



Revista Española de Nutrición Humana y Dietética

Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics

REVISIÓN – versión *post-print*

Esta es la versión aceptada para publicación. El artículo puede recibir modificaciones de estilo y de formato.

De la Microbiota a la Salud: Influencia de la Dieta, Métodos de Análisis y Retos

Regulatorios

From the Microbiota to Health: The Influence of Diet, Analytical Methods, and Regulatory Challenges

Martina Baizan-Urgell^a, Manuel Bernabeu^{a,*}, Ana Enríquez-Belenguer^a, Eduard Flores Ventura^{a,*}, Noemí Navarro-Lleó^a, Aroa Rodríguez^a, Anna Samarra^a, Anna Valls-Verdoy^a, Raúl Cabrera-Rubio^{a,*}

^a Departamento de Biotecnología, Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos – Consejo Superior de Investigaciones científicas (IATA-CSIC).

*mbernabeu@iata.csic.es (Manuel Bernabeu); e.flores@iata.csic.es (Eduard Flores Ventura); rcabrerarubio@iata.csic.es (Raúl Cabrera-Rubio).

Recibido: 20/12/2024; Aceptado: 18/12/2025; Publicado: 21/12/2025.

Editor Asignado: Rafael Almendra-Pegueros, Institut de Recerca Sant Pau (IR SANT PAU), Barcelona, España.

CITA: Baizan-Urgell M, Bernabeu M, Enríquez-Belenguer A, Flores Ventura E, Navarro-Lleó N, Rodríguez A, Samarra A, Valls-Verdoy A, Cabrera-Rubio R. De la Microbiota a la Salud: Influencia de la Dieta, Métodos de Análisis y Retos Regulatorios. *Rev Esp Nutr Hum Diet.* 2025; 29(4). doi: 10.14306/renhyd.29.4.2381 [ahead of print].

La Revista Española de Nutrición Humana y Dietética se esfuerza por mantener un sistema de publicación continua, de modo que los artículos se publican antes de su formato final (antes de que el número al que pertenecen se haya cerrado y/o publicado). De este modo, intentamos poner los artículos a disposición de los lectores/usuarios lo antes posible.

The Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics strives to maintain a continuous publication system, so that the articles are published before its final format (before the number to which they belong is closed and/or published). In this way, we try to put the articles available to readers/users as soon as possible.

RESUMEN

El estudio de la microbiota intestinal tiene una gran relevancia en la comprensión de la salud humana y su relación con diversas enfermedades. La microbiota, compuesta por un complejo ecosistema de microorganismos, juega un papel crucial en funciones esenciales como la inmunomodulación y el metabolismo. Las alteraciones en este sistema, conocidas como disbiosis, están vinculadas a patologías como enfermedades inflamatorias intestinales, trastornos metabólicos y psiquiátricos. Avances recientes en herramientas analíticas han permitido no solo caracterizar la composición de la microbiota sino también entender su funcionalidad y las interacciones con el huésped. Este artículo examina las metodologías más recientes para el análisis de la microbiota, incluyendo la secuenciación de ARN ribosomal 16S, metagenómica completa, y técnicas como la metabolómica y la metaproteómica, destacando sus ventajas y limitaciones. Además, se discute el impacto significativo de la dieta en la composición y funcionalidad de la microbiota. Se abordan las influencias de los alimentos ultraprocesados y las dietas ricas en fibra, y cómo estas pueden modificar el equilibrio microbiano. Por otra parte, se explora la comercialización de análisis de microbiota que,, pese a su popularidad y promesas de beneficios para la salud, enfrentan críticas por la falta de regulación y estandarización. Este escenario refuerza la necesidad de un marco regulatorio más estricto para garantizar la fiabilidad y seguridad de estos análisis. En conclusión, mientras que los estudios de microbiota ofrecen perspectivas prometedoras para el desarrollo de terapias personalizadas y la mejora de la salud intestinal y general, también presentan desafíos significativos que requieren un enfoque riguroso y regulado para maximizar su potencial clínico y terapéutico. El artículo subraya la importancia de un enfoque personalizado en el manejo de la microbiota, considerando la variabilidad individual y los factores ambientales.

Palabras clave: microbioma; gastrointestinal; disbiosis; dieta mediterránea; probióticos; prebióticos.

ABSTRACT

The study of the intestinal microbiota is highly relevant in understanding human health and its relationship with a wide range of diseases. The microbiota, consisting of a complex ecosystem of microorganisms, plays a crucial role in essential functions such as immunomodulation and metabolism. Alterations in this system, known as dysbiosis, are linked to pathologies such as inflammatory bowel diseases, metabolic disorders, and psychiatric conditions. Recent advances in analytical tools have not only allowed the characterization of the microbiota's composition but also an understanding of its functionality and interactions with the host. This article examines the latest methodologies for analysing the microbiota, including 16S ribosomal RNA sequencing, shotgun metagenomics, and techniques such as metabolomics and metaproteomics, highlighting

their advantages and limitations. Additionally, the significant impact of diet on the composition and functionality of the microbiota is discussed. The influences of ultra-processed foods and fibre-rich diets, and how these can modify the microbial balance, are addressed. Furthermore, the commercialization of microbiota analysis is explored, which despite its popularity and promises of health benefits, faces criticism for the lack of regulation and standardization. This scenario reinforces the need for a stricter regulatory framework to ensure the reliability and safety of these analyses. In conclusion, while microbiota studies offer promising prospects for the development of personalized therapies and the improvement of intestinal and overall health, they also present significant challenges that require a rigorous and regulated approach to maximize their clinical and therapeutic potential. The article emphasizes the importance of a personalized approach in managing the microbiota, considering individual variability and environmental factors.

Key words: gastrointestinal, microbiome; dysbiosis; mediterranean diet; probiotics; prebiotics.

MENSAJES CLAVES

- La microbiota intestinal se ha consolidado como un marcador clave de salud y enfermedad, pero la elevada variabilidad interindividual limita todavía su uso como herramienta diagnóstica rutinaria.
- La dieta, especialmente la adherencia a un patrón mediterráneo y el consumo de alimentos ultraprocesados, modula de forma profunda la composición y funcionalidad de la microbiota intestinal.
- Las herramientas ómicas para el estudio del microbioma (metataxonomía, metagenómica, metabolómica y metaproteómica) ofrecen gran potencial para la medicina personalizada, pero los test comerciales carecen aún de suficiente estandarización y regulación.
- Un abordaje personalizado que integre dieta, datos socioeconómicos, nutrición, probióticos y prebióticos, junto con datos ómicos es esencial para trasladar el conocimiento sobre microbiota a la práctica clínica de forma segura y basada en la evidencia.

INTRODUCCIÓN

La microbiota intestinal ha emergido como un elemento clave para entender la fisiología humana y su relación con diversas enfermedades. Constituye un ecosistema dinámico de microorganismos que interactúan con el huésped, influyendo en funciones vitales como la inmunomodulación y el metabolismo¹. Las alteraciones en su composición, conocidas como disbiosis, están asociadas a múltiples condiciones patológicas, incluidas enfermedades inflamatorias intestinales, trastornos metabólicos como la obesidad y la diabetes tipo 2, así como trastornos psiquiátricos como la ansiedad y la depresión².

La investigación del microbioma se ha expandido gracias al desarrollo de herramientas analíticas avanzadas que permiten caracterizar no solo la composición, sino también la funcionalidad de este complejo sistema³. Complementariamente, otras metodologías nos permiten evaluar las interacciones funcionales entre los microorganismos y su huésped, proporcionando información crítica sobre las rutas metabólicas activas y la producción de metabolitos relevantes⁴.

El impacto de la dieta en la microbiota es un área de investigación fundamental, ya que los patrones alimenticios pueden alterar significativamente su composición y funcionalidad. Los genes bacterianos provenientes de alimentos representan hasta un promedio del 3 % del microbioma intestinal adulto⁵. Los alimentos ultraprocesados, ricos en grasas, azúcares y aditivos, se han vinculado con una disminución de la diversidad microbiana y un aumento de la permeabilidad intestinal, lo que favorece la inflamación y el desarrollo de enfermedades no transmisibles (ENTs)^{6,7}. Por otro lado, estrategias nutricionales enfocadas en el consumo de fibra, prebióticos y probióticos han mostrado ser efectivas en la restauración de la diversidad microbiana y en la promoción de un equilibrio funcional en el microbioma⁸.

Este artículo revisa las principales metodologías disponibles para el análisis de la microbiota, abordando sus ventajas, limitaciones y aplicaciones en el ámbito de la investigación y la clínica. Asimismo, explora las conexiones entre el microbioma y la salud, destacando su relevancia en el contexto de la dieta, las enfermedades crónicas y el desarrollo de terapias personalizadas.

Microbiota y dieta

Las bacterias intestinales se adaptan a la dieta, por lo que cualquier variación en los nutrientes, incluso a corto plazo, alteran la composición de la microbiota, favoreciendo selectivamente que

las bacterias puedan acceder y aprovechar mejor los nutrientes disponibles desde las primeras etapas de la vida⁹.

Desde la lactancia hasta la introducción de alimentos sólidos, los cambios en la alimentación modulan la diversidad microbiana, impactando directamente en la salud. En concreto, el periodo de lactancia está caracterizado por una baja diversidad microbiana (comparada con adultos) y una alta abundancia de *Bifidobacterium*¹⁰, que desempeñan un papel esencial en la maduración del sistema inmune¹¹, son capaces de metabolizar los oligosacáridos de la leche materna (HMOs, por sus siglas en inglés) y tienen una mayor representación de genes que codifican enzimas implicadas en la biosíntesis de folato¹². La alimentación exclusiva con leche de fórmula, sin embargo, da lugar a una microbiota más diversa pero menos estable¹³, con una mayor prevalencia de *Clostridiales* y *Proteobacteria* en el microbioma intestinal¹⁴. Adicionalmente, la mayoría de estos infantes tiende a una mayor concentración de *Atopobium* y *Bacteroides* acompañado de un descenso de *Bifidobacterium* comparado con los niños que toman lactancia materna¹⁵. Esta diferencia en la composición de la microbiota se atribuye principalmente a la ausencia de HMOs en la leche de fórmula y un mayor contenido de proteínas, junto a fructo y galacto oligosacáridos complementarios que no son tan selectivos como los HMOs¹⁶. Estos oligosacáridos pueden estimular el crecimiento de varias especies bacterianas, lo que da lugar a una composición de la microbiota significativamente diferente a la observada en los bebés amamantados¹⁷.

El microbioma intestinal del lactante progresiona en composición y función durante la introducción de alimentos sólidos a lo largo del primer año de vida. Este cambio alimentario provoca un aumento de la diversidad microbiana, lo que impulsa una estabilización progresiva hacia una estructura comunitaria similar a la del adulto, con una disminución de *Bifidobacterium* y un aumento de las bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como *Clostridium* spp y *Veillonellaceae*¹⁸. Este cambio en la abundancia, relativa a la funcionalidad y asignaciones taxonómicas, es de gran magnitud entre los 4 y 9 meses de edad, en comparación con el número de correlaciones observadas durante la diversificación continua de la dieta entre los 9 y 12 meses de edad¹⁸.

Una vez en la edad adulta, se consolidan distintos patrones dietéticos. Un ejemplo de ello es la dieta mediterránea, la cual se caracteriza por el alto consumo de frutas, verduras y cereales integrales, así como también el consumo moderado de pescado, marisco y lácteos y por un bajo consumo de carne y derivados, siendo las legumbres y frutos secos la principal fuente de proteína y el aceite de oliva la principal fuente de grasa¹⁹. Este tipo de dieta ha demostrado tener efectos beneficiosos sobre la salud, ayudando al control de la diabetes y la obesidad²⁰. Además, también se ha demostrado que la adherencia a la dieta mediterránea disminuye el riesgo cardiometabólico potencialmente a través de la microbiota, mediante la ausencia de *Prevotella copri*²¹. La adherencia a un estilo dietético mediterráneo se ha podido asociar a efectos significativos en los perfiles microbianos intestinales, asociándose positivamente con varios metabolizadores de fibra dietética y productores de AGCC, incluidos *F. prausnitzii*, *E. eligens* y *B. cellulosilyticus*²². Además, se han observado asociaciones inversas con especies como *R. torques*, *C. leptum* y *C. aerofaciens* vinculadas con dietas de estilo occidental y consumo de carne roja²³. La dieta mediterránea, debido al alto consumo de frutas y verduras frescas, es rica en fibra y polifenoles²⁴, los cuales aumentan significativamente la abundancia de *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Enterococci* y *Prevotella*, afectando a la producción de AGCC²⁵. Además, la fracción polifenólica parece tener efectos tanto prebióticos como antimicrobianos selectivos contra las bacterias patógenas intestinales²⁶.

Los patrones alimenticios típicos de las sociedades occidentales se caracterizan por un alto consumo de grasas, azúcares, calorías y alimentos ultraprocesados, vinculándose con alteraciones en la microbiota intestinal y el desarrollo de ENTs (alergias, diabetes, obesidad, hiperactividad, etc.)²⁷. Los alimentos ultraprocesados se definen como aquellos que contienen cinco o más ingredientes, entre los que se incluyen sal, aceites, azúcar, grasas y otros componentes como proteínas hidrolizadas, almidones modificados, espesantes y varios aditivos diseñados para mejorar el estímulo sensorial⁶. Se ha demostrado en estudios preclínicos que los aditivos alimentarios que se añaden habitualmente a los alimentos ultraprocesados, como emulsionantes, edulcorantes, colorantes y nanopartículas afectan al intestino, incluido el microbioma, la permeabilidad intestinal y la inflamación intestinal²⁸. Como ejemplo se encuentran los emulsionantes mono y diglicéridos (MDG), los cuales tienden a provocar la

colonización bacteriana de la capa interna de la mucosidad intestinal, aumentando el potencial inflamatorio al aumentar los niveles de lipopolisacáridos circulantes⁷.

Por otra parte, la "germ-organ theory"²⁹ sugiere que la disbiosis podría ser una causa subyacente de las ENTs, al provocar cambios en la estructura de la comunidad microbiana de anaerobios obligados a facultativos, lo que sugiere que el oxígeno es un importante impulsor ecológico de la disfunción en la microbiota intestinal. La consiguiente alteración de la homeostasis intestinal puede conducir a ENTs porque los metabolitos derivados de la microbiota se agotan o se generan en concentraciones nocivas²⁹. La ingesta de grasas afecta la microbiota intestinal de manera personalizada, lo que sugiere que los efectos de las grasas en la microbiota son dependientes de factores individuales³⁰. Algo similar ocurre con las proteínas, especialmente las de origen animal, las cuales aumentan la abundancia de microorganismos tolerantes a la bilis (*Alistipes*, *Bilophila* y *Bacteroides*) y disminuyen los niveles de *Firmicutes* que metabolizan los polisacáridos vegetales de la dieta (*Roseburia*, *E. rectale* y *R. bromii*), lo que refleja compensaciones entre la fermentación de carbohidratos y proteínas³¹. En cambio, las proteínas vegetales, en concreto las proteínas alimentarias glicosiladas, afectan al crecimiento de bacterias comensales intestinales beneficiosas, particularmente del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, cuyos niveles aumentan significativamente. Esto provoca un cambio correspondiente en los metabolitos bacterianos, observando mayores niveles de AGCC (acetato, propionato, lactato y butirato) con un impacto beneficioso en el entorno intestinal y ejerciendo un efecto promotor de la salud en los seres humanos³².

En cuanto a los carbohidratos, su impacto sobre la microbiota depende de su tipo y cantidad, afectando selectivamente a ciertos grupos bacterianos. Como ejemplo, la fibra dietética favorece la proliferación de *Prevotella*³³ mientras que *Bifidobacterium*, el cual degrada arabinoxilanos presentes en cereales, se encuentra en menor abundancia en personas que consumen dietas bajas en gluten³⁴. Asimismo, las dietas altas en carbohidratos no digeribles favorecen el crecimiento de especies de *Firmicutes*, mientras que dietas bajas en carbohidratos fermentables se asocian con una disminución de las bacterias productoras de butirato (ej. *E. rectale*, *R. intestinalis*), lo que tiene implicaciones para la salud intestinal³⁵. La relación entre la fibra dietética y la microbiota intestinal ha sido ampliamente documentada, evidenciando el impacto

positivo de la fibra en la composición y funcionalidad de la microbiota. La fibra dietética, especialmente las fracciones fermentables como los polisacáridos no digeribles, actúa como sustrato para las bacterias comensales del colon, promoviendo la producción de metabolitos beneficiosos como los AGCC. Estos compuestos tienen un efecto crucial en la modulación de la inflamación intestinal, la mejora de la barrera epitelial y el mantenimiento de la homeostasis metabólica³⁶. Estudios recientes han demostrado que dietas ricas en fibra aumentan la abundancia de géneros bacterianos beneficiosos como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* y reducen las poblaciones de microorganismos asociados a estados inflamatorios o metabólicos adversos (*C. difficile*, *E. coli*)³⁷. Además, la fibra está influenciada por factores individuales, como la composición inicial de la microbiota, lo que resalta la necesidad de enfoques personalizados en la nutrición basada en fibra³⁸. Por tanto, la inclusión de fibra dietética constituye una estrategia esencial para promover un equilibrio microbiano saludable, mejorar la salud metabólica y prevenir enfermedades relacionadas con disbiosis intestinal.

Pese a los múltiples efectos demostrados que tienen ciertos componentes de la dieta sobre la microbiota, la relación entre microbiota-dieta-huésped aún no está completamente resuelta³⁹. Esto destaca la necesidad de más investigación en este campo, adoptando un enfoque personalizado⁴⁰.

Probióticos, prebióticos y simbióticos en la práctica clínica

La variabilidad interindividual también se observa en los tratamientos destinados a modular la microbiota intestinal, especialmente en el uso de **probióticos**, cuyos efectos resultan inconsistentes y dependen de múltiples factores. Diversos estudios han demostrado que los probióticos pueden inducir cambios significativos en la microbiota fecal y favorecer la salud intestinal; sin embargo, estos efectos no son uniformes en todos los individuos, probablemente debido a diferencias en la composición inicial de la microbiota, factores genéticos y ambientales, o la dieta habitual⁴¹. Esta heterogeneidad ha llevado incluso a distinguir entre individuos respondedores y no respondedores, reforzando la necesidad de plantear intervenciones personalizadas en lugar de aproximaciones universales.

En la práctica clínica, uno de los ejemplos mejor establecidos de modulación dirigida de la microbiota es el uso de probióticos durante tratamientos antibióticos⁴². Formulaciones

específicas, como *Saccharomyces boulardii* o determinadas cepas de *Lactobacillus*, han mostrado eficacia en la reducción del riesgo de diarrea asociada a antibióticos, ilustrando cómo la selección de cepas con respaldo científico puede aportar beneficios concretos en contextos bien definidos⁴³. Este tipo de intervenciones pone de relieve que el impacto clínico de los probióticos depende tanto de la cepa empleada como del perfil basal del huésped, apoyando de nuevo la necesidad de estrategias individualizadas.

Además, estudios en modelos animales han sugerido que cepas probióticas derivadas de especies como *A. muciniphila* podrían mitigar los efectos adversos de emulsionantes dietéticos al modular la microbiota intestinal. Los mecanismos propuestos incluyen la estimulación de la secreción de moco, que mejora la integridad de la barrera epitelial, y la activación de respuestas inmunes protectoras, lo que facilita el recambio de la mucosa intestinal y mejora la protección contra la inflamación⁴⁴.

Entre los **prebióticos**, oligosacáridos como la inulina, los fructooligosacáridos (FOS) o los galactooligosacáridos (GOS) favorecen el crecimiento de microorganismos beneficiosos de los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*⁴⁵. Por su parte, los **simbióticos** combinan probióticos con prebióticos específicos para potenciar su eficacia; como es el caso de combinaciones de *Bifidobacterium breve* con FOS o *Lactobacillus rhamnosus* con inulina⁴⁶.

En conjunto, el uso clínico de probióticos, prebióticos y simbióticos se ha propuesto como herramienta clave para modular la microbiota intestinal y, con ello, influir en la salud del huésped^{41,47}. Además, revisiones sistemáticas y metaanálisis recientes han evaluado el uso clínico de pre-, pro- y simbióticos en distintas enfermedades cardiometabólicas⁴⁸ y patologías digestivas⁴⁹, como el síndrome de intestino irritable, mostrando beneficios modestos pero clínicamente relevantes en la mejoría global de los síntomas y del dolor abdominal con algunas formulaciones específicas. La evidencia sugiere que estos suplementos pueden desempeñar un papel coadyuvante en el manejo de determinados trastornos, siempre que se seleccionen cepas y combinaciones con respaldo científico y se integren en un abordaje dietético e individualizado.

Conexiones entre la microbiota y la salud durante la edad adulta

Es fundamental considerar la variabilidad interindividual y la influencia de factores como la genética, la dieta y el ambiente en la composición de la microbiota (**Figura 1**). Estos factores

influyen en la respuesta a intervenciones terapéuticas y en la predisposición a enfermedades, lo que subraya la necesidad de un enfoque personalizado en el manejo y tratamiento basado en el microbioma⁵⁰.

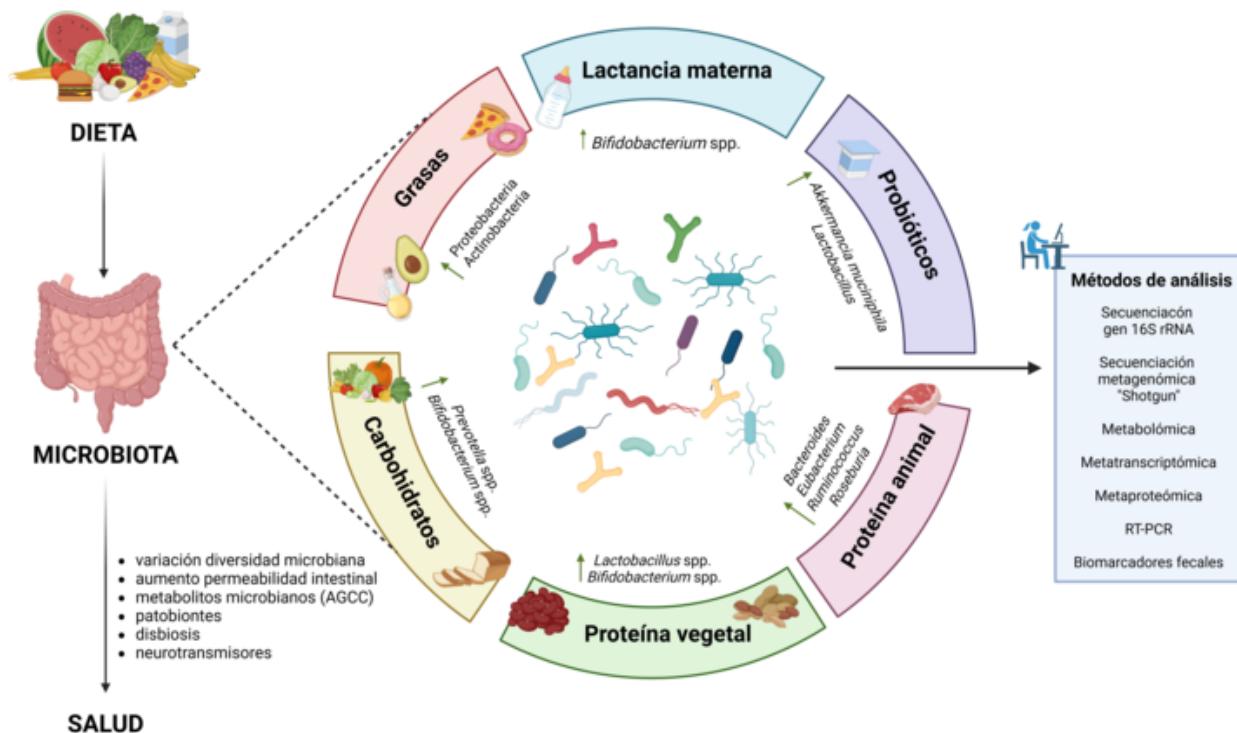


Figura 1. Relación entre la dieta, la microbiota y la salud, y métodos de análisis microbiológico.

Las conexiones entre la microbiota intestinal y diversas enfermedades como las alergias, condiciones inflamatorias crónicas y enfermedades autoinmunes (esclerosis múltiple y artritis reumatoide), reflejan un desequilibrio en la composición microbiana intestinal². Los mecanismos descritos hasta ahora involucran en gran medida la interacción de metabolitos microbianos, como los AGCC²⁸, que pueden regular la actividad de las células inmunitarias modulando la inflamación y fortaleciendo la función de la barrera intestinal⁵¹. Asimismo, se ha visto un efecto directo de estos metabolitos sobre la virulencia de algunos patógenos; por ejemplo, el butirato puede disminuir la invasión de *S. typhimurium* en las células epiteliales al suprimir la expresión de genes de virulencia⁵². Además, los cambios en la diversidad microbiana y en el perfil de AGCC pueden modificar el metabolismo energético y la sensibilidad a la insulina, lo que contribuye a la obesidad y aumenta el riesgo de diabetes tipo 2⁵³.

Las bacterias, bajo ciertas condiciones, pueden actuar de manera oportunista como patobiontes, desarrollando características patogénicas⁵⁴. La proliferación de patobiontes, junto con una disminución de bacterias comensales y la consecuente alteración del metaboloma bacteriano, puede llevar a un estado de disbiosis persistente y un aumento de la permeabilidad intestinal, lo que facilita la invasión de bacterias como *E. coli*, exacerbando enfermedades como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa⁵⁵.

Por otro lado, las conexiones entre el eje intestino-cerebro y el estado mental de los individuos siguen siendo un área de creciente interés. La producción de neurotransmisores y la modulación del sistema nervioso entérico por parte de la microbiota influyen en el comportamiento y en el desarrollo de trastornos psiquiátricos, como la depresión y la ansiedad⁵⁶. Cabe destacar que el 95% de la serotonina se almacena en las células enterocromafines y las neuronas entéricas, mientras que solo un 5% se encuentra en el sistema nervioso central⁵⁷. La microbiota también puede influir en la síntesis de serotonina, la barrera hematoencefálica y la inflamación cerebral, contribuyendo a las manifestaciones clínicas de trastornos como la obesidad⁵⁸. En este contexto, se ha sugerido que la regulación de la serotonina periférica podría ser una estrategia eficaz para tratar la obesidad, al aumentar la sensibilidad a la insulina⁵⁹.

Los rasgos microbianos distintivos pueden ser útiles como indicadores tanto a nivel individual en la práctica clínica como en estudios epidemiológicos a nivel de población⁶⁰. La investigación en el campo del microbioma también contempla la necesidad de personalizar las intervenciones a diferentes niveles, desde el individuo hasta subgrupos, lo que requiere una selección cuidadosa de grupos de estudio para garantizar decisiones informadas, considerando la variabilidad interindividual en los rasgos microbianos⁶¹. Asimismo, la diversidad microbiana varía a lo largo de la vida, con fluctuaciones circadianas, lo que indica la complejidad de la microbiota humana y su potencial uso en clínica. Esto sugiere que la composición de la microbiota es un factor importante a considerar en la prevención y tratamiento de enfermedades, como refuerza la importancia de estrategias dietéticas y probióticas dirigidas a restaurar una microbiota saludable como medio para mejorar la salud metabólica y reducir el riesgo de trastornos crónicos⁶².

Metodologías actuales para analizar la Microbiota: Herramientas y Perspectivas

Ante la creciente evidencia de la relevancia de la microbiota intestinal, el desarrollo de metodologías precisas para analizarla se ha vuelto esencial tanto en la investigación como en la práctica clínica (**Tabla 1**). El análisis de la microbiota es una herramienta en auge en la última década, numerosos laboratorios han incorporado a sus catálogos los test de análisis de microbiota, ofreciendo a los usuarios la posibilidad de conocer la composición microbiana de su intestino con la promesa de mejorar o resolver algún problema de su salud digestiva. Estos test están dirigidos tanto a personas sanas interesadas en optimizar su bienestar como a pacientes que sufren alteraciones digestivas crónicas o transitorias, tales como disbiosis, dolor e hinchazón abdominal, problemas en el tránsito intestinal o malabsorción de nutrientes⁶³. Los laboratorios suelen presentar los resultados como una herramienta para personalizar dietas, suplementos probióticos o cambios en el estilo de vida, aunque la evidencia científica que respalda estas recomendaciones todavía es limitada.

Métodos empleados y su alcance

Los análisis comerciales de microbiota suelen incluir herramientas avanzadas como la secuenciación del gen 16S ARN ribosomal (rRNA) para identificar las especies bacterianas presentes en las muestras fecales y evaluar su diversidad. Además, algunas compañías complementan este análisis con la cuantificación de metabolitos clave, como los AGCC y la medición de biomarcadores como la zonulina o la calprotectina⁶⁴. Estas mediciones, realizadas mediante inmunoensayos como ELISA o técnicas de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR), pretenden ofrecer una visión integral del ecosistema intestinal.

Avance Online

Tabla 1. Metodologías actuales para analizar la microbiota

Metodología	Enfoque	Ventajas	Desventajas
Secuenciación del Gen 16S rRNA	Identificación de regiones conservadas y variables del gen 16S rRNA, permitiendo la clasificación de bacterias a nivel de género y, en algunos casos, de especie.	Costo relativamente bajo Simplicidad de los análisis.	La utilidad se restringe a la taxonomía. No ofrece información sobre la funcionalidad de los microorganismos. No permite un análisis detallado de hongos o virus.
Secuenciación Metagenómica completa	Visión global de la composición y funcionalidad.	Permite la identificación de genes relacionados con resistencia a antibióticos, producción de metabolitos y otras funciones críticas. Identificación de bacterias, arqueas, virus y eucariotas.	Mayor coste. Mayores recursos computacionales avanzados. Experiencia previa significativa en bioinformática.
Metabolómica	La identificación y cuantificación de estos compuestos se realiza mediante técnicas avanzadas como la espectrometría de masas y la resonancia magnética nuclear. Proporciona información valiosa sobre la actividad funcional del microbioma, crucial para entender su impacto fisiológico en el huésped.	Evaluá metabolitos producidos por la microbiota, como los AGCC, los cuales desempeñan un papel clave en la modulación de la inflamación y la función de la barrera intestinal.	La interpretación de los resultados puede ser compleja, ya que los metabolitos analizados están influenciados por múltiples factores externos, como la dieta y el estado de salud del paciente.
Metatranscriptómica	Esta metodología facilita la inferencia de funciones biológicas activas en un momento específico, diferenciando la presencia de los microorganismos y su actividad funcional.	Este enfoque permite evaluar cómo responde la comunidad microbiana a estímulos ambientales o cambios en el entorno.	El ARN es una molécula inestable que requiere un manejo cuidadoso, y los procesos de extracción y secuenciación pueden introducir sesgos.
Metaproteómica	La identificación de proteínas se realiza mediante cromatografía líquida y espectrometría de masas, proporcionando	Proporciona datos directos sobre las funciones proteicas y sus implicaciones en la salud	Alta complejidad de las muestras. Dificultad para diferenciar proteínas

	información sobre procesos metabólicos y rutas funcionales.	del huésped, analizando las proteínas expresadas por la microbiota y ofreciendo una visión funcional del microbioma en tiempo real.	homólogas de distintas especies. Variabilidad en las técnicas de procesamiento. Necesidad de bases de datos proteómicas completas para una identificación precisa.
PCR Cuantitativa (RT-PCR)	Permiten la cuantificación de genes específicos y la detección precisa de grupos microbianos.	Útiles en estudios de vigilancia de patógenos y análisis de genes de resistencia a antibióticos. Son altamente específicas y adecuadas para estudios dirigidos y de monitoreo clínico.	No permiten la evaluación de la diversidad completa del microbioma.
Biomarcadores Fecales y Evaluación de la Salud Intestinal	Da información clínica relevante y fácil de interpretar para la evaluación de la salud intestinal.	La calprotectina y la zonulina permite inferir la integridad de la barrera intestinal y la inflamación, sirviendo como indicadores de disbiosis y permeabilidad.	Pueden no capturar la diversidad y complejidad total de la microbiota.

Abreviaturas: AGCC: Ácidos Grasos de Cadena Corta; ARN: Ácido Ribonucleico; PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa; RT-PCR: PCR en Tiempo Real, técnica que permite la cuantificación del ADN generando un marcador fluorescente que se mide en tiempo real durante la reacción; rRNA: ARN ribosomal, utilizado para la identificación taxonómica de bacterias.

Limitaciones y controversias en su efectividad. Falta de regulación

El auge de los test de microbiota comercializados ha generado inquietud debido a la posibilidad del enfoque comercial de algunos laboratorios, ya que tienden a extrapolar resultados preliminares de estudios científicos para ofrecer tratamientos o recomendaciones con una base científica insuficiente⁶⁵. Por ejemplo, aunque algunos estudios sugieren que la microbiota puede estar implicada en enfermedades inflamatorias como la enfermedad de Crohn, no existe consenso sobre cómo estos perfiles microbianos pueden ser utilizados de manera confiable para diagnosticar o tratar estas afecciones⁶⁶. Por otra parte, relacionado con la seguridad de los

suplementos probióticos, se ha destacado la falta de garantías sobre la calidad de estos productos, señalando que algunos pueden estar contaminados o contener dosis incorrectas de bacterias beneficiosas^{67,68}. Además, los análisis de microbiota también se ven afectados por la falta de estandarización en la interpretación de los perfiles microbianos, lo que complica la identificación de lo que constituye una microbiota "normal" o "anómala". Este vacío regulatorio no sólo limita la utilidad clínica de estos test, sino que también plantea riesgos éticos relacionados con la comercialización de productos basados en investigaciones científicas emergentes⁶⁹. Algunos expertos han señalado que estos test carecen de validez clínica y de una estandarización adecuada, lo que dificulta la interpretación de los resultados.

Por estos motivos, los consumidores podrían verse engañados por las promesas de estos servicios, ya que las afirmaciones sobre la mejora de la salud no están respaldadas por pruebas científicas sólidas, y muchos test ofrecen recomendaciones no reguladas, como suplementos dietéticos⁶⁷. Este escenario subraya la necesidad urgente de que los organismos reguladores implementen normativas que garanticen la fiabilidad y seguridad de estos test antes de que se comercialicen al público⁷⁰, así como la creación de estándares internacionales para la metodología de análisis microbiológicos y la interpretación de resultados⁶⁷.

Hacia un futuro más prometedor

A pesar de estas limitaciones, los test de análisis de microbiota tienen un gran potencial si se abordan con el rigor científico necesario. Los avances en metodologías y la integración de datos ómicos, junto con la generación de bases de datos más completas y representativas, podrían mejorar significativamente su precisión y utilidad clínica⁷¹. Además, sería esencial implementar regulaciones claras y fomentar la educación tanto para los profesionales de la salud como para los consumidores, con el fin de garantizar un uso más responsable y ético de estas herramientas.

CONCLUSIONES

El análisis de la microbiota intestinal, esencial en la medicina personalizada, continúa desvelando su potencial como biomarcador y herramienta terapéutica. Este campo, apoyado por avances en metataxonomía, metagenómica, metabolómica y metaproteómica, permite una comprensión integral de la diversidad, funcionalidad y dinámica del microbioma. Al combinar estas tecnologías se superan las limitaciones de métodos aislados y se mejoran las intervenciones personalizadas mediante probióticos y prebióticos específicos. Sin embargo, la variabilidad entre individuos y la falta de estandarización en los análisis representan retos significativos para su aplicación clínica. La dieta tiene un rol crucial desde el nacimiento en la colonización y el mantenimiento del microbioma intestinal, influenciando directamente nuestra salud intestinal y general. La adaptación de enfoques nutricionales personalizados, junto con avances tecnológicos y análisis computacionales, promete mejorar la gestión del microbioma. Este enfoque personalizado es vital para aprovechar plenamente los beneficios de la nutrición humana y optimizar la salud, subrayando la importancia de un manejo cuidadoso y basado en la evidencia del microbioma en la biomedicina moderna.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Los autores/as han leído, contribuido de forma equitativa y aprobado la versión final de este artículo.

CONFLICT OF INTERESTS

Todas y todos los autores declaran no tener conflictos de interés.

DATA AVAILABILITY

Not applied

FINANCIACIÓN

Los autores agradecen las siguientes fuentes de financiación: M.B.U. agradece la financiación del proyecto “Estudio metagenómico y funcional del microbioma para el desarrollo de alimentos funcionales personalizados en la salud reproductiva” (INNEST/2023/337), vinculado a la línea de investigación del grupo de María Carmen Collado Amores y financiado por la Unión Europea a través del Programa Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) de la Comunitat Valenciana 2021–2027. M.B. agradece el contrato posdoctoral “Juan de la Cierva” (ref. JDC2022-050269-I), financiado por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades / Agencia Estatal de Investigación (MCIU/AEI) y la Unión Europea “NextGenerationEU”/PRTR. A.E.B agradece a la Generalitat Valenciana el contrato predoctoral CIPROM/2023/30-01 como parte del proyecto “MicroGLocal”. E.F.V. agradece la beca predoctoral concedida por el Ministerio de Ciencia e Innovación de España y al Fondo Social Europeo Plus (FSE+) para la formación de doctores en el

marco del Plan Estatal de Investigación Científica, Técnica y de Innovación 2021–2023 (ref. CEX2021-001189-S-20-1). A.S. agradece la financiación de la Generalitat Valenciana – Fondo Social Europeo (ACIF/2021). A.V.V. agradece al Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades por el proyecto “PID2022-139475OB-I00” y el contrato predoctoral asociado al IATA-CSIC (PREP2022-000414). R.C.R. agradece el apoyo de la Generalitat Valenciana por la beca del proyecto del Plan GenT (CDEIGENT 2020). Los autores también agradecen al Gobierno de España (MCIN/AEI) la acreditación del Centro de Excelencia Severo Ochoa (CEX2021-001189-S / MCIN / AEI / 10.13039/501100011033). Este trabajo fue financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación de España y el Fondo Social Europeo Plus (FSE+) (subvención CEX2021-001189-S-20-1); por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades de España / Agencia Estatal de Investigación y la Unión Europea “NextGenerationEU”/PRTR (subvención JDC2022-050269-I); por la Generalitat Valenciana (CDEIGENT 2020, INNEST/2023/337, ACIF/2021) y por el programa Centro de Excelencia Severo Ochoa (CEX2021-001189-S / MCIN / AEI / 10.13039/501100011033).

REFERENCIAS

- (1) Marchesi F, Masi S, Summa V, Gumenyuk S, Merola R, Orlandi G, et al. Flow cytometry characterization in central nervous system and pleural effusion multiple myeloma infiltration: an Italian national cancer institute experience. *Br J Haematol.* 2016;172(6):980-2, doi: 10.1111/bjh.13549.
- (2) Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell.* 2014;157(1):121-41, doi: 10.1016/j.cell.2014.03.011.
- (3) Quince C, Walker AW, Simpson JT, Loman NJ, Segata N. Shotgun metagenomics, from sampling to analysis. *Nat Biotechnol.* 2017;35(9):833-44, doi: 10.1038/nbt.3935.
- (4) Franzosa EA, Morgan XC, Segata N, Waldron L, Reyes J, Earl AM, et al. Relating the metatranscriptome and metagenome of the human gut. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(22):E2329-2338, doi: 10.1073/pnas.1319284111.
- (5) Carlino N, Blanco-Míguez A, Punčochář M, Mengoni C, Pinto F, Tatti A, et al. Unexplored microbial diversity from 2,500 food metagenomes and links with the human microbiome. *Cell.* 2024;187(20):5775-5795.e15, doi: 10.1016/j.cell.2024.07.039.
- (6) Monteiro LJ, Varas-Godoy M, Monckeberg M, Realini O, Hernández M, Rice G, et al. Oral extracellular vesicles in early pregnancy can identify patients at risk of developing gestational diabetes mellitus. *PLoS One.* 2019;14(6):e0218616, doi: 10.1371/journal.pone.0218616.
- (7) Panyod S, Wu W-K, Chang C-T, Wada N, Ho H-C, Lo Y-L, et al. Common dietary emulsifiers promote metabolic disorders and intestinal microbiota dysbiosis in mice. *Commun Biol.* 2024;7(1):1-14, doi: 10.1038/s42003-024-06224-3.
- (8) Sonnenburg JL, Sonnenburg ED. Vulnerability of the industrialized microbiota. *Science.* 2019;366(6464):eaaw9255, doi: 10.1126/science.aaw9255.
- (9) Zeng X, Xing X, Gupta M, Keber FC, Lopez JG, Lee Y-CJ, et al. Gut bacterial nutrient preferences quantified in vivo. *Cell.* 2022;185(18):3441-3456.e19, doi: 10.1016/j.cell.2022.07.020.
- (10) Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature.* 2012;489(7415):220-30, doi: 10.1038/nature11550.

- (11) Henrick BM, Rodriguez L, Lakshmikanth T, Pou C, Henckel E, Arzoomand A, et al. Bifidobacteria-mediated immune system imprinting early in life. *Cell.* 2021;184(15):3884-3898.e11, doi: 10.1016/j.cell.2021.05.030.
- (12) Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012;486(7402):222-7, doi: 10.1038/nature11053.
- (13) Catassi G, Aloisio M, Giorgio V, Gasbarrini A, Cammarota G, Ianiro G. The Role of Diet and Nutritional Interventions for the Infant Gut Microbiome. *Nutrients.* 2024;16(3), doi: 10.3390/nu16030400.
- (14) Boudry G, Charton E, Le Huerou-Luron I, Ferret-Bernard S, Le Gall S, Even S, et al. The Relationship Between Breast Milk Components and the Infant Gut Microbiota. *Front Nutr.* 2021;8:629740, doi: 10.3389/fnut.2021.629740.
- (15) Ma J, Li Z, Zhang W, Zhang C, Zhang Y, Mei H, et al. Comparison of gut microbiota in exclusively breast-fed and formula-fed babies: a study of 91 term infants. *Sci Rep.* 2020;10:15792, doi: 10.1038/s41598-020-72635-x.
- (16) Borewicz K, Suarez-Diez M, Hechler C, Beijers R, de Weerth C, Arts I, et al. The effect of prebiotic fortified infant formulas on microbiota composition and dynamics in early life. *Sci Rep.* 2019;9:2434, doi: 10.1038/s41598-018-38268-x.
- (17) Hill CJ, Lynch DB, Murphy K, Ulaszewska M, Jeffery IB, O'Shea CA, et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome.* 2017;5:4, doi: 10.1186/s40168-016-0213-y.
- (18) McKeen S, Roy NC, Mullaney JA, Eriksen H, Lovell A, Kussman M, et al. Adaptation of the infant gut microbiome during the complementary feeding transition. *PLoS One.* 2022;17(7):e0270213, doi: 10.1371/journal.pone.0270213.
- (19) García-Gavilán JF, Atzeni A, Babio N, Liang L, Belzer C, Vioque J, et al. Effect of 1-year lifestyle intervention with energy-reduced Mediterranean diet and physical activity promotion on the gut metabolome and microbiota: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2024;119(5):1143-54, doi: 10.1016/j.ajcnut.2024.02.021.
- (20) Pavlidou E, Papadopoulou SK, Fasoulas A, Papaliagkas V, Alexatou O, Chatzidimitriou M, et al. Diabesity and Dietary Interventions: Evaluating the Impact of Mediterranean Diet and Other Types of Diets on Obesity and Type 2 Diabetes Management. *Nutrients.* 2023;16(1):34, doi: 10.3390/nu16010034.
- (21) Wang DD, Nguyen LH, Li Y, Yan Y, Ma W, Rinott E, et al. The gut microbiome modulates the protective association between a Mediterranean diet and cardiometabolic disease risk. *Nat Med.* 2021;27(2):333-43, doi: 10.1038/s41591-020-01223-3.
- (22) Chung WSF, Walker AW, Louis P, Parkhill J, Vermeiren J, Bosscher D, et al. Modulation of the human gut microbiota by dietary fibres occurs at the species level. *BMC Biol.* 2016;14:3, doi: 10.1186/s12915-015-0224-3.
- (23) Foerster J, Maskarinec G, Reichardt N, Tett A, Narbad A, Blaut M, et al. The Influence of Whole Grain Products and Red Meat on Intestinal Microbiota Composition in Normal Weight Adults: A Randomized Crossover Intervention Trial. *PLoS One.* 2014;9(10):e109606, doi: 10.1371/journal.pone.0109606.
- (24) Yammie A, Namsi A, Vervaudier-Fasseur D, Mackrill JJ, Lizard G, Latruffe N. Polyphenols of the Mediterranean Diet and Their Metabolites in the Prevention of Colorectal Cancer. *Molecules.* 2021;26(12):3483, doi: 10.3390/molecules26123483.

- (25) Maiuolo J, Bulotta RM, Ruga S, Nucera S, Macrì R, Scarano F, et al. The Postbiotic Properties of Butyrate in the Modulation of the Gut Microbiota: The Potential of Its Combination with Polyphenols and Dietary Fibers. *Int J Mol Sci.* 2024;25(13):6971, doi: 10.3390/ijms25136971.
- (26) Zhao L, Zhang T, Zhang K. Pharmacological effects of ginseng and ginsenosides on intestinal inflammation and the immune system. *Front Immunol.* 2024;15:1353614, doi: 10.3389/fimmu.2024.1353614.
- (27) Dai S, Wellens J, Yang N, Li D, Wang J, Wang L, et al. Ultra-processed foods and human health: An umbrella review and updated meta-analyses of observational evidence. *Clinical Nutrition.* 2024;43(6):1386-94, doi: 10.1016/j.clnu.2024.04.016.
- (28) Whelan K, Bancil AS, Lindsay JO, Chassaing B. Ultra-processed foods and food additives in gut health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2024;21(6):406-27, doi: 10.1038/s41575-024-00893-5.
- (29) Byndloss MX, Bäumler AJ. The germ-organ theory of non-communicable diseases. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(2):103-10, doi: 10.1038/nrmicro.2017.158.
- (30) Conlon MA, Bird AR. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients.* 2014;7(1):17-44, doi: 10.3390/nu7010017.
- (31) David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014;505(7484):559-63, doi: 10.1038/nature12820.
- (32) Świątecka D, Narbad A, Ridgway KP, Kostyra H. The study on the impact of glycated pea proteins on human intestinal bacteria. *Int J Food Microbiol.* 2011;145(1):267-72, doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2011.01.002.
- (33) De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poulet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(33):14691-6, doi: 10.1073/pnas.1005963107.
- (34) Hansen LBS, Roager HM, Søndertoft NB, Gøbel RJ, Kristensen M, Vallès-Colomer M, et al. A low-gluten diet induces changes in the intestinal microbiome of healthy Danish adults. *Nat Commun.* 2018;9:4630, doi: 10.1038/s41467-018-07019-x.
- (35) Walker AW, Ince J, Duncan SH, Webster LM, Holtrop G, Ze X, et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J.* 2011;5(2):220-30, doi: 10.1038/ismej.2010.118.
- (36) Fusco W, Lorenzo MB, Cintoni M, Porcari S, Rinninella E, Kaitsas F, et al. Short-Chain Fatty-Acid-Producing Bacteria: Key Components of the Human Gut Microbiota. *Nutrients.* 2023;15(9), doi: 10.3390/nu15092211.
- (37) Makki K, Deehan EC, Walter J, Bäckhed F. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host Microbe.* 2018;23(6):705-15, doi: 10.1016/j.chom.2018.05.012.
- (38) Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ.* 2018;361:k2179, doi: 10.1136/bmj.k2179.
- (39) Maki KA, Sack MN, Hall KD. Ultra-processed foods: increasing the risk of inflammation and immune dysregulation? *Nat Rev Immunol.* 2024;24(7):453-4, doi: 10.1038/s41577-024-01049-x.
- (40) Fasano A, Chassaing B, Haller D, Flores Ventura E, Carmen-Collado M, Pastor N, et al. Microbiota during pregnancy and early life: role in maternal-neonatal outcomes based on human evidence. *Gut Microbes.* 2024;16(1):2392009, doi: 10.1080/19490976.2024.2392009.

- (41) Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med.* 2019;25(5):716-29, doi: 10.1038/s41591-019-0439-x.
- (42) Liao W, Chen C, Wen T, Zhao Q. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-associated Diarrhea in Adults: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Clin Gastroenterol.* 2021;55(6):469-80, doi: 10.1097/MCG.0000000000001464.
- (43) Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(7):793-801, doi: 10.1111/apt.13344.
- (44) Daniel N, Gewirtz AT, Chassaing B. *Akkermansia muciniphila* counteracts the deleterious effects of dietary emulsifiers on microbiota and host metabolism. *Gut.* 2023;72(5):906-17, doi: 10.1136/gutjnl-2021-326835.
- (45) Smolinska S, Popescu F-D, Zemelka-Wiacek M A. Review of the Influence of Prebiotics, Probiotics, Synbiotics, and Postbiotics on the Human Gut Microbiome and Intestinal Integrity. *J Clin Med.* 2025;14(11):3673, doi: 10.3390/jcm14113673.
- (46) De Giani A, Sandionigi A, Zampolli J, Michelotti A, Tursi F, Labra M, et al. Effects of Inulin-Based Prebiotics Alone or in Combination with Probiotics on Human Gut Microbiota and Markers of Immune System: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Healthy Subjects. *Microorganisms.* 2022;10(6):1256, doi: 10.3390/microorganisms10061256.
- (47) Flores Ventura E, Lane JA, Turjeman S, Vidra N, Weiss GA, Gross G, et al. ILSI Europe perspective review: site-specific microbiota changes during pregnancy associated with biological consequences and clinical outcomes: opportunities for probiotic interventions. *Gut Microbes.* 2025;17(1):2501186, doi: 10.1080/19490976.2025.2501186.
- (48) Liu N, Wang X, Wang M. The effect of pre/pro/synbiotics on cardiometabolic health in patients with polycystic ovary syndrome: A systematic review, meta-analysis and meta-evidence. *Journal of Functional Foods.* 2025;133:106996, doi: 10.1016/j.jff.2025.106996.
- (49) Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2018;48(10):1044-60, doi: 10.1111/apt.15001.
- (50) Turnbaugh PJ, Quince C, Faith JJ, McHardy AC, Yatsunenko T, Niazi F, et al. Organismal, genetic, and transcriptional variation in the deeply sequenced gut microbiomes of identical twins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(16):7503-8, doi: 10.1073/pnas.1002355107.
- (51) Holmes E, Li JV, Athanasiou T, Ashrafian H, Nicholson JK. Understanding the role of gut microbiome-host metabolic signal disruption in health and disease. *Trends Microbiol.* 2011;19(7):349-59, doi: 10.1016/j.tim.2011.05.006.
- (52) Bronner DN, Faber F, Olsan EE, Byndloss MX, Sayed NA, Xu G, et al. Genetic Ablation of Butyrate Utilization Attenuates Gastrointestinal *Salmonella* Disease. *Cell Host Microbe.* 2018;23(2):266-273.e4, doi: 10.1016/j.chom.2018.01.004.
- (53) Cani PD, Delzenne NM, Amar J, Burcelin R. Role of gut microflora in the development of obesity and insulin resistance following high-fat diet feeding. *Pathol Biol (Paris).* 2008;56(5):305-9, doi: 10.1016/j.patbio.2007.09.008.
- (54) Kamada N, Chen GY, Inohara N, Núñez G. Control of Pathogens and Pathobionts by the Gut Microbiota. *Nat Immunol.* 2013;14(7):685-90, doi: 10.1038/ni.2608.

- (55) Gilliland A, Chan JJ, De Wolfe TJ, Yang H, Vallance BA. Pathobionts in Inflammatory Bowel Disease: Origins, Underlying Mechanisms, and Implications for Clinical Care. *Gastroenterology*. 2024;166(1):44-58, doi: 10.1053/j.gastro.2023.09.019.
- (56) Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(10):701-12, doi: 10.1038/nrn3346.
- (57) Kim DY, Camilleri M. Serotonin: a mediator of the brain-gut connection. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(10):2698-709, doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.03177.x.
- (58) Bastiaanssen TFS, Cryan JF. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Mental Health and Medication Response: Parsing Directionality and Causality. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2021;24(3):216-20, doi: 10.1093/ijnp/pyaa088.
- (59) Namkung J, Kim H, Park S. Peripheral Serotonin: a New Player in Systemic Energy Homeostasis. *Mol Cells*. 2015;38(12):1023-8, doi: 10.14348/molcells.2015.0258.
- (60) Gacesa R, Kurilshikov A, Vich Vila A, Sinha T, Klaassen MAY, Bolte LA, et al. Environmental factors shaping the gut microbiome in a Dutch population. *Nature*. 2022;604(7907):732-9, doi: 10.1038/s41586-022-04567-7.
- (61) Quinn-Bohmann N, Wilmanski T, Sarmiento KR, Levy L, Lampe JW, Gurry T, et al. Microbial community-scale metabolic modelling predicts personalized short-chain fatty acid production profiles in the human gut. *Nat Microbiol*. 2024;9(7):1700-12, doi: 10.1038/s41564-024-01728-4.
- (62) Derrien M, van Hylckama Vlieg JET. Fate, activity, and impact of ingested bacteria within the human gut microbiota. *Trends Microbiol*. 2015;23(6):354-66, doi: 10.1016/j.tim.2015.03.002.
- (63) Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2369-79, doi: 10.1056/NEJMra1600266.
- (64) Costea PI, Zeller G, Sunagawa S, Pelletier E, Alberti A, Levenez F, et al. Towards standards for human fecal sample processing in metagenomic studies. *Nat Biotechnol*. 2017;35(11):1069-76, doi: 10.1038/nbt.3960.
- (65) Porcari S, Mullish BH, Asnicar F, Ng SC, Zhao L, Hansen R, et al. International consensus statement on microbiome testing in clinical practice. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024;S2468-1253(24)00311-X, doi: 10.1016/S2468-1253(24)00311-X.
- (66) Gevers D, Kugathasan S, Denzon LA, Vázquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe*. 2014;15(3):382-92, doi: 10.1016/j.chom.2014.02.005.
- (67) Solomon MZ, Jennings B. Bioethics and Populism: How Should Our Field Respond? *Hastings Cent Rep*. 2017;47(2):11-6, doi: 10.1002/hast.684.
- (68) Ji J, Jin W, Liu S, Jiao Z, Li X. Probiotics, prebiotics, and postbiotics in health and disease. *MedComm* (2020). 2023;4(6):e420, doi: 10.1002/mco.2.420.
- (69) Ejtahed HS, Parsa M, Larijani B. Ethical challenges in conducting and the clinical application of human microbiome research. *J Med Ethics Hist Med*. 2023;16:5, doi: 10.18502/jmehm.v16i5.13313.
- (70) Thanush D, Basavaraj HC, Gowrav MP. Current Regulation and Initial Considerations for Successful Development and Commercialization of Microbiome Therapies. *Advanced Gut & Microbiome Research*. 2023;2023(1):6657515, doi: 10.1155/2023/6657515.
- (71) The Integrative Human Microbiome Project. *Nature*. 2019;569(7758):641-8, doi: 10.1038/s41586-019-1238-8.