

Artículo de Revisión / Review Article

Trasplante de microbiota fecal para el tratamiento de la obesidad y de sus comorbilidades asociadas: Revisión

Fecal microbiota transplantation for the treatment of obesity and its associated comorbidities: A review

Tania Rivera-Carranza¹. <https://orcid.org/0000-0001-8498-6513>
Oralia Nájera-Medina^{2*}. <https://orcid.org/0000-0003-2166-3770>
Alejandro Azaola-Espinoza³. <https://orcid.org/0000-0002-3850-1244>

1. Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud. División de Ciencias Biológicas y de la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, Ciudad de México, México.
2. Departamento de Atención a la Salud, División de Ciencias Biológicas y de la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, Ciudad de México, México.
3. Departamento de Sistemas Biológicos. División de Ciencias Biológicas y de la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, Ciudad de México, México.

*Dirigir correspondencia: Oralia Nájera Medina.
División de Ciencias Biológicas y de la Salud. Departamento de Atención a la Salud.
Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco. Calzada del Hueso 1100, Col. Villa Quietud, Alcaldía Coyoacán,
Ciudad de México, México, Código Postal 04960.
E-mail: onajera@correo.xoc.uam.mx

Este trabajo fue recibido el 09 de junio de 2021.
Aceptado con modificaciones: 12 de enero de 2022.
Aceptado para ser publicado: 26 de enero de 2022.

RESUMEN

La obesidad es un problema de salud pública a nivel mundial. Existen evidencias sobre la interacción entre la microbiota intestinal, la regulación metabólica y la obesidad. El problema mundial de la obesidad impulsa el estudio de nuevas propuestas preventivas y/o terapéuticas. El trasplante de microbiota fecal (TMF) se proyecta como un posible tratamiento para la obesidad y sus comorbilidades asociadas. El objetivo de este estudio es sintetizar la documentación actual que existe sobre el efecto en parámetros metabólicos y clínicos que produce el TMF en humanos con obesidad, así como evidenciar la metodología empleada en el TMF. En los resultados primarios se señaló la existencia de cambios significativos en la composición de la microbiota intestinal (MI) y mejoría en marcadores metabólicos como disminución de la resistencia a la insulina (RI) y de la hemoglobina glicada (HbA1c), así como aumento de colesterol de alta densidad (HDL). Además, en marcadores clínicos como la disminución del índice de masa corporal y de la circunferencia de cintura. En los resultados secundarios se sustentó la necesidad de estandarizar el diseño experimental del TMF, iniciando con establecer la correcta selección de donantes hasta determinar el seguimiento del TMF a largo plazo. En conclusión, a pesar de que hay un número limitado de estudios y una falta de estandarización de las metodologías para llevar a cabo TMF, se han podido evidenciar algunas asociaciones metabólicas positivas, por lo que el TMF sigue siendo una opción potencialmente prometedora para el tratamiento coadyuvante de la obesidad.

Palabras clave: Donantes de heces; Microbiota intestinal obesogénica; Obesidad; Síndrome metabólico; Trasplante de microbiota fecal.

ABSTRACT

Obesity is a worldwide health problem. There is evidence of the interaction between the gut microbiota metabolic regulation, and obesity. The global problem of obesity has prompted the study of new preventive and/or therapeutic proposals. Fecal Microbiota Transplantation (FMT) is projected as a possible treatment for obesity and its associated comorbidities. The objective of this study is to synthesize the current documentation that exists on the effect in metabolic and clinical parameters produced by FMT in humans with obesity, as well as to make evident the methodology used in FMT. Primary results indicated the existence of significant changes in the composition of gut microbiota and improvement in some metabolic markers such as a decrease in insulin resistance (IR) and glycated hemoglobin (HbA1c), as well as an increase in high-density cholesterol (HDL). Further changes were noted in clinical markers such as the decrease in body mass index and waist circumference. Secondary results supported the need to standardize the experimental design of FMT, starting with establishing the correct selection of donors to determine the long-term follow-up of FMT. In conclusion, even though there is a limited number of studies and a lack of standardization on the methodology to carry out FMT, some positive metabolic associations have been shown, which is why FMT remains a potentially promising option for treatment adjuvant of obesity. **Keywords:** Fecal donors; Fecal microbiota transplant; Metabolic syndrome; Obesity; Obesogenic gut microbiota.

INTRODUCCIÓN

En México, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19 señala que la obesidad es un problema de salud pública que se caracteriza por el aumento excesivo de grasa corporal y sus complicaciones representan la principal causa de muerte y alto costo para el sistema de salud^{1,2}. Su etiología es multifactorial, es decir, no es sólo el resultado de un balance energético positivo, sino también el resultado de otros factores asociados, como la genética, algunas enfermedades que causan obesidad, el desbalance hormonal, el sedentarismo, los hábitos y/o conductas de alimentación y/o de estilo de vida poco saludables, entre otros factores ambientales, socioeconómicos y socioculturales¹. La obesidad se considera un estado inflamatorio crónico de baja intensidad, lo que predispone al desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas asociadas, como síndrome metabólico (SM), enfermedades cardiovasculares, problemas ortopédicos, esteatosis hepática, aumento de la tasa de infecciones, cáncer, etcétera^{1,3}. El tratamiento de la obesidad consiste en el cambio de conductas, hábitos de alimentación y de estilo de vida, así como el uso de medicamentos y de intervenciones quirúrgicas. Sin embargo, el problema actual de la obesidad propicia a estudiar nuevas propuestas preventivas y/o terapéuticas, ya que las terapias actuales no han sido lo suficientemente capaces de reducir las tasas de morbi-mortalidad. A pesar de los programas de salud propuestos para su prevención, la prevalencia de obesidad en adultos aumentó de 32.2% a 35.5%, en adolescentes de 13.3 a 14.6% y en niños de 14.6 a 17.5%². Actualmente, se ha demostrado que la obesidad causa alteración en la composición de la microbiota intestinal (MI) y esta a su vez participa en el desarrollo de la obesidad y sus comorbilidades asociadas^{4,5}.

La microbiota es el conjunto de microorganismos vivos que se localizan en piel y mucosas que conviven y se desarrollan en simbiosis. Su composición incluye bacterias, virus, parásitos y hongos. El tracto gastrointestinal es el principal reservorio de estos y se le denomina MI⁶. El intestino de un humano adulto contiene aproximadamente 1,014 microorganismos^{7,8} cuyo metagenoma contiene 100 veces más genes que el genoma

del huésped⁹. La MI alberga hasta al menos 1,000 especies bacterianas distintas¹⁰.

Las personas con obesidad presentan una disbiosis de la MI caracterizada por una proliferación anormal de bacterias patógenas y la reducción de la abundancia relativa de bacterias benéficas cuando se compara con la MI de personas con normopeso¹¹. La composición de la MI contribuye al desarrollo de la obesidad y sus comorbilidades, modificando los efectos centrales sobre el apetito y la saciedad, lo que desencadena la inflamación sistémica, la promoción en la deposición de grasa corporal y el aumento de la obtención de energía^{4,5}. Entre los cambios más frecuentes informados por los investigadores, se puede mencionar que las proporciones de los grupos taxonómicos de bacterias Firmicutes, Lachnospiraceae, Streptococcaceae y Lactobacillaceae son mayores en la MI obesosónica comparadas con las proporciones de Bacteroidetes, Christensenellaceae, Clostridiaceae, Dehalobacteriaceae, Ruminococcaceae, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bifidobacterium coccoides* y *Eubacterium rectale* que son menores^{12,13,14} (Tabla 1).

La obesidad es un problema complejo y su manejo sigue siendo un desafío, esto promueve estudiar nuevas alternativas para reducir las tasas de morbi-mortalidad. El trasplante de microbiota fecal (TMF) se ha considerado como una alternativa coadyuvante en el tratamiento de la obesidad, que consiste en la administración de materia fecal de un donante sano normopeso hacia un receptor con obesidad. El fin es manipular directamente la composición de la MI y revertir la disbiosis intestinal, mejorando la composición corporal y las alteraciones metabólicas propias de la obesidad⁴.

El TMF no es un concepto terapéutico nuevo, ya que existe evidencia de su uso en China en el siglo IV¹⁵. La primera evidencia documentada en 1958¹⁶, reporta la administración por enema de heces de donantes sanos a una paciente con enterocolitis pseudomembranosa por infección recurrente por *Clostridium difficile* (IRCD). Actualmente, más de 800 pacientes con IRCD han sido tratados con TMF, con una tasa de curación del 90%, superando las no recurrencias en 94% de los casos incluyendo un costo-beneficio alto y la carencia de efectos adversos¹⁷.

Tabla 1. Rol de las bacterias de la microbiota intestinal en la disbiosis por obesidad.

Tipo de bacteria (filo)	Asociación con la obesidad	Referencia
AUMENTO		
<i>Ruminococcus gnavus</i> (Firmicutes)	Dietas ricas en proteína y grasa de origen animal. Aumento de bacterias proinflamatorias: <i>Bacteroides</i> spp y <i>Ruminococcus gnavus</i> . Aumento de la expresión de genes que codifican peroxidasa (PPARG) y catalasa implicadas en la respuesta al estrés oxidativo	Le Chatelier et al. ⁴⁸ , 2013 Cotillard et al. ⁴⁹ , 2013 Ignacio et al. ⁵⁰ , 2016
<i>Isosphaera</i> (Planctomycetes), <i>Methylotenera</i> (Proteobacteria), <i>Bacteroides fragilis</i> (Bacteroidetes), <i>Clostridium coccooides</i> (Firmicutes)	Aumento de fenotipos de obesidad	Ignacio et al. ⁵⁰ , 2016 Cui et al. ⁵¹ , 2017
Lachnospiraceae (Firmicutes)	Aumento del peso corporal y del IMC	Ottosson et al. ¹² , 2018
Streptococcaceae (Firmicutes) Lactobacillaceae (Firmicutes)	Obesidad	Peters et al. ¹³ , 2018
Firmicutes	Obesidad	Bianchi et al. ¹⁴ , 2019
DISMINUCIÓN		
<i>Bifidobacterium coccooides</i> (Actinobacteria) <i>Eubacterium rectale</i> (Firmicutes)	Aumento de las concentraciones de grelina	Queipo et al. ⁵² , 2013
<i>Lactobacillus</i> (Firmicutes)	Obesidad Aumento de las concentraciones de grelina	Queipo et al. ⁵² , 2013 Kim et al. ⁵³ , 2017
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> (Firmicutes) <i>Akkermansia muciniphila</i> (Verrucomicrobia)	Disminución de la restauración de la barrera intestinal (disminuye la producción de proteínas claudinas y ocludinas en las uniones estrechas y moco) Aumento de la endotoxemia (translocación de LPS). Aumento del tejido adiposo. Aumento de la inflamación de tejido adiposo visceral (producción de IL-10, IL-6, IL-2 y TNF- α). Aumento de las concentraciones séricas de colesterol. Aumento de la RI	Everard et al. ⁵⁴ , 2013 Kang et al. ⁴ , 2017
<i>Ruminococcus</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> y <i>Roseburia inulinivorans</i> (Firmicutes)	Aumento de las especies antiinflamatorias (<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> y <i>Roseburia</i>). Disminución de la pérdida de peso corporal. Aumento de la RI	Hippe et al. ⁵⁵ , 2016 Mayorga et al. ⁵⁶ , 2016

...continuación tabla 1.

Tipo de bacteria (filo)	Asociación con la obesidad	Referencia
<i>Bifidobacterium</i> (Actinobacteria)	Aumento de grasa visceral Disminución de Péptido-1 similar al glucagón (GLP-1)	Ignacio et al. ⁵⁰ , 2016 Mayorga et al. ⁵⁶ , 2016 Aoki et al. ⁵⁷ , 2017
Succinivibrionáceas (Proteobacteria)	Aumento de la ingestión de grasas	Nakayama et al. ⁵⁸ , 2017
Hungatella y Oscillibacter (Firmicutes) Odoribacteraceae (Bacteroidetes)	Aumento de fenotipos de obesidad	Cui et al. ⁵¹ , 2017
<i>Clostridium leptum</i> (Firmicutes) <i>Bifidobacterium catenulatum</i> (Actinobacteria)	Disminución de la pérdida de peso	Kang et al. ⁴ , 2017
Bacteroidetes	Obesidad	Remely et al. ⁵⁹ , 2016 Peters et al. ¹³ , 2018 Bianchi et al. ¹⁴ , 2019
<i>Clostridium leptum</i> <i>Bifidobacterium</i> (Firmicutes)	Disminución de la pérdida de peso	Kang et al. ⁴ , 2017
Prevotella y Xylanibacter (Bacteroidetes)	Dietas bajas en fibra y en carbohidratos Disminución de la pérdida de grasa corporal	Bianchi et al. ¹⁴ , 2019

En 2006, Turnbaugh et al.¹⁸ hicieron experimentos en ratones receptores libres de gérmenes que recibieron heces de ratones con obesidad y se observó que los receptores aumentaron significativamente de peso. Zhou et al.¹⁹ en el año 2017, demostraron que el TMF de ratones donantes normopeso hacia ratones con obesidad, ejercía influencia en la corrección de la disbiosis de la MI, observando un aumento de bacterias benéficas como *Christensenellaceae* y *Lactobacillus*, así como la disminución de la endotoxemia, de la resistencia a la insulina (RI) y de la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA). Bonomo et al.²⁰ quienes llevaron a cabo TMF de ratones con normopeso hacia ratones con obesidad, demostraron que el butirato producido por la MI después del TMF, se elevó en sangre lo que facilitó la polarización de macrófagos M1 a M2, lo que interpretaron como una disminución de la respuesta inflamatoria del dolor neuropático asociado a la obesidad.

Ridaura et al.²¹ fueron los pioneros en hacer TMF de heces de humanos femeninos con obesidad, hacia ratones libres de gérmenes y observaron aumento de peso, de grasa corporal y la expresión de fenotipos metabólicos asociados a la obesidad, como son el peso y el porcentaje de grasa incrementados, la RI y la dislipidemia. La transferencia de heces de humanos

sometidos a cirugía bariátrica hacia ratones receptores libres de gérmenes, indujo una reducción de las reservas de grasas²² y del peso, aunque estas pérdidas fueron menores que las producidas por la cirugía²³.

Asimismo, se explican a continuación los posibles mecanismos por los cuales el TMF es efectivo para tratar la obesidad:

- La MI disbiótica de ratones con obesidad estimula el factor adiposo (Fiaf), una enzima producida por el hígado, intestino y tejido adiposo, que inhibe la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) y de la quinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK: quien regula el balance energético y la ingestión calórica). La inhibición de LPL y AMPK conduce al almacenamiento de triglicéridos en tejido adiposo y la disminución de la oxidación de grasa en el músculo²⁴. Por lo que al mejorar la riqueza y diversidad de la MI después del TMF aumentarían los niveles de Fiaf y por tanto podría disminuir la acumulación de reservas energéticas en tejido adiposo, músculo e hígado²⁵.
- Se sabe que los ácidos biliares (AB) son moléculas de señalización que actúan a través del receptor nuclear farnesoide X (FXR) el cual regula la homeostasis hepática

- de lipoproteínas y glucosa, y por tanto, la adiposidad²⁶. La enzima hidrolasa de sal biliar bacteriana de la MI trasplantada, modifica el metabolismo de los AB al promover la desconjugación de las sales biliares primarias, lo que conduce a una disminución de la cantidad de ácido tauro- β -muricólico (T β MCA), que es un potente antagonista del receptor FXR. Estudios en ratones obesos han mostrado que existe una inhibición del FXR^{27,28} con el TMF, contribuyendo a disminuir la adiposidad, el peso corporal, las concentraciones de glucosa, de colesterol y de triglicéridos hepáticos en pacientes con obesidad^{21,29}.
- El aumento en la proporción *Akkermansia muciniphila* después del TMF contribuye a la disminución de la inflamación y de la permeabilidad intestinal, así como al aumento en la sensibilidad a la insulina^{30,31}. Este mecanismo se explica porque mantiene las concentraciones óptimas de la mucina epitelial y la producción de proteínas de unión estrecha, lo que disminuye la translocación de antígenos alimentarios y de lipopolisacáridos bacterianos (LPS), en monocitos y macrófagos, evitando su activación e impidiendo la secreción de citocinas proinflamatorias, frenando la endotoxemia metabólica, causante de la RI y la inflamación crónica de bajo grado asociada a la

obesidad³² (Figura 1). Por otro lado, se plantea que los AGCC producidos por la MI trasplantada pueden tener efectos inmonomoduladores³³ por ejemplo, mejoran la proliferación y actividad de células TCD4+ reguladoras³⁴.

- Se ha estudiado que los AGCC (propionato y butirato) sintetizados por una microbiota intestinal obesogénica (MIO) actúan como moléculas de señalización, e interactúan con receptores acoplados a proteína G (GPR), pero con deficiente unión-activación estos producen una incompleta estimulación de las células entero-endócrinas, quienes promueven la liberación alterada de grelina, colecistoquinina, péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), péptido tirosina tirosina (PYY) y leptina en los adipocitos, esto activa aferentes vagales espinales en el eje-microbiota-intestino-cerebro que aumenta el apetito, disminuyen la saciedad y el gasto energético en el músculo e hígado, aumenta la glicemia y la RI³⁵ (Figura 1). Por lo que los AGCC de una MI trasplantada con una correcta unión-activación a GPRs podrían aliviar éstas alteraciones³¹. Por lo antes señalado, se ha planteado al TMF como un posible método preventivo y de tratamiento para la obesidad y sus comorbilidades, percibiendo útil ahondar en las investigaciones.

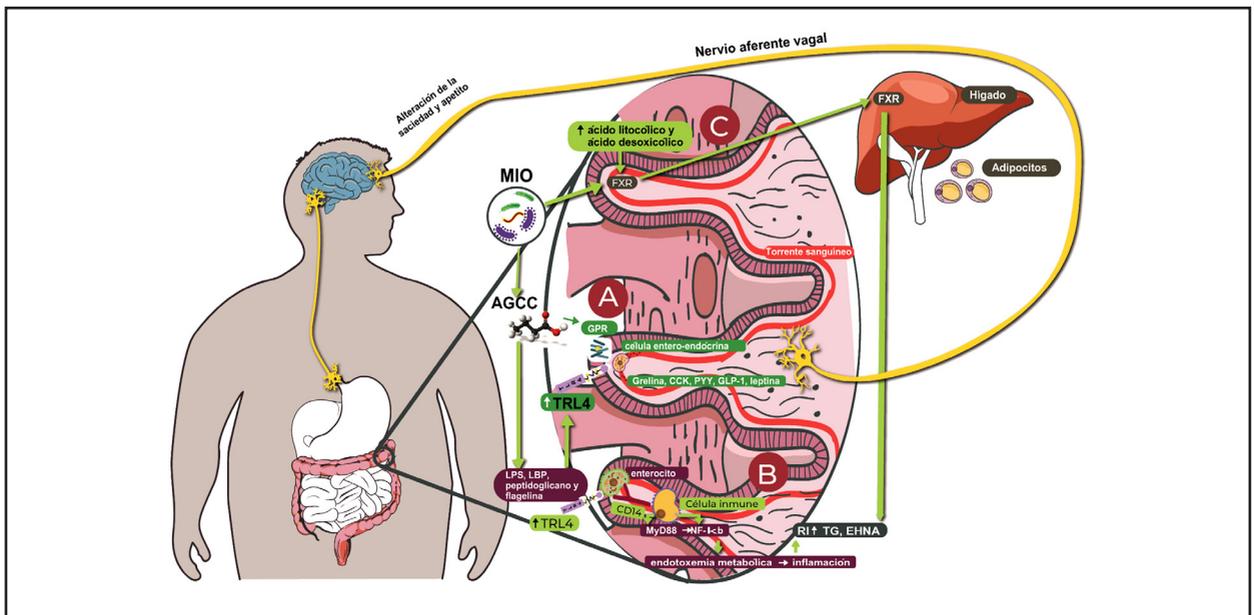


Figura 1: Posibles mecanismos fisiológicos por los cuales la microbiota intestinal obesogénica favorece la obesidad y sus comorbilidades. A) Los LPS, peptidoglicano y flagelina de la MIO, se unen a TLR4 de enterocitos y células inmunes intestinales que interactúa con CD14, lo que favorece la activación de estas células y provoca la expresión de múltiples genes relacionados con citocinas proinflamatorias, generando endotoxemia metabólica, que puede estar contribuyendo a la inflamación de bajo grado asociada a la obesidad y la RI. B) Los AGCC actúan como moléculas de señalización al unirse a GPRs que estimulan a las células entero-endocrinas y promueven la liberación de hormonas intestinales como grelina, CCK, GLP-1, PYY y leptina, ingresan a la circulación, y llegan al cerebro, tejido adiposo y otros órganos, o bien activar aferentes vágales y espinales iniciando la estimulación del eje intestino-cerebro, lo que contribuye a la alteración del apetito y saciedad en el huésped. C) La MIO altera la producción de AB quienes actúan como señalizadores ligando, causando inhibición del FXR, produciendo la acumulación de triglicéridos en hígado y tejido adiposo.

METODOLOGÍA

El objetivo de este estudio es presentar una revisión de la documentación actual, que existe sobre los resultados en la salud que produce el TMF en humanos con obesidad, así como evidenciar la metodología empleada en el TMF. Se realizó una búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), en las bases de datos de Medline en PubMed, Google Scholar, Scopus, Cochrane y Web of Science, entre 2010 y 2021. Las palabras claves para la búsqueda fueron "Fecal Microbiota Transplantation", "Intestinal Microbiota Transfer", "Fecal Transplant" o "Donor Feces", y con ayuda del operador booleano AND "Obesity", "Insulin Resistance" o "Insulin Sensitivity", "Metabolic Syndrome". Se utilizó el software Mendeley para la gestión de la referencia bibliográfica. En los criterios de inclusión se seleccionaron ECAs del TMF para el tratamiento de la obesidad y algunas comorbilidades como RI, SM, diabetes mellitus tipo II (DM2) y EHNA, así como, los que reportaron efectos en la composición corporal y marcadores biológicos en este tipo de pacientes. Se realizó un tamizaje de la información para excluir los documentos duplicados, las referencias que no eran ECAs en humanos, los ECAs que no se relacionaban directamente con el TMF en obesidad y los ECAs que no reportaban resultados o que seguían en proceso de publicación.

RESULTADOS

Para esta revisión, fueron seleccionados diez estudios donde se llevó a cabo TMF en pacientes con obesidad y comorbilidades asociadas. Seis estudios fueron hechos en los Países Bajos^{15,31,36,37,38,39} dos en Estados Unidos^{29,40} uno en Canadá⁴¹ y uno en Israel⁴². Un criterio de selección de los trabajos fue que presentaran un diseño experimental que contempla ECAs, paralelos, de doble a cuádruple ciego, controlados con diferentes placebos. Siete estudios utilizaron como placebo TMF autólogo (heces trasplantadas de un donante sano) versus alógeno (heces propias trasplantadas)^{15,31,36,37,38,39,41}, dos estudios utilizaron cápsulas idénticas sin heces (colorante alimentario marrón suspendida en solución glicerol²⁹ o cacao en polvo más gelatina suspendida en solución salina con glicerol⁴⁰ versus cápsulas con heces^{29,40} y un estudio utilizó cápsulas idénticas sin heces versus cápsulas con las propias heces de los receptores o sin heces (cápsulas con agarosa suspendida en solución salina con glicerol)⁴².

Las características de los receptores fueron adultos de ambos sexos de 20 a 69 años, el rango de personas trasplantadas por estudio fue de 18 a 90 hombres y mujeres. En nueve estudios los receptores eran caucásicos y en uno eran asiáticos⁴². Todos los receptores presentaban obesidad con alguna comorbilidad asociada, principalmente SM. En la tabla 2 se resumen los 10 estudios seleccionados para esta revisión.

Las características de los donantes en todos los estudios fueron mujeres y hombres adultos sanos normopeso con índice de masa corporal (IMC) ≤ 25 kg/m². En ocho estudios los donantes y receptores no recibieron algún tratamiento farmacológico que modificara la composición de la MI, como antibióticos, probióticos, antiácidos, medicamentos

para enfermedades metabólicas y para perder peso, durante los tres meses previos al TMF. En dos estudios se utilizaron medicamentos como hipoglucemiantes, insulina, antihipertensivos, hipolipemiantes y antiagregantes plaquetarios en más del 50% de sus sujetos de estudio⁴² y omeprazol 72 horas antes del trasplante²⁹.

Nueve de los estudios mencionan el tipo de dieta de los donantes y/o receptores. En dos estudios los donantes eran veganos y los receptores mantuvieron su patrón de dieta normal^{37,38}. En un estudio los donantes fueron sus propios receptores y la dieta fue dividida en tres grupos: recomendaciones dietéticas saludables, dieta mediterránea hipocalórica y dieta verde-mediterránea hipocalórica rica en polifenoles⁴². En un estudio los receptores llevaron dieta mediterránea³⁹. En cinco estudios los donantes y receptores se les permitió llevar su propia dieta, calculando calorías y macronutrientes con un diario de alimentos^{15,31,36,40,41}.

El procedimiento de recolección y preparación de la muestra fue similar en todos los estudios. Para la recolección, los donantes usaron una bolsa de plástico opaca limpia sellable, para recoger las heces matutinas, sellaron la bolsa o pasaron las heces a un contenedor de plástico estéril. Las heces se almacenaron a no más de 8 °C. Una vez recibidas las heces frescas con menos de seis horas de haber sido evacuadas, se separaron en alícuotas, unas para analizar la composición de la MI, las cuales se congelaron inmediatamente a -20 °C. Las otras alícuotas se utilizaron para la preparación de la muestra a trasplantar^{31,43} (Figura 2).

Antes del TMF, en seis estudios se hizo lavado de colon completo, con polietilenglicol (laxante osmótico)^{15,31,36,37,39,41} y/o con picosulfato⁴¹ por sonda duodenal. En cuatro estudios no se hizo lavado intestinal previo^{29,38,40,42}. No se observaron diferencias en la composición de la MI ni cambios en la sensibilidad del TMF, con el uso o no de lavado intestinal previo²⁸.

Siete estudios utilizaron la vía enteral como forma de administración del TMF ya sea por sonda nasoduodenal^{27,31,36,37,39} o por endoscopia^{38,41}. Con dosis de 2 a 300 g de heces frescas o congeladas, homogenizadas en 125 a 1,500 ml de solución salina o agua, en 1 a 3 dosis. Tres estudios utilizaron la vía oral en cápsulas, con dosis de 10 a 100 g de heces, administradas cada semana durante 5 a 8 semanas, entre 54 a 100 cápsulas administradas en total^{29,40,42} (Tabla 2).

Los resultados encontrados con significancia estadística en los diez ECAs, demuestran que el TMF es efectivo para producir cambios metabólicos como: la disminución de RI^{15,31,36} y de HbA1c^{36,40} y el aumento de colesterol HDL⁴¹. Así como cambios en la composición corporal como la disminución modesta del peso corporal (en promedio -1 kg en 6 semanas³¹, -0.2 kg en 6 semanas⁴¹ con solo el TMF y, -8.4 kg en 6 meses³⁸ y 1.3 kg en 6 semanas³⁹ con TMF más dieta basada en plantas y dieta mediterránea respectivamente). Disminución del IMC (en promedio -0.2 kg/m² en 6 semanas³⁶ y 2.78 kg/m² en 6 meses⁴² con TMF

Tabla 2. Estudios sobre los efectos benéficos y adversos del TMF en personas obesas y con comorbilidades.

Referencia	Receptores	Dosis/tipo de administración/placebo	Efectos adversos/ seguimiento	Efectos Metabólicos benéficos	Efectos sobre la microbiota intestinal
Vrieze, et al. ³¹ , 2012	18 M con SM.	Dosis única de 1500 ml/SND/Autólogo	NO/6 semanas	Disminución de RI temporal. Aumento del 73% del nivel medio de captación de glucosa mediada por insulina	Aumento de la diversidad en la MI. Aumento de <i>Roseburia intestinalis</i> y <i>Eubacterium hallii</i> (productoras de butirato)
Kootte et al. ³⁶ 2017	38 M con Ob y SM de 21-60 años	Dosis única de 500 ml /SND/ Autólogo	NO/18 semanas	Disminución de la RI y HbA1c. Aumento en la excreción de AB (colato). Aumento de triglicéridos	Cambios en la composición de <i>Bifidobacterium pseudolongum</i> y <i>Roseburia</i> (efectos transitorios)
Smits et al. ³⁷ , 2018	20 M con Ob y SM de 21-69 años	Dosis única de 500 ml /SND/ Autólogo	NO/2 semanas	NM	MI cambió similar a la MI del donantes. Cambios en la abundancia relativa de <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Bryantella formatexigens</i> , <i>Megamonas hypermegal</i> y <i>Larkinella bovis</i> . Aumento de <i>Anaerostipes caccae</i> y <i>Lachnobacterium</i>
Allegretti et al. ²⁹ 2019	20 F y 2 M con Ob sin SM, de 20 a 22 años	Cápsula de 0.75 g 30 cápsulas dosis única, 2 cápsulas en semana 4, y 12 cápsulas en semana 8. Total 40.5 g de heces /VO/cápsulas con colorante alimenticio marrón, solución salina y glicerol	Distensión diarrea, estreñimiento náusea, cefalea/ 12 semanas	Disminución de IMC e ICC. Disminución de ácido taurónico en heces, lo que mejoró el drenaje biliar y la digestión de grasas	La MI cambió muy similar a la del donante y se mantuvo en el tiempo
De Groot et al. ¹⁵ , 2020	22 M con Ob y SM de 21-69 años	Dosis única de 500 ml (200 a 300 g de heces) /SND/Autólogo	NO/NM.	Disminución de la RI. Mejora en secreción de ácido litocólico, desoxicólico e isolitocólico. Disminución de la expresión génica de CCL2	Aumento de la diversidad alfa de la MI (medida con índice de Shannon). Aumento del tránsito intestinal
Craven et al. ⁴¹ , 2020	15 F y 6 M con EHNA y SM	125 ml (2 g de heces). / Endoscopia duodenal/ Autólogo	NO/NM	Aumento de colesterol HDL. Disminución de la permeabilidad intestinal (índice lactulosa: manitol en orina mayor a 0.025)	Aumento de la diversidad alfa de la MI (medida con índice de Shannon)

...continuación tabla 2.

Referencia	Receptores	Dosis/tipo de administración/placebo	Efectos adversos/ seguimiento	Efectos Metabólicos benéficos	Efectos sobre la microbiota intestinal
Yu et al. ⁴⁰ , 2020	17 F y 7 M con Ob y RI de 25 a 60 años	15 cápsulas en 2 días consecutivos, después 15 cápsulas administradas cada semana durante 5 semanas/VO/cápsulas de cacao, gelatina mezclado con solución salina y glicerol	Diarrea leve/ 12 semanas	Disminución de HbA1c lo que mejoró el metabolismo de glucosa. Aumento de proteína C reactiva	La diversidad alfa y beta de la MI (medida con índice de Shannon) cambió muy similar a la del donante Aumento de <i>Prevotella</i>
Rinott et al. ⁴² , 2021	82 M y 8 F con Ob de 37 a 66 años	10 cápsulas de 10 g administradas en 6 meses /VO/ cápsulas con la propias heces o cápsulas de agarosa en solución salina y glicerol	Distensión abdominal y flatulencia/ 56 semanas	Cambios en las vías metabólicas de degradación de AACR y en la biosíntesis de ascorbato, asociado con la disminución de: la reganancia de peso, de la circunferencia de cintura y de la insulina	Aumento de <i>Alistipes putredinis</i> y <i>Bacteroides vulgatus</i>
Witjes et al. ³⁸ , 2020	18 M y 3 F con Sp, Ob y EHNA, de 21 a 69 años	Heces cada 8 semanas/ Endoscopia duodenal/ Autólogo	NO/24 semanas	Mejoría de EHNA. Disminución de GGT que se asoció con disminución del daño hepático. Aumento de la expresión génica de ARHGAP18 que se asoció con la protección de las células endoteliales del hígado. Aumento de ácido feniláctico plasmático, de la desaminotirosina y el aumento en la expresión génica de RECQL5, SF3B3 (metabolitos dañinos para el hígado)	Aumento de: <i>Ruminococcus</i> , <i>Faecalibacterium</i> y <i>Eubacterium hallii</i> <i>Prevotella copri</i>
Koopen et al. ³⁹ , 2021	24 M con Ob y SM de 21-65 años.	Dosis única de 500 ml /SND/ Autólogo	NM/12 semanas	Correlación: a mayor aumento en la diversidad de la MI mayor sensibilidad a la insulina	Aumento <i>Bifidobacterium pseudocatenulatum</i> , <i>pamelaee</i> <i>Gordonibacter</i> , <i>Bacteroides dorei</i> . Disminución de <i>Desulfovibrio piger</i>

M: Masculino; F: Femenino; Ob: obesidad; Sp: sobrepeso; SM: Síndrome metabólico; RI: Resistencia a la insulina; EHNA: Esteatosis hepática no alcohólica; VO: vía oral; SND: Sonda nasoduodenal; NO: No se observaron; NM: No mencionado en el estudio; HbA1c: Hemoglobina glucosilada; GGT: enzima hepática gamma glutamil traspeptidasa; CCL2 o MCP1: Ligando 2 de proteína quimio atrayente de monocitos del tejido adiposo o pequeña citocina inducible A2; MI: Microbiota Intestinal; ICC: Índice cintura cadera; AACR: aminoácidos de cadena ramificada; AB: ácidos biliares.

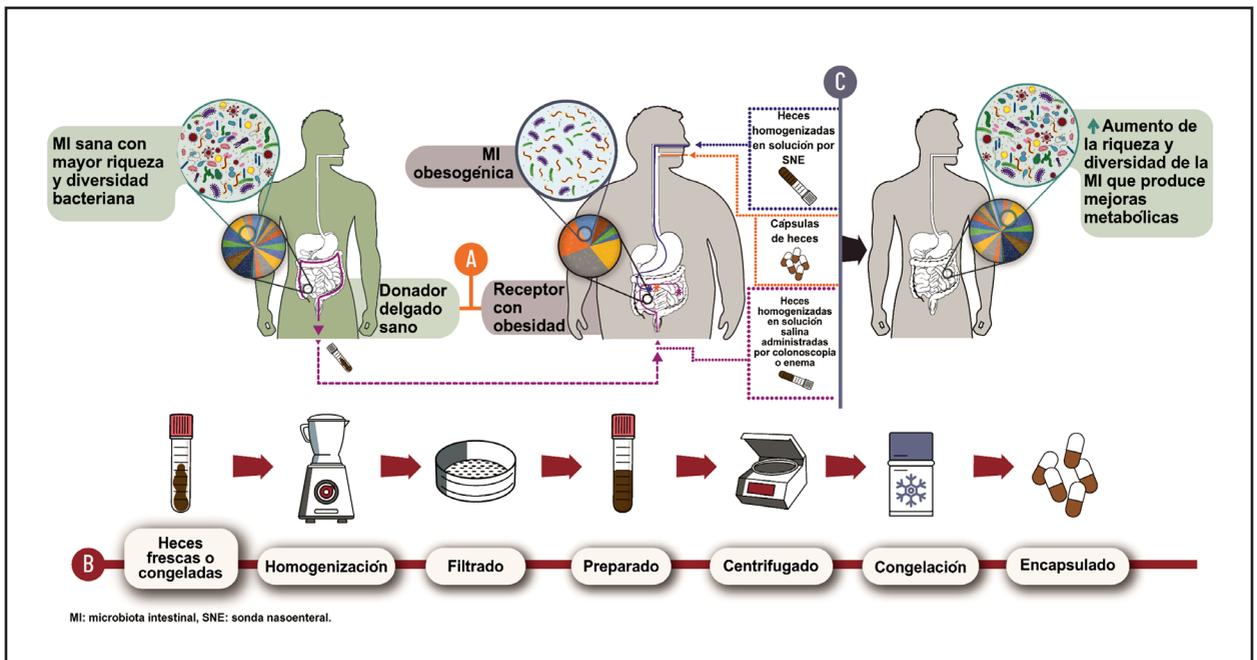


Figura 2: Pasos de la preparación de la muestra y administración de la microbiota fecal en el tratamiento de la obesidad. (A) Donante: persona sana, con estado de nutrición normal, con microbiota intestinal (MI) rica y diversa. Receptor: persona con obesidad, MI disbiótica. (B) Las heces se manipularon frescas o congeladas en una campana de flujo laminar, donde se mezclaron con solución salina (NaCl al 0.9%) o agua estéril y se agitaron vigorosamente hasta su homogenización. Posteriormente se centrifugan, seguidas de un filtrado en tamices con tamaño de poro 0.2 μm para eliminar el sedimento y mantener la biomasa. Se pueden trasplantar o se almacenan a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ o a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ con un crioprotector por no más de 11 semanas. En caso de encapsulación, una vez hecho lo anterior, las heces se dispersaron en cápsulas de tamaño 0 y posteriormente en tamaño 00 y se congelaron hasta su administración. (C) La administración del TMF puede ser a través de la vía oral (por cápsulas) o enteral (por sonda nasoduodenal o endoscopia).

más dieta basada en plantas). Disminución del índice cintura cadera (en promedio 0.013 cm en 6 semanas con TMF^{29,41}), de la circunferencia de cintura (en promedio -8.8 cm en 6 meses con TMF más dieta basada en plantas⁴²). Disminución de la ganancia de circunferencia de la cintura (1.89 cm con TMF versus 5.05 cm con placebo en 14 meses⁴²) así como de la ganancia de peso corporal (30.4% con TMF vs 40.6% placebo en 14 meses⁴²).

Todos los estudios describieron la MI por medio de técnicas moleculares microbiológicas. Los ECAs confirmaron el aumento de la diversidad y abundancia relativa de la MI, disminución de los filos Firmicutes y un aumento significativo de Bacteroidetes. Específicamente el aumento significativo de: *Roseburia intestinalis*, *Eubacterium hallii*³¹. Lachnospiraceae, *Bryantella formatexigens*, *Megamonas hypermegal*, *Larkinella bovis*³⁷, *Prevotella*⁴⁰, *Alistipes putredinis* y *Bacteroides vulgatus*⁴², *Ruminococcus*, *Faecalibacterium*, *Eubacterium hallii*, *Prevotella copri*³⁸ y *Bifidobacterium pseudolongum*, además se asocian con mejoras metabólicas. Sin embargo, estos efectos fueron transitorios hasta las 6 semanas³⁶ (Tabla 2).

DISCUSIÓN

El TMF es un proceso que se ha utilizado para el tratamiento de IRCD y puede ser una opción terapéutica emergente y prometedora para el tratamiento de otros trastornos, como infecciones del tracto gastrointestinal por bacterias resistentes a antibióticos y como una alternativa en el tratamiento de la obesidad. Las fuentes de información científica señalan una cantidad creciente de protocolos con TMF para coadyuvar en el tratamiento de la obesidad. Sin embargo, hasta la fecha son escasos los reportes tipo ECAs publicados sobre este procedimiento. Además, la regulación del procedimiento del TMF, varía mucho entre países de todo el mundo. Asimismo, este tipo de terapia no termina de ser aceptada por los pacientes, la industria farmacéutica, incluso por los propios médicos ha sido estigmatizada, debido a que el factor terapéutico principal son heces, que para muchos son un componente desagradable. Además, en la transferencia de MI viva, se ha notificado que puede producir en los receptores una variedad de enfermedades autoinmunes, metabólicas, hepáticas e infecciosas. Sin embargo, los efectos adversos graves que se han reportado

no son causa del TMF en sí, sino a causa del método de administración y de la gravedad inicial de la enfermedad^{4,31}.

En 2012 la Administración de Medicamentos y Alimentos, Food and Drug Administration (FDA), determinó que las heces humanas deberían clasificarse como agentes biológicos, como los componentes sanguíneos, semen o leche materna. La FDA ha regulado su uso para garantizar la seguridad del TMF, es decir, obtener muestras de heces sanas, que no trasieran enfermedades al receptor y que puedan asegurar la eficacia del tratamiento. Esta regulación consiste en la elección adecuada del donante de materia fecal, el cual tenga normopeso, buenos hábitos de alimentación y de estilo de vida, y que sea libre de enfermedades gastrointestinales, metabólicas, inflamatorias, infecciosas, autoinmunes y/o virales. Por lo que los donantes siempre deben ser sometidos a diversas pruebas para que cumplan con esas exigencias. Incluso se han creado bancos de materia fecal liofilizada y congelada, que ayudan a mejorar la protocolización para la selección del donante^{43,44}.

Sin embargo, en la actualidad la FDA solo aprueba el TMF para IRCD debido a la escasa existencia de ECAs que estudien el TMF en otras enfermedades⁹. Aunque es sabido que TMF para IRCD reduce las bacterias resistentes a antibióticos (BRA), esto no se ha podido comprobar en otras enfermedades incluyendo la obesidad. Por el contrario, tampoco se ha podido comprobar que el TMF pueda producir BRA o la transferencia de otros patógenos siempre y cuando el donante sea correctamente seleccionado⁴⁵.

En relación a los efectos adversos, observados en los ECAs^{15,27,29} donde se trasplanta MI por vía oral (cápsulas) y no por sondeo, fueron leves y se relacionaron con molestias gastrointestinales, como distensión abdominal, flatulencia, diarrea, estreñimiento, náuseas y cefalea^{30,40,42}. En cambio, los aplicados por endoscopia, no reportaron efectos adversos, probablemente esto tenga que ver con la buena técnica, experiencia y cuidados de los endoscopistas o del personal que administró las heces por vía enteral.

Por otro lado, tres de los ECAs reportan efectos metabólicos negativos después del TMF, como aumento de triglicéridos en sangre³⁶, aumento de la proteína C reactiva en sangre³⁹, aumento de metabolitos y genes adversos para el hígado (aumento de la expresión génica de: RECQL5 que altera la reparación de roturas de la cadena de ADN y SFB3 que promueve la proliferación celular en la etapa temprana del cáncer de hígado)³⁸ y efectos temporales en la mejoría de la composición corporal y de la RI^{31,36,41}. Las probables razones que explican estos efectos, es que la MI posee resiliencia (se considera que con el tiempo regresa a su composición de base), en la que la MIO se resiste al cambio, para continuar con su estado de "sobrevivencia", de la que ha estado adaptada por años⁶. Para contrarrestar esta resiliencia, se han propuesto estrategias para lograr que la permanencia del TMF en el intestino, como por ejemplo la limpieza intestinal con laxantes y el uso de antibióticos de amplio espectro, previo al trasplante. Sin embargo, en pacientes con SM no se han observado diferencias en la

composición de la MI con el uso o no de lavado intestinal²⁹. Además, el TMF sin el uso de antibióticos produce una gran variabilidad interindividual, lo que sugiere que la MI del donante interactúa con la del receptor y generan una nueva composición de MI⁴⁶. El uso de antibióticos y lavado intestinal en conjunto previo al TMF podrían estar asociadas con efectos secundarios y generar preocupaciones éticas⁴⁰. Por otro lado, está demostrado que existen diferencias en la MI entre donantes hombres y mujeres, así como en su tipo de dieta y estilo de vida, por tanto sería importante unificar el sexo, la dieta y hábitos de vida de los donantes y receptores en los criterios de inclusión antes del TMF⁴⁰.

En ninguno de los ECAs, se observaron efectos adversos graves a la salud después del TMF en un rango de seguimiento de 2 a 56 semanas. A pesar de ello, es sensato decir que aún no se puede asegurar la inexistencia de complicaciones por el TMF, y es obligatorio que antes de realizar el TMF se les informe a los pacientes todos los riesgos potenciales que pueden padecer, para que estén conscientes de su consentimiento⁴⁵.

El TMF puede ser un buen método preventivo y de intervención en humanos con obesidad y sus comorbilidades, pero según lo observado en las metodologías de los artículos seleccionados consideramos que es importante estandarizar la metodología del TMF para obesidad con respecto a: 1) la selección de donantes, que documente, simplifique y mejore su viabilidad, ya que el proceso de selección es complejo y costoso; 2) la aclaración del perfil del receptor que podría beneficiarse del TMF; 3) la preparación del donante y del receptor, con respecto al uso o no de antibióticos, de limpieza intestinal y de una dieta específica antes y después del TMF; 4) el procedimiento de administración; 5) la dosis de administración; 6) el número de repeticiones del trasplante; y 7) el establecimiento de la temporalidad de seguimiento a largo plazo para observar la eficacia y la seguridad a eventos adversos^{23,47}. Así mismo se necesitan ECAs de alta calidad con buen poder estadístico y un seguimiento más prolongado para aclarar la función del TMF⁴⁷.

CONCLUSIÓN

Aunque son limitados los estudios que muestran resultados del TMF en humanos con obesidad, se ha logrado observar cambios metabólicos favorables con significancia estadística (Tabla 2). Por lo que el TMF en el tratamiento de la obesidad y sus comorbilidades asociadas, puede tener un papel importante. Asimismo, aunque hay una falta de estandarización de las metodologías para llevar a cabo TMF, se han podido evidenciar asociaciones metabólicas positivas como la disminución de la RI, la disminución de las concentraciones séricas de HbA1c, la reducción en la ganancia de peso, el aumento de la diversidad de la MI similar a la del donante y la mejoría en la secreción de AB.

Si bien, hasta el momento las investigaciones se basan en asociaciones, cada vez se sabe más que la MI tiene un papel importante en la modulación de la homeostasis energética. Pero se necesitan más estudios que traduzcan los potenciales

terapéuticos, los mecanismos de interacción entre la MI, el huésped, y el tipo de microbiota que se instala. Por lo que, se concluye que el TMF es una alternativa prometedora para la prevención y el tratamiento coadyuvante de la obesidad.

Financiamiento: Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

REFERENCIAS

- World Health Organization. *Obesity*. 2020. https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_3
- Shamah-Levy J, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, Romero-Martínez M, Mojica-Cuevas J, et al. National Health and Nutrition Survey 2018-19: Nacional Results. México: The National Institute of Public Health of Mexico (INSP), 2020. https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf
- Rodríguez-López CP, González-Torres MC. Immune mechanisms involved in obesity. *Invest Clin*. 2017; 58: 175-196.
- Kang Y, Cai Y. Gut microbiota and obesity: Implications for fecal microbiota transplantation therapy. *Hormones*. 2017; 16: 223-234.
- Llorens-Folgado S, Fernández-Rius, A. Preventing obesity by bacteriotherapy in indian pima community: Scientific evidences. *Duazary*, 2017; 14, 188-196.
- Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med*. 2016; 27: 51.
- Gill S, Pop M, DeBoy R, Eckburg P, Turnbaugh P, Samuel B, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006; 312: 1355-1359.
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol*. 2016; 14: e1002533.
- Marotz CA, Zarrinpar A. Treating obesity and metabolic syndrome with fecal microbiota transplantation. *Yale J Biol Med*. 2016; 89: 383-388.
- Eckburg P, Bik E, Bernstein B, Purdom P, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005; 308: 1635-1638.
- Genser L, Poitou C, Brot-Laroche E, Rousset M, Vaillant JC, Clément K, et al. Alteration of intestinal permeability: the missing link between gut microbiota modifications and inflammation in obesity? *Med Sci (Paris)*. 2016; 32: 461-469.
- Ottosson F, Brunkwall L, Ericson U, Nilsson PM, Almgren P, Fernandez C, et al. Connection between BMI-related plasma metabolite profile and gut microbiota. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103: 1491-1501.
- Peters BA, Shapiro JA, Church TR, Miller G, Trinh-Shevrin C, Yuen E, et al. A taxonomic signature of obesity in a large study of American adults. *Sci Rep*. 2018; 8: 9749.
- Bianchi F, Rocha-Faira AL, Isay-Saad SM, Sivieri K. Gut microbiome approaches to treat obesity in humans. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2019; 103: 1081-1094.
- De Groot P, Scheithauer T, Bakker GJ, Prodan A, Levin E, Khan MT, et al. Donor metabolic characteristics drive effects of faecal microbiota transplantation on recipient insulin sensitivity, energy expenditure and intestinal transit time. *Gut*. 2020; 69: 502-512.
- Eiseman B, Silen W, Bascom G, Kauvar A. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*. 1958; 44: 854-859.
- Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilić-Stojanović M, Kump P, Satokari R, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2017; 66: 569-580.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JL. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006; 444: 1027-1031.
- Zhou D, Pan Q, Shen F, Cao HX, Ding WJ, Chen YW, et al. Total fecal microbiota transplantation alleviates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice via beneficial regulation of gut microbiota. *Sci Rep*. 2017; 7: 1529.
- Bonomo RR, Cook TM, Gavini CK, White CR, Jones JR, Bovo E, et al. Fecal transplantation and butyrate improve neuropathic pain, modify immune cell profile, and gene expression in the PNS of obese mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020; 117: 26482-26493.
- Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Alexis E, Kau AL, et al. Cultured gut microbiota from twins discordant for obesity modulate adiposity and metabolic phenotypes in mice. *Science*. 2013; 341: 1241214.
- Tremaroli V, Karlsson F, Werling M, Ståhlman M, Kovatcheva-Datchary P, Olbers T, et al. Roux-en-y gastric bypass and vertical banded gastroplasty induce long-term changes on the human gut microbiome contributing to fat mass regulation. *Cell Metab*. 2015; 22: 228-238.
- Aron-Wisniewsky J, Clément K, Nieuwdorp M. Fecal microbiota transplantation: A future therapeutic option for obesity/diabetes? *Curr Diab Rep*. 2019; 19: 51.
- Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JL. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104: 979-984.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JL. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006; 444: 1027-1031.
- Sinal CJ, Tohkin M, Miyata M, Ward JM, Lambert G, Gonzalez FJ. Targeted disruption of the nuclear receptor *fxr/bar* impairs bile acid and lipid homeostasis. *Cell*. 2000; 102: 731-744.
- Parséus A, Sommer N, Sommer F, Caesar R, Molinaro A, Stahlman M, et al. Microbiota-induced obesity requires farnesoid X receptor. *Gut*. 2017; 66: 429-437.
- Sayin SI, Wahlström A, Felin J, Jäntti S, Marschall HU, Bamberg K, et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring *fxr* antagonist. *Cell Metab*. 2013; 17: 225-235.
- Allegretti JR, Kassam Z, Mullish BH, Chiang A, Carrellas M, Hurtado J, et al. Effects of fecal microbiota transplantation with oral capsules in obese patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019; 18: 855-863.e2
- Dao MC, Everard A, Aron-Wisniewsky J, Sokolovska N, Prifti E, Verger EO, et al. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: Relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*. 2016; 65: 426-436.
- Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojarvi J, Kootte RS, Bartsman JF, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012; 143: 913-916.
- Cani P, Amar J, Iglesias M, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007; 56: 1761-1772.

33. Cox MA, Jackson J, Stanton M, Rojas-Triana A, Bober L, Lavery M, et al. Short-chain fatty acids act as antiinflammatory mediators by regulating prostaglandin e2 and cytokines. *World J Gastroenterol.* 2009; 15: 5549-5557.
34. Smith P, Howitt MN, Michaud M, Gallini K, Bohlooly-Y M, et al. The microbial metabolites, short chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science.* 2013; 341: 569-573.
35. Breton J, Tennoune N, Lucas N, Francois M, Legrand R, Jacquemot J, et al. Gut commensal *E. coli* proteins activate host satiety pathways following nutrient-induced bacterial growth. *Cell Metab.* 2016; 23: 324-334.
36. Kootte RS, Levin E, Salojärvi J, Smits LP, Hartstra AV, Udayappan SD, et al. Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline intestinal microbiota composition. *Cell Metab.* 2017; 26: 611-619.
37. Smits LP, Kootte RS, Levin E, Prodan A, Fuentes S, Zoetendal EG, et al. Effect of vegan fecal microbiota transplantation on carnitine- and choline-derived trimethylamine-n-oxide production and vascular inflammation in patients with metabolic syndrome. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7: e008342.
38. Witjes JJ, Smits LP, Pekmez CT, Prodan A, Meijnikman AS, Troelstra MA, et al. Donor fecal microbiota transplantation alters gut microbiota and metabolites in obese individuals with steatohepatitis. *Hepatol Commun.* 2020; 4: 1578-1590.
39. Koopen AM, Almeida EL, Attaye I, Witjes JJ, Rampanelli E, Majait S, et al. Effect of fecal microbiota transplantation combined with Mediterranean diet on insulin sensitivity in subjects with metabolic syndrome. *Front Microbiol.* 2021; 12: 662159
40. Yu EW, Gao L, Stastka P, Cheney MC, Mahabamunuge J, Soto MT, et al. Fecal microbiota transplantation for the improvement of metabolism in obesity: The FMT-TRIM double-blind placebo-controlled pilot trial. *PLoS Med.* 2020; 17: e1003051.
41. Craven L, Rahman A, Nair-Parvathy S, Beaton M, Silverman J, Qumosani K, et al. Allogenic fecal microbiota transplantation in patients with nonalcoholic fatty liver disease improves abnormal small intestinal permeability: A randomized control trial. *Am J Gastroenterol.* 2020; 115: 1055-1065.
42. Rinott E, Youngster I, Yaskolka MA, Tsaban G, Zelicha H, Kaplan A, et al. Effects of diet-modulated autologous fecal microbiota transplantation on weight regain. *Gastroenterology.* 2021; 160: 158-173.
43. Nicco C, Paule A, Konturek P, Edeas M. From donor to patient: Collection, preparation, and cryopreservation of fecal samples for fecal microbiota transplantation. *Diseases.* 2020; 8: 9.
44. Leong KS, Jayasinghe TN, Derraik JGB, Albert BB, Chiavaroli V, Svirskis DM, et al. Protocol for the gut bugs trial: A randomised double-blind placebo-controlled trial of gut microbiome transfer for the treatment of obesity in adolescents. *BMJ Open.* 2019; 9: e026174.
45. Davido B, Batista R, Dinh A, de Truchis P, Terveer EM, Roberts B, et al. Fifty shades of graft: How to improve the efficacy of faecal microbiota transplantation for decolonization of antibiotic-resistant bacteria. *Int J Antimicrob Agents.* 2019; 53: 553-556.
46. Li S, Zhu A, Benes V, Costea P, Hercog R, Hildebrand F, et al. Durable coexistence of donor and recipient strains after fecal microbiota transplantation. *Science.* 2016; 352: 586-589.
47. Proença IM, Allegretti JR, Bernardo WM, de Moura DTH, Ponte Neto AM, Matsubayashi CO, et al. Fecal microbiota transplantation improves metabolic syndrome parameters: Systematic review with meta-analysis based on randomized clinical trials. *Nutr Res.* 2020; 83: 1-14.
48. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature.* 2013; 500: 541-546.
49. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature.* 2013; 500: 585-588.
50. Ignacio A, Fernandes MR, Rodrigues VA, Groppo FC, Cardoso AL, Avila-Campos MJ, et al. Correlation between body mass index and faecal microbiota from children. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22: 258.e1-8.
51. Cui C, Li Y, Gao H, Zhang H, Han J, Zhang D, et al. Modulation of the gut microbiota by the mixture of fish oil and krill oil in high-fat diet-induced obesity mice. *PLoS One.* 2017; 12: e0186216.
52. Queipo-Ortuño MI, Seoane LM, Murri M, Pardo M, Gomez-Zumaquero JM, Cardona F, et al. Gut microbiota composition in male rat models under different nutritional status and physical activity and its association with serum leptin and ghrelin levels. *PLoS One.* 2013; 8: e65465.
53. Kim DH, Kim H, Jeong D, Kang IB, Chon JW, Kim HS, et al. Kefir alleviates obesity and hepatic steatosis in high-fat diet-fed mice by modulation of gut microbiota and mycobiota: Targeted and untargeted community analysis with correlation of biomarkers. *J Nutr Biochem.* 2017; 44: 35-43.
54. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013; 110: 9066-9071.
55. Hippe B, Remely M, Aumueller E, Pointner A, Magnet U, Haslberger AG. Faecalibacterium prausnitzii phylotypes in type two diabetic, obese, and lean control subjects. *Benef Microbes.* 2016; 7:511-517.
56. Mayorga-Reyes L, Gonzalez-Vázquez R, Schahrasad-Arroyo MC, Melendez-Avalos A, Reyes-Castillo PA, Chavaro-Pérez DA, et al. Correlation between diet and gut bacteria in a population of young adults. *Int J Food Sci Nutr.* 2016; 67: 470-478.
57. Aoki R, Kamikado K, Suda W, Takii H, Mikami Y, Suganuma N, et al. A proliferative probiotic *Bifidobacterium* strain in the gut ameliorates progression of metabolic disorders via microbiota modulation and acetate elevation. *Sci Rep.* 2017; 7: 43522.
58. Nakayama J, Yamamoto A, Palermo-Conde LA, Higashi K, Sonomoto K, Tan J, et al. Impact of westernized diet on gut microbiota in children on Leyte Island. *Front Microbiol.* 2017; 8: 197.
59. Remely M, Hippe B, Zanner J, Aumueller E, Brath H, Haslberge AG. Gut microbiota of obese, type 2 diabetic individuals is enriched in faecalibacterium prausnitzii, akkermansia muciniphila and peptostreptococcus anaerobius after weight loss. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2016; 16: 99-106.