2016). Gut microbiota and obesity. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 73(1), 147–162. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2061-5>
5. Liu, B. N., Liu, X. T., Liang, Z. H., & Wang, J. H. (2021). Gut microbiota in obesity. *World journal of gastroenterology*, 27(25), 3837–3850. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i25.3837>
6. Saad, M. J., Santos, A., & Prada, P. O. (2016). Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance. *Physiology (Bethesda, Md.)*, 31(4), 283–293. <https://doi.org/10.1152/physiol.00041.2015>
7. Pitocco, D., Di Leo, M., Tartaglione, L., De Leva, F., PetruzzIELLO, C., Saviano, A., Pontecorvi, A., & Ojetti, V. (2020). The role of gut microbiota in mediating obesity and diabetes mellitus. *European review for medical and pharmacological sciences*, 24(3), 1548–1562. https://doi.org/10.26355/eurrev_202002_20213

8. Cuevas-Sierra, A., Ramos-Lopez, O., Riezu-Boj, J. I., Milagro, F. I., & Martinez, J. A. (2019). Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 10(suppl_1), S17–S30. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy078>
9. Asadi, A., Shadab Mehr, N., Mohamadi, M. H., Shokri, F., Heidary, M., Sadeghifard, N., & Khoshnood, S. (2022). Obesity and gut-microbiota-brain axis: A narrative review. *Journal of clinical laboratory analysis*, 36(5), e24420. <https://doi.org/10.1002/jcla.24420>
10. Fontané, L., Benaiges, D., Goday, A., Llauradó, G., & Pedro-Botet, J. (2018). Influence of the microbiota and probiotics in obesity. Influencia de la microbiota y de los probióticos en la obesidad. *Clinica e investigacion en arteriosclerosis : publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Arteriosclerosis*, 30(6), 271–279. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2018.03.004>
11. Geng, J., Ni, Q., Sun, W., Li, L., & Feng, X. (2022). The links between gut microbiota and obesity and obesity related diseases. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 147, 112678. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112678>
12. Boulangé, C. L., Neves, A. L., Chilloux, J., Nicholson, J. K., & Dumas, M. E. (2016). Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome medicine*, 8(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0303-2>
13. Carrera-Quintanar, L., Ortuño-Sahagún, D., Franco-Arroyo, N. N., Viveros-Paredes, J. M., Zepeda-Morales, A. S., & Lopez-Roa, R. I. (2018). The Human Microbiota and Obesity: A Literature Systematic Review of In Vivo Models and Technical Approaches. *International journal of molecular sciences*, 19(12), 3827. <https://doi.org/10.3390/ijms19123827>

14. John, G. K., & Mullin, G. E. (2016). The Gut Microbiome and Obesity. *Current oncology reports*, 18(7), 45. <https://doi.org/10.1007/s11912-016-0528-7>
15. Crovesy, L., Masterson, D., & Rosado, E. L. (2020). Profile of the gut microbiota of adults with obesity: a systematic review. *European journal of clinical nutrition*, 74(9), 1251–1262. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0607-6>
16. Kim, K. N., Yao, Y., & Ju, S. Y. (2019). Short Chain Fatty Acids and Fecal Microbiota Abundance in Humans with Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 11(10), 2512. <https://doi.org/10.3390/nu11102512>
17. Bibbò, S., Ianiro, G., Giorgio, V., Scaldaferri, F., Masucci, L., Gasbarrini, A., & Cammarota, G. (2016). The role of diet on gut microbiota composition. *European review for medical and pharmacological sciences*, 20(22), 4742–4749. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27906427/>
18. Shabana, Shahid, S. U., & Irfan, U. (2018). The gut microbiota and its potential role in obesity. *Future microbiology*, 13, 589–603. <https://doi.org/10.2217/fmb-2017-0179>
19. Sehgal, K., & Khanna, S. (2021). Gut microbiota: a target for intervention in obesity. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 15(10), 1169–1179. <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1963232> .
20. Luoto, R., Kalliomäki, M., Laitinen, K., & Isolauri, E. (2010). The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years. *International journal of obesity (2005)*, 34(10), 1531–1537. <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.50>

21. da Silva, S. T., dos Santos, C. A., & Bressan, J. (2013). Intestinal microbiota; relevance to obesity and modulation by prebiotics and probiotics. *Nutricion hospitalaria*, 28(4), 1039–1048. <https://doi.org/10.3305/nh.2013.28.4.6525>
22. Lin, X., & Li, H. (2021). Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Frontiers in endocrinology*, 12, 706978. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>
23. Obesidad y sobrepeso. Who.int. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
24. De Consenso D. PERFIL DE LAS COMPETENCIAS DEL TITULADO UNIVERSITARIO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA. https://www.consejodietistasnutricionistas.com/wp-content/uploads/2014/06/perfil-completo_DN.pdf
25. Sanchez, M., Darimont, C., Panahi, S., Drapeau, V., Marette, A., Taylor, V. H., Doré, J., & Tremblay, A. (2017). Effects of a Diet-Based Weight-Reducing Program with Probiotic Supplementation on Satiety Efficiency, Eating Behaviour Traits, and Psychosocial Behaviours in Obese Individuals. *Nutrients*, 9(3), 284. <https://doi.org/10.3390/nu9030284>
26. Kalliomäki, M., Collado, M. C., Salminen, S., & Isolauri, E. (2008). Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *The American journal of clinical nutrition*, 87(3), 534–538. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.3.534>
27. Collado, M. C., Isolauri, E., Laitinen, K., & Salminen, S. (2008). Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *The American journal of clinical nutrition*, 88(4), 894–899. <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.4.894>

28. Ley, R. E., Bäckhed, F., Turnbaugh, P., Lozupone, C. A., Knight, R. D., & Gordon, J. I. (2005). Obesity alters gut microbial ecology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(31), 11070–11075. doi:10.1073/pnas.0504978102
29. Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., & Gordon, J. I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444(7122), 1027–1031. <https://doi.org/10.1038/nature05414>