

REVISIÓN: MICROBIOTA INTESTINAL Y OBESIDAD

Dr. Alex Valenzuela Montero

Presidente de la Sociedad Chilena de Obesidad

Docente de la Carrera de Nutrición y Dietética de la Universidad del Desarrollo

La obesidad, definida como un exceso **grasa en el tejido adiposo** que conlleva riesgos para la salud, es una enfermedad cuya prevalencia está aumentando vertiginosamente tanto en los países industrializados como en los países emergentes. Si bien la sobrealimentación en base a alimentos hiperenergéticos ricos en grasas y azúcares junto a la inactividad física, son los principales responsables, nuevas investigaciones realizadas especialmente en la última década ponen en evidencia la importancia que tiene la microbiota intestinal en la ganancia de peso corporal, constituyendo un nuevo protagonista etiológico dentro de la compleja red de factores ambientales y genéticos que predisponen a la obesidad.

¿Qué es la microbiota intestinal?

Existen diferentes tipos de microbiotas ubicadas en distintas partes del cuerpo, como piel, boca, vagina, intestino, etc. La microbiota intestinal es lejos la más extensa, con 10^{12} a 10^{14} microorganismos y bajo esta denominación, anteriormente conocida como flora intestinal, se engloba a todos los microorganismos que habitan y coexisten normalmente en nuestro intestino, desde la cavidad oral hasta el colon, incluyendo: bacterias, arqueas, virus, protozoos, hongos y parásitos ⁽¹⁾. Ella comprende probablemente más de 2.000 especies bacterianas, según estudios muy recientes ⁽²⁾, mayoritariamente radicadas en el colon, con un peso total de entre 1 a 2 kg, conteniendo más de 150 veces más genes que nuestro propio genoma, por lo cual es considerado por algunos como nuestro "segundo genoma" y por otros como un "órgano" más ⁽³⁾. A su vez, al conjunto de microorganismos, sus genes y sus metabolitos en un nicho ecológico dado, en este caso intestinal, se le conoce como microbioma intestinal.

La microbiota intestinal se adquiere tempranamente en la vida, para algunos investigadores esto se inicia ya en la vida intrauterina, a lo que han denominado "bautismo bacteriano" ⁽⁴⁾, ratificado por trabajos recientes que demuestran la presencia de una comunidad microbiana en el meconio ⁽⁵⁾. No obstante la verdadera y principal colonización intestinal ocurre en el momento del parto, donde el recién nacido se empapa y "contamina" con fluidos vaginales, fecales y urinarios, terminando posteriormente de consolidarse alrededor de los 2 a 3 años, para adquirir a esa edad una microbiota similar a la que tendrá en la etapa adulta, aunque siempre continuará modificándose ⁽⁶⁾. En la microbiota intestinal humana predominan dos divisiones bacterianas, los *Bacteroidetes* (*Porphyromonas*, *Prevotella*, *Bacteroides*) y *Firmicutes* (*Ruminococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus* y *Eubacteria*), que representan más del 90% de las bacterias. El resto son: *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* y *Fusobacteria* ⁽⁷⁾. En este periodo postnatal inmediato, la lactancia materna también desempeña un rol primordial en la constitución de la microbiota intestinal.

En un sentido amplio, podemos decir que cada persona posee su propia microbiota intestinal en términos cualitativos y cuantitativos, como su huella digital, pudiendo ser modificada a lo largo de la vida por múltiples factores ambientales, como: tipo de dieta, envejecimiento, fármacos (especialmente antibióticos), enfermedades, estrés, actividad física, ingesta de alcohol, tabaquismo, edulcorantes artificiales, zona geográfica, etc ⁽⁸⁾. Además, estudios en gemelos y en

ratones, señalan que la composición genética humana puede influir en ella, aunque esta asociación ha sido menos investigada ⁽⁹⁾.

Son muchos los estudios existentes que señalan que los hijos nacidos por cesárea o alimentados artificialmente, poseen una microbiota intestinal diferentes a aquellos nacidos vaginalmente y amamantados, lo que los hace más susceptibles a desarrollar diversas enfermedades, incluyendo asma, enfermedades autoinmunes y obesidad ^(10,11).

Lactancia materna, microbiota intestinal y obesidad infantil

La Organización Mundial de la Salud recomienda la lactancia materna exclusiva durante los seis primeros meses de vida y hasta los dos años o más, complementada con una alimentación saludable ⁽¹²⁾. La OMS se propone como meta que al menos el 50% de los niños reciban lactancia materna exclusiva hasta el sexto mes de vida a nivel mundial el año 2025, alcanzando Chile un 58% en el 2018.

La lactancia materna es beneficiosa para la salud infantil y posiblemente también para la salud a largo plazo. En el periodo postnatal inmediato, la lactancia materna desempeña un rol crucial en la constitución de la microbiota intestinal saludable, tanto directamente a través de la exposición de la microbiota de la leche (*Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus* y *Bifidobacterium* e incluso ciertos hongos), como indirectamente por los múltiples componentes de la leche materna que inciden en el crecimiento y metabolismo bacteriano, como oligosacáridos, IgA secretora y factores antimicrobianos ^(13,14). Es importante tener presente que los efectos antiobesidad de la lactancia materna son mas evidente cuando proviene directamente del seno de la madre, y no cuando la misma leche se extrae y se entrega más tarde con un biberón, probablemente debido a que la refrigeración podrían modificar los componentes de la leche materna, o porque la alimentación directamente de la mama ayuda a los bebés a autorregular su ingesta ⁽¹⁵⁾.

Muchos estudios, aunque no todos ⁽¹⁶⁾, señalan que los niños amamantados tienen menor riesgo de desarrollar obesidad en el futuro, en algunos un 26% menos, al igual que otras patologías crónicas autoinmunes (diabetes tipo 1, asma, alergias) y metabólicas como diabetes tipo 2, en comparación a los niños que recibieron lactancia artificial ⁽¹⁷⁾, siendo esta protección directamente proporcional al tiempo de lactancia materna. Las razones por las cuales la lactancia materna tiene un rol protector de la obesidad/sobrepeso no son del todo conocidas, existiendo varias hipótesis al respecto: mejor regulación de la cantidad de leche ingerida, productos bioactivos de la leche materna que regulan el apetito, metabolismo y gasto energético, menor concentración de proteínas ingeridas y de insulina circulante (hormona adipogénica) y ahora último se ha sumado la promoción de una microbiota intestinal saludable "antiobesidad" ^(18,19,20,21).

Parto vaginal, microbiota intestinal y obesidad infantil

En las últimas décadas, los partos por cesáreas en países de ingresos medios y altos han aumentado rápidamente en todo el mundo, especialmente en Sudamérica, con una de las tasas más altas de cesáreas (42,9%), muy por encima del 15% recomendado por la OMS. Los estudios existentes que señalan que los hijos nacidos por cesárea, poseen una microbiota intestinal diferentes a aquellos nacidos vaginalmente, lo que los hace más susceptibles a desarrollar múltiples enfermedades, incluyendo obesidad ⁽²²⁾. En tal sentido, los hijos nacidos por vía vaginal adquieren bacterias similares a la microbiota vaginal materna (predominantemente *lactobacillus* y *prevotella*), mientras que los nacidos por cesárea obtienen bacterias que se parecen más a la microbiota de la piel (predominantemente *estafilococo*) ⁽²³⁾.

Siembra vaginal ¿Una opción válida para intentar restablecer la microbiota original?

En algunos países, no sin controversias, se ha popularizado la “siembra vaginal” como una opción para los niños nacidos por cesárea, ello con el objetivo de intentar restablecer o simular parcialmente la microbiota intestinal y de otros lugares que adquiere el niño al nacer por vía vaginal (24). Ella consiste en empapar una gasa estéril con fluidos vaginales y aplicarla sobre la piel, boca y ojos del bebé, inmediatamente tras su nacimiento por cesárea, con la finalidad de tomar contacto y ser colonizado su cuerpo en parte con estas bacterias, incluyendo intestino, simulando así lo que ocurre durante el parto vaginal. La microbiota presente en las heces al mes después de aquellos recién nacidos que recibieron la siembra vaginal, es más rica y diversa, similar a la de los niños nacidos vaginalmente (24).

La “siembra vaginal” tiene sus detractores y aún es considerado un procedimiento experimental, teniendo como principal inconveniente la posibilidad potencial de transmitir bacterias patógenas (estreptococo del grupo B, clamidia, gonorrea, virus del herpes simple, entre otros), dado que muchas mujeres que se la realizan no son examinadas previamente en busca de estos patógenos (20-30% de las mujeres embarazadas son portadoras de estreptococos del grupo B), motivo por el cual muchos investigadores y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos desaconsejan su uso, además que se requieren mayores estudios para evidenciar su utilidad a largo plazo (25).

Microbiota intestinal. El “órgano olvidado”

Durante muchos años se le restó trascendencia a su real rol fisiológico, considerándose a la microbiota intestinal principalmente por tener una relación simbiótica con nosotros y participar en algunas funciones digestivas, inmunológicas y producción de ciertas vitaminas (**Figura 1**). Sin embargo, este concepto “primitivo” ha cambiado vertiginosamente en la última década, pasando de ser un “órgano olvidado” a estar dentro de los “*top ten*” de los más investigados por la medicina actual, básicamente por sus implicancias en la salud y enfermedad (26,27). Ello, ha sido posible gracias a los rápidos avances logrados en el estudio y conocimiento de la composición de la microbiota intestinal a través de técnicas de secuenciación genética del ARN bacteriano (gen ARNr 16S) extraído de heces o de biopsias, dado que muy pocos microorganismos intestinales pueden ser cultivados *in vitro* (28,29). A los avances genéticos, se suma la posibilidad de experimentar con animales libre de gérmenes, llamados axénicos, es decir nacidos y criados sin exposición a microorganismos, analizando sus cambios fisiopatológicos que se producen por la ausencia de microbiota intestinal, como también por su colonización a través de transferencia o trasplante de microbiota fecal, permitiendo una mejor comprensión de cómo influye esta en la biología del huésped, en especial sobre el metabolismo, salud, enfermedad, desarrollo social e inmunidad (30).

Es así, como hoy a la microbiota intestinal se le ha atribuido múltiples e importantes funciones biológicas que van mucho más allá de las conocidas inicialmente, adquiriendo una trascendencia inusitada dentro de la medicina actual, como lo corroboran los miles de artículos publicados en los últimos años, señalando que su alteración cualitativa, cuantitativa y funcional conocida como disbiosis o disbacteriosis (**Figura 2**), está de manera directa o indirecta en prácticamente todas las enfermedades que nos afectan, siendo de especial interés su contribución a muchas patologías crónicas, como la diabetes y obesidad (32).

Figura 1⁽³¹⁾

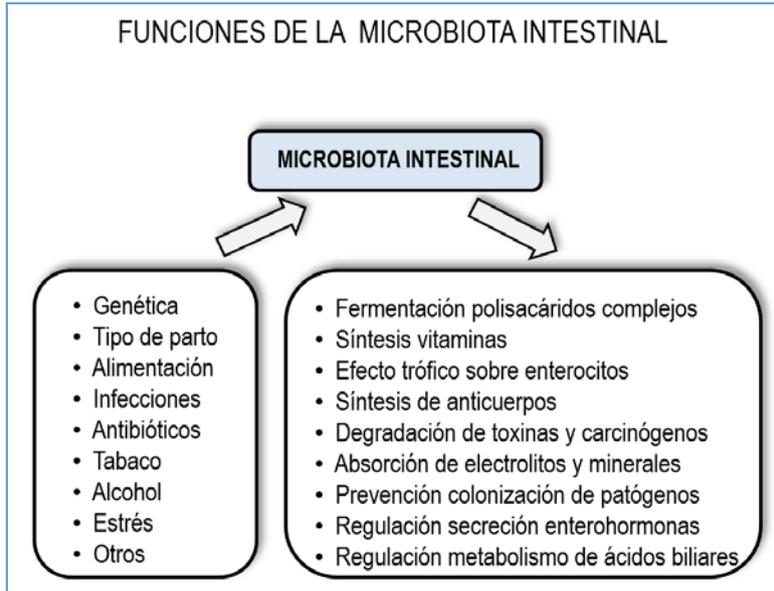
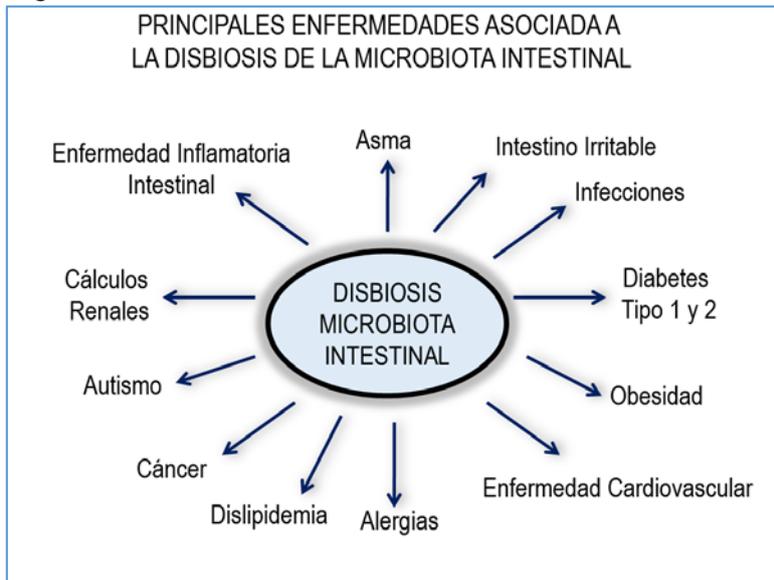


Figura 2⁽³¹⁾



Microbiota intestinal y su rol en la obesidad

En general, la obesidad animal y humana en comparación a los no obesos se asocia a una microbiota intestinal alterada (disbiosis) con una menor diversidad bacteriana y genes bacterianos, además de un claro predominio de los firmicutes (50% mas) con respecto a los bacteroidetes (50% menos), que tienden a normalizarse con la baja de peso⁽³³⁾. Estas alteraciones en la microbiota intestinal de los obesos al igual que la baja riqueza microbiana también se correlacionan con otros parámetros metabólicos como insulinemia, resistencia a la insulina y niveles de ácidos grasos libres y triglicéridos en el plasma.

Aunque se describió por primera vez en la década de 1980 que los roedores libre de gérmenes necesitaban una mayor ingesta de alimentos para mantener su peso corporal, los primeros estudios que realmente vinculan la microbiota intestinal con la obesidad datan del 2004⁽³⁴⁾, donde se reporta que ratones libre de gérmenes tienen menos grasa y peso corporal que el grupo control

(microbiota normal) cuando son expuestos a dietas hipergrasas, a pesar de comer un 30% más que estos últimos, situación que se revierte cuando se les coloniza su intestino con microbiota fecal proveniente de un ratón normal (microbiota intestinal convencional) a través de una trasplante fecal ⁽³⁴⁾. De igual manera, se reporta que los ratones libre de gérmenes alimentados con una dieta típica occidental rica en grasas y carbohidratos durante 8 semanas, ganan significativamente menos peso que los ratones criados convencionalmente, estando además protegidos contra la intolerancia a la glucosa inducida por la dieta y la resistencia a la insulina ⁽³⁵⁾.

Por otra parte, experimentando con ratones libre de gérmenes que recibieron trasplante de microbiota fecal de personas obesas, se observa que estos tienden a desarrollar obesidad y resistencia a la insulina, ocurriendo lo contrario cuando las heces provienen de una persona delgada, es decir el ratón receptor libre de gérmenes adquiere el fenotipo del donante ⁽³⁶⁾.

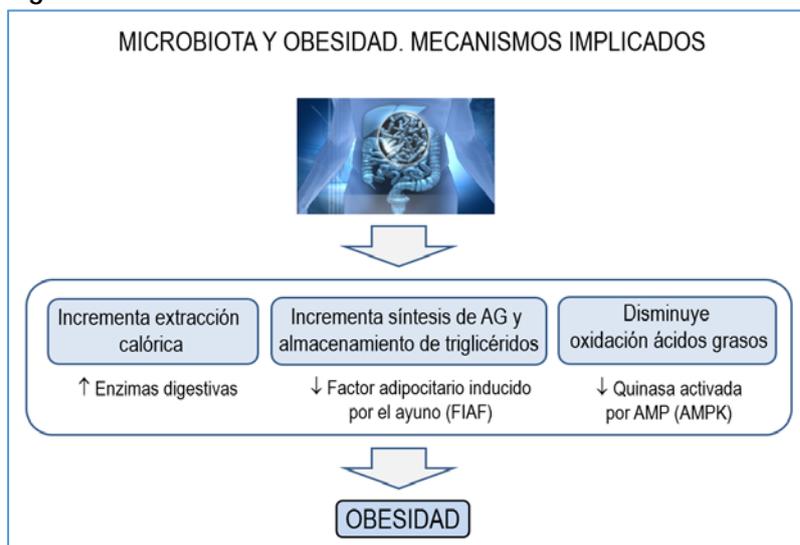
Basándose en la información disponible, se ha planteado que la microbiota intestinal desempeña un rol importante en el incremento y gasto energético y por ende en el control de peso corporal ⁽³⁴⁾. En tal sentido la microbiota intestinal influye directamente en la extracción calórica de los alimentos y en el almacenamiento de grasa adipocitaria, vía incrementar la síntesis de enzimas capaces de hidrolizar los polisacáridos complejos que son indigeribles por los jugos digestivos, convirtiéndolos mayoritariamente en ácidos grasos de cadena corta (butirato, propionato y acetato) que además de cumplir una función energética pueden actuar como señales para la regulación de diversas funciones biológicas, incluyendo la secreción de algunas enterohormonas con acción anorexígena, como el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y el péptido YY (PYY) ^(34,37). De hecho, todos los ácidos grasos de cadena corta pueden unirse a receptores de proteína G en el intestino y otros tejidos para regular el metabolismo energético, la homeostasis intestinal y la respuesta inmune. A su vez, los ácidos grasos de cadena corta producidos por la microbiota intestinal pueden absorberse en el intestino y modular la ingesta energética de manera independiente de las hormonas intestinales y además servir como una fuente importante de energía, estimándose que esta representa alrededor del 10% de la ingesta calórica en los humanos ⁽³⁸⁾.

La microbiota intestinal además promueve el almacenamiento de grasa al incrementar la actividad de la enzima lipoproteinlipasa, encargada de la hidrólisis de los triglicéridos de los quilomicrones y VLDL vía inhibición del factor adipocitario inducido por el ayuno (*fasting-induced adipose factor*, FIAF), facilitando la incorporación de ácidos grasos al interior del adipocito, a lo que se suma una menor oxidación de estos por inhibición de la enzima AMPK (proteína quinasa activada por AMP), dando como resultado un incremento del tejido graso ⁽³⁵⁾ (**Figura 3**). También se ha señalado que la microbiota intestinal pudiera promover la adipogénesis, al estimular el sistema endocannabinoide intestinal ⁽³⁹⁾. Todo esto ha dado pie para sugerir la existencia de una "microbiota intestinal obesa" que promueve la ganancia de peso corporal, su mantenimiento y la aparición de comorbilidades.

Es importante además señalar que la microbiota intestinal a través de la producción de ácidos grasos de cadena corta y de innumerables metabolitos microbianos (aminas, metilaminas, poliaminas, trimetilamina N-óxido y ácidos biliares secundarios, entre otros), se comporta como un verdadero órgano endocrino, regulando a distancia muchas funciones biológicas ⁽⁴⁰⁾. En tal sentido especial mención merece el eje microbiota – intestino – cerebral, donde existe una clara bidireccionalidad funcional, señalándose que un intestino sano asegura un cerebro sano y viceversa ⁽⁴¹⁾. El cerebro y el intestino están conectados por varias vías fisiológicas, incluidas las neuronales, endocrinas, inmunes y metabólicas.

Numerosas moléculas neuroactivas (serotonina, catecolaminas, melatonina, acetilcolina, histamina, dopamina, GABA) y metabolitos bacterianos son sintetizados por la microbiota intestinal que pueden alcanzar por diferentes vías el cerebro y modificar su estructura y/o funcionalidad, incluyendo que, cómo, cuánto y cuándo ingerir alimentos (42).

Figura 3 (31)



Investigaciones recientes señalan que la microbiota intestinal participa también en la regulación del gasto energético a través de la termogénesis (43). Experimentos realizados en ratones libre de gérmenes o bien a los cuales se les ha suprimido su microbiota intestinal (por un cóctel de antibióticos), muestran una reducción de su capacidad termogénica a nivel de tejido adiposo pardo y del proceso de pardeamiento en el tejido adiposo blanco (diferenciación de un adipocito pardo a *beige/brite*), efectos que pueden ser revertidos por la administración de butirato (43). Sin embargo, la participación de la microbiota intestinal en el gasto energético es aún poco comprendida.

Microbiota intestinal y su participación en las comorbilidades de la obesidad

Existen ciertas evidencias que indicarían que la disbiosis de la microbiota intestinal observada en la obesidad esté involucrada en la etiología de muchas de las comorbilidades presentes en el obeso, especialmente diabetes, enfermedad hepática grasa no alcohólica, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, dislipidemia y cánceres (44). Los posibles mecanismos implicados contribuyentes a su desarrollo serían la inflamación, producción de metabolitos (Ej: N- óxido de trimetilamina) e insulinoresistencia.

En los obesos existe una alteración de la permeabilidad intestinal que favorece el pasaje anormal de bacterias o componentes de ellas (lipopolisacáridos) desde el intestino hacia la circulación, proceso conocido como endotoxemia metabólica, que activan los receptores *toll like-4* (TLR4) de los macrófagos en los diferentes tejidos, conduciendo a una inflamación crónica de bajo grado que contribuye junto con la resistencia a la insulina a las alteraciones metabólicas y comorbilidades que ocurren en la obesidad (45,46).

La microbiota intestinal también ha sido implicada directamente en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, al promover la aterosclerosis a través de la síntesis de N- óxido de trimetilamina (TMAO), una molécula producida a partir de la L-carnitina y fosfatidilcolina de la dieta, provenientes especialmente de las carnes rojas, quesos y huevos (47).

Niveles plasmáticos incrementados de TMAO se correlacionan positivamente con la formación de aterosclerosis y la extensión del área de la placa aterosclerótica. Lo anterior podría tener un potencial terapéutico para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica dirigiéndose a reducir las bacterias o enzimas productoras de TMAO (48).

La importancia de una alimentación saludable

Los nutrientes de la dieta son esenciales no solo para nuestra salud sino también para la salud y la supervivencia de la microbiota intestinal, siendo la alimentación diaria un fuerte vínculo entre nosotros y ella, pudiendo ser modificadas mutuamente. En individuos sanos, la calidad de la dieta es el principal modulador de la microbiota intestinal, correspondiéndole aproximadamente el 57% de la variación bacteriana intestinal (50). Una dieta rica y equilibrada es fundamental para mantener la microbiota intestinal saludable, promoviendo su diversidad y adecuado funcionamiento.

La microbiota intestinal puede alterar su composición fácilmente y muy rápidamente a través de cambios en la alimentación habitual, como ha quedado demostrado en estudios en animales y humanos, pudiendo ya ser detectable los cambios entre las 24 a 48 horas después de la manipulación de la dieta (51).

En general, las dietas ricas en fibras parecen ser más beneficiosas, al promover una mayor diversidad microbiana, el crecimiento de especies bacterianas beneficiosas (*Prevotella*), un incremento de las concentraciones de ácidos grasos de cadena corta y una reducción de enfermedades metabólicas, incluyendo obesidad (52). En la misma línea, la adherencia a una dieta mediterránea o vegetariana se ha asociado con una microbiota intestinal saludable, en paralelo con una mejoría de parámetros metabólicos (53,54,55).

Contrariamente, las dietas occidentales, abundantes en alimentos procesados, hiperenergéticos, ricos en grasas, azúcares, sal y aditivos químicos, con escaso consumo de fibras, tienen un profundo impacto negativo en la modificación de la microbiota intestinal (cantidad y variedad), correlacionándose dicha alteración habitualmente con efectos metabólicos nocivos para la salud (56,57,58).

Modificación de la microbiota intestinal como tratamiento de la obesidad

Teniendo en consideración el rol contribuyente que tiene la microbiota intestinal en la obesidad y sus comorbilidades y que las dietas hipocalóricas y la cirugía bariátrica modifican positivamente la microbiota intestinal, es lógico pensar que su restablecimiento hacia la "normalidad" a través de probióticos, prebióticos, simbióticos, antibióticos o trasplante fecal, pueda ser también una opción válida que contribuya a su tratamiento (59). Todos ellos han sido probados experimentalmente en sujetos obesos con comorbilidades, aunque sus resultados son difíciles aún de evaluar, dado la heterogeneidad y escasez de los estudios.

Se han identificado muchas especies bacterianas que se han asociado con un rol protector o antiobesidad, destacando: *Bacteroides faecichinchillae*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Blautia wexlerae*, *Clostridium bolteae*, *Flavonifractor plautii* y *Akkermansia muciniphila* (60). Dentro de estas, mención especial merece la *A. muciniphila*, una bacteria perteneciente al grupo de las *Verrucomicrobia*, que contribuye activamente a mantener la permeabilidad intestinal. Constituye normalmente entre el 3% a 5% de microbiota intestinal, estando su concentración en heces asociada positivamente a un buen estado de salud, por lo cual está siendo muy investigada (61,62). Curiosamente en sujetos chilenos sanos y jóvenes, de peso normal, se ha descrito una abundancia

de *A. muciniphila* en la microbiota intestinal, alcanzando el 8,5%, aunque las causas y trascendencia de ello se desconoce ⁽⁶³⁾. En la obesidad, diabetes tipo 2 y otras patologías la *A. muciniphila* se encuentra disminuida y su restablecimiento se acompaña de una mejoría del metabolismo de la glucosa y lípidos, reducción de la inflamación y del peso corporal. Por otra parte, la reducción de peso, la metformina, los ácidos grasos omega 3, el ejercicio y la cirugía bariátrica, incrementan su concentración intestinal ⁽⁶⁴⁾.

Finalmente, con respecto al trasplante de microbiota fecal en humanos, es una forma de bacterioterapia que está reservada actualmente como estrategia terapéutica para ciertos casos de infección recurrente por *Clostridium difficile*, alcanzando excelentes tasas de curación por sobre el 90% ⁽⁶⁵⁾. No obstante, también se ha estado investigando en otras patologías gastrointestinales y en enfermedades crónicas no infecciosas, tales como: esclerosis múltiple, Parkinson, púrpura trombocitopénica idiopática, fatiga crónica, diabetes tipo 2 y obesidad, entre otras.

El trasplante de microbiota fecal consiste en la infusión de heces de un donante sano al intestino de un paciente receptor a través de diferentes vías (sonda nasogastroduodenal, colonoscopia, enema) y ahora último por medio de cápsulas orales, no existiendo estandarización en lo que respecta a la preparación y administración de la suspensión fecal. En general, el efecto del tratamiento es duradero y seguro, sin efectos secundarios relacionados o afecciones médicas recientemente adquiridas durante el seguimiento ^(66,67).

En cuanto a la potencialidad del trasplante de microbiota fecal como futuro tratamiento para la obesidad y sus comorbilidades, aún se desconoce y está basado principalmente en corregir la disbiosis intestinal que presenta el obeso que promueve la ganancia de peso corporal. Diversos estudios experimentales en humanos se están realizando con la intención de transformar la microbiota intestinal "obesógena" en otra más propia de los sujetos de peso normal o incluso de la "delgadez". Si bien los resultados de los estudios publicados hasta el presente son escasos y de corta duración, involucrando solo a un pequeño número de sujetos obesos o con síndrome metabólico, parecen ser prometedores, al menos en lo que respecta a la mejoría de la insulinosensibilidad y metabolismo de la glucosa, no siendo aún concluyentes sobre el control del peso corporal ^(68,69,70,71).

REFERENCIAS

1. Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature* 2016;535:56-64.
2. Almeida A, Mitchell AL, Boland M, et al. A new genomic blueprint of the human gut microbiota. *Nature* 2019;568:499-504.
3. Zhu B, Wang X, Li L, et al. Human gut microbiome: the second genome of human body. *Protein Cell* 2010;1:718-725.
4. Collado MC, Rautava S, Aakko J, et al. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep* 2016; 6:23129.10.1038/srep23129.
5. Nagpal R, Tsuji H, Takahashi T, et al. Sensitive quantitative analysis of the meconium bacterial microbiota in healthy term infants born vaginally or by cesarean section. *Front Microbiol* 2016;7:1997.
6. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis.* 2015 Feb 2;26:26050.

7. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473:174-180.
8. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science* 2012;336:1262-1267.
9. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell* 2014;159:789-799.
10. Sevelsted A, Stokholm J, Bønnelykke K, et al. Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics* 2015;135:e92-8.
11. Li HT, Zhou YB, Liu JM. The impact of caesarean section on offspring overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes* 2013;37:893-899.
12. World Health Organization. [<http://www.who.int/topics/breastfeeding/en/>]
13. Garrido D, Dallas DC, Mills DA. Consumption of human milk glycoconjugates by infant-associated bifidobacteria: mechanisms and implications. *Microbiology* 2013;159(Pt 4):649-664.
14. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, et al. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr* 2012;96:544-551.
15. Azad MB, Vehling L, Chan D, et al. Infant feeding and weight gain: separating breast milk from breastfeeding and formula from food. *Pediatrics*. 2018 Oct;142(4). pii: e20181092.
16. Huus K, Ludvigsson JF, Enskär K, et al. Exclusive breastfeeding of Swedish children and its possible influence on the development of obesity: A prospective cohort study. *BMC Pediatr* 2008;8:42.
17. Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015;104:30-37.
18. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am* 2013;60:49-74.
19. Jeanne MS. Breastfeeding and obesity: A meta-analysis. *OJPM* 2011;3:88-93.
20. Dewey KG. Is breast feeding protective against child obesity? *J Hum Lact* 2003;19:9-18.
21. Lucas A, Sarson DL, Blackburn AM, et al. Breast vs bottle: endocrine responses are different with formula feeding. *Lancet* 1980;1:1267-1269.
22. Tun HM, Bridgman SL, Chari R, et al. Roles of birth mode and infant gut microbiota in intergenerational transmission of overweight and obesity from mother to offspring. *JAMA Pediatrics*. 2018;172(4):368.
23. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:11971-11975.
24. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med* 2016;22:250-253.
25. Cunnington AJ, Sim K, Deierl A, et al. "Vaginal seeding" of infants born by caesarean section *BMJ* 2016;352:i227.
26. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006;7:688-693.
27. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, et al. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 2012;148:1258-1270.
28. Moore WE, Holdeman LV. Flora fecal humana: la flora normal de 20 japoneses hawaianos. *Apl Microbiol* 1974;27:961-979.

29. Poretsky R, Rodriguez-R LM, Luo C., et al. Strengths and limitations of 16S rRNA gene amplicon sequencing in revealing temporal microbial community dynamics. *PLoS ONE* 2014;9:e93827.
30. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, et al. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med* 2018;24:392-400.
31. Valenzuela A. Microbiota intestinal y Obesidad. En: *Avances en obesidad*. Maval Impresores, Santiago, Chile 2014.
32. Ding RX, Goh WR, Wu RN, et al. Revisit gut microbiota and its impact on human health and disease. *J Food Drug Anal* 2019;27:623-631.
33. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006;444:1022-1023.
34. Backhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:15718-15723.
35. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:979-984.
36. Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, et al. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe* 2008;3:213-223.
37. Everard A, Cani PD. Gut microbiota and GLP-1. *Rev Endocr Metab Disord* 2014;15:189-196.
38. Flint HJ, Bayer EA, Rincon MT et al. Polysaccharide utilization by gut bacteria: potential for new insights from genomic analysis. *Nat Rev Microbiol* 2008;6:121-131.
39. Cani PD, Plovier H, Van Hul M, et al. Endocannabinoids--at the crossroads between the gut microbiota and host metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:133-143.
40. Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ. Gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol* 2014;8:1221-1238.
41. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest* 2015;125:926-938.
42. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, et al. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res* 2015;277:32-48.
43. Li B, Li L, Li M, et al. Microbiota depletion impairs thermogenesis of brown adipose tissue and browning of white adipose tissue. *Cell Rep* 2019;26:2720-2737.
44. Durack J, Lynch SV. The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy. *J Exp Med* 2019;7:216:20-40.
45. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:1761-1772.
46. Boutagy NE, McMillan RP, Frisard MI, et al. Metabolic endotoxemia with obesity: is it real and is it relevant? *Biochimie* 2016;124:11-20.
47. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011;472:57-63.
48. Ma J, Li H. The role of gut microbiota in atherosclerosis and hypertension. *Front Pharmacol*. 2018 Sep 25;9:1082.
49. Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2013;368:1575-1784.
50. Zhang C, Zhang M, Wang S, et al Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. *ISME J* 2010;4:232-241.

51. Walker AW, Ince J, Duncan SH, et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J* 2011;5:220-230.
52. Davis HC. Can the gastrointestinal microbiota be modulated by dietary fibre to treat obesity? *Ir J Med Sci* 2018;187:393-402.
53. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut* 2016;65:1812-1821.
54. Glick-Bauer M, Yeh MC, et al. The health advantage of a vegan diet: exploring the gut microbiota connection. *Nutrients* 2014;6:4822-4838.
55. Garcia-Mantrana I, Selma-Royo M, Alcantara C, et al. Shifts on gut microbiota associated to mediterranean diet adherence and specific dietary intakes on general adult population. *Front Microbiol.*2018;9:890.
56. Schroeder BO, Birchenough GMH, Ståhlman M, et al. Bifidobacteria or fiber protects against diet-induced microbiota-mediated colonic mucus deterioration. *Cell Host Microbe* 2018;23:27-40.
57. Kim KA, Gu W, Lee I-A, et al. High fat diet-induced gut microbiota exacerbates inflammation and obesity in mice via the TLR4 signaling pathway. *PLOS One* 2012;7,e47713.
58. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, et al. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. *Cell* 2016;167:1339-1353.
59. Sol L, Ma L, Ma Y, et al. Insights into the role of gut microbiota in obesity: pathogenesis, mechanisms, and therapeutic perspectives. *Protein Cell* 2018;9:397-403.
60. Brusaferrero A, Cozzali R, Orabona C, et al. Is it time to use probiotics to prevent or treat obesity? *Nutrients.* 2018 Nov;10(11):1613.
61. Cani PD, de Vos WM. Next-generation beneficial microbes: the case of *akkermansia muciniphila*. *Front Microbiol* 2017;8:1765.
62. Valenzuela A. *Akkermansia muciniphila* en la prevención y tratamiento de la obesidad y sus comorbilidades. www.sochob.cl. mayo 2017.
63. Fujio-Vejar S, Vasquez Y, Morales P, et al. The gut microbiota of healthy chilean subjects reveals a high abundance of the Phylum Verrucomicrobia. *Front Microbiol.* 2017 Jun 30;8:1221.
64. Shin NR, Lee JC, Lee HY, et al. An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut* 2014;63 727-735.
65. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013;368:407-415.
66. Bojanova DP, Bordenstein SR. Fecal transplants: what is being transferred? *PLoS Biol.* 2016 Jul 12;14(7):e1002503.
67. Valenzuela A. Trasplante de microbiota fecal y obesidad. www.sochob.cl. Febrero 2016.
68. Kootte RS, Levin E, Salojärvi J, et al. Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline intestinal microbiota composition. *Cell Metabolism* 2017;26:611-619.
69. Lee P, Yacyshyn BR, Yacyshyn MB. Gut microbiota and obesity: An opportunity to alter obesity through faecal microbiota transplant (FMT). *Diabetes Obes Metab* 2019;21:479-490.

70. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143:913-916.
71. Allegretti JR, Kassam Z, Mullish BH, et al. Effects of fecal microbiota transplantation with oral capsules in obese patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jul 10. pii: S1542-3565(19)30739-6.