

SROCZYŃSKA, Monika, ŻACZEK, Aleksandra & LUCHOWSKA, Anna. Fecal microbiota transplantation in the obesity treatment – a literature review. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(3):79-84. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.03.011> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/41632> <https://zenodo.org/record/7551045>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023.

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 31.12.2022. Revised: 17.01.2023. Accepted: 17.01.2023.

Fecal microbiota transplantation in the obesity treatment – a literature review

Transplantacji mikrobioty kałowej w leczeniu otyłości – przegląd piśmiennictwa

Monika Sroczyńska

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8888-9056>

e-mail: monika.sroczyńska@gmail.com

Aleksandra Żaczek

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie, Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7104-1454>

e-mail: zaczekaleksandra1@gmail.com

Anna Luchowska

Studenckie Koło Naukowe Ortopedii Szczękowej i Ortodoncji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5207-3936>

e-mail: aswatowska@gmail.com

ABSTRACT

Introduction

The World Health Organization (WHO) recognizes obesity as one of the ten most important threats affecting human health. The occurrence of obesity has been found to be closely linked to the phenomenon of intestinal dysbiosis. Fecal microbiota transplantation (FMT) can be an effective method of modifying and normalizing the composition of the intestinal microbiota. It involves the insertion of stool from a healthy donor into the recipient's digestive tract. Studies have found that FMT is effective in a wide range of diseases, but the evidence for its use in obesity treatment is limited.

Aim of the study

The purpose of the study was to examine the efficacy of fecal microbiota transplantation in the treatment of obesity.

Materials and methods

A search was conducted using PubMed database. Articles were searched in English using the following key words: fecal microbiota transplantation, gut microbiota, obesity.

Results

FMT from lean donors had no effect on weight loss in obese individuals. However, the procedure may help reduce abdominal obesity, especially in women. Studies present mixed results in terms of changes in insulin sensitivity, but most of them demonstrate the lack of effect on it. Metabolic parameters, resting energy expenditure, caloric intake and obesity markers remained unchanged. Lower HbA1c levels were observed in patients at week 6 after FMT, although this effect was temporary. Patients' quality of life after FMT did not change. No major side effects have been reported.

Conclusion

The findings suggest that fecal microbiota transplantation from lean donors does not contribute to weight loss in obese patients. Although FMT is ineffective for treating obesity, it can reduce visceral fat, particularly in women.

Keywords: fecal microbiota transplantation; gut microbiota; obesity.

ABSTRAKT

Wprowadzenie

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) uznaje otyłość za jedną z dziesięciu najpoważniejszych zagrożeń dla ludzkiego zdrowia. Stwierdzono ścisły związek pomiędzy występowaniem otyłości, a zjawiskiem dysbiozy jelitowej. Transplantacja mikrobioty kałowej (FMT) może stanowić skuteczną metodę modyfikacji i normalizacji składu mikrobioty jelitowej. Polega ona na umieszczeniu stolca od zdrowego dawcy w przewodzie pokarmowym biorcy. Badania wykazały skuteczność FMT w leczeniu wielu chorób, jednakże dowody na słuszość jej zastosowania w terapii otyłości są ograniczone.

Cel pracy

Celem pracy było zbadanie skuteczności zastosowania transplantacji mikrobioty kałowej w leczeniu otyłości.

Materiały i metodyka

Przeanalizowano bazę danych PubMed. Artykuły wyszukiwano w języku angielskim z wykorzystaniem następujących słów kluczy: przeszczep mikrobioty kałowej, mikrobiota jelitowa, otyłość.

Wyniki

Zastosowanie przeszczepu mikrobioty kałowej od szczupłych dawców nie wpłynęło na utratę masy ciała u osób otyłych. Procedura ta może jednak wpłynąć na redukcję otyłości brzusznej, szczególnie u kobiet. Badania prezentują niejednoznaczne wyniki w zakresie zmian insulinowrażliwości, większość z nich sugeruje jednak brak wpływu FMT na tę cechę. Parametry metaboliczne, spoczynkowe zapotrzebowanie energetyczne oraz spożycie kalorii pozostały bez zmian. Zaobserwowano niższe poziomy HbA1c u pacjentów w 6 tygodniu po FMT, jakkolwiek efekt ten był krótkotrwały. Jakość życia pacjentów nie uległa zmianie. Nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych.

Podsumowanie

Wyniki sugerują, że przeszczep mikrobioty kałowej od szczupłych dawców nie przyczynia się do redukcji masy ciała u otyłych pacjentów. FMT nie stanowi skutecznej metody leczenia otyłości, jednakże może zredukować trzewną tkankę tłuszczową, szczególnie u kobiet.

Słowa klucze: przeszczep mikrobioty kałowej; mikrobiota jelitowa; otyłość.

I. Wprowadzenie

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) uznaje otyłość za jedną z dziesięciu najpoważniejszych zagrożeń dla ludzkiego zdrowia [1]. W 2016 roku szacowano, że 39% osób w wieku powyżej 18 lat ma nadwagę, a rozpowszechnienie otyłości na świecie wzrosło prawie trzykrotnie na przestrzeni lat 1975-2016 [2]. Liczba osób otyłych i z nadwagą na świecie przewyższa liczbę osób niedożywionych. Otyłość diagnozuje się, gdy odsetek tkanki tłuszczowej w organizmie jest większy niż 25% u mężczyzn i 30% u kobiet. Otyłość rozpoznaje się również, gdy wskaźnik masy ciała (BMI) jest wyższy niż 30 kg/m² lub gdy masa ciała przekracza 120% idealnej masy ciała obliczonej ze wzoru Brocka [1]. Otyłość zwiększa ryzyko wystąpienia wielu chorób przewlekłych, takich jak cukrzyca typu 2, choroba wieńcowa i niektóre rodzaje nowotworów, a także jest powiązana z obniżeniem średniej długości życia [3]. Rozpowszechnienie otyłości jest coraz większe na całym świecie, a jej zwalczanie stanowi poważne wyzwanie. Etiologia otyłości jest złożona, a w jej rozwoju uczestniczy wiele czynników, takich jak niezdrowa dieta, siedzący tryb życia, przyczyny genetyczne oraz czynniki społeczne i środowiskowe. Na początku XXI wieku badania dotyczące różnic w składzie mikrobioty jelitowej między myszami o prawidłowej masie ciała, a myszami otyłymi sugerowały, że skład mikrobioty jelitowej może być związany z występowaniem otyłości. Obserwacje te zostały w późniejszym czasie potwierdzone także u ludzi. Od tego czasu wiele badań wykazało ścisły związek pomiędzy mikrobiotą a otyłością [4]. Określenie mikrobiota odnosi się do całkowitej populacji mikroorganizmów, które kolonizują konkretny obszar [5]. Mikrobiota jelitowa to zespół mikroorganizmów, które zamieszkują w przewodzie pokarmowym i tworzą złożony ekosystem składający się z bakterii, grzybów, protistów oraz wirusów. Ekosystem ten zdominowany jest przez bakterie [5,6,7]. Różnorodność mikroorganizmów jest zróżnicowana osobniczo i stosunkowo stała na przestrzeni czasu, jednak czynniki środowiskowe, w tym dieta, probiotyki, prebiotyki, wirusy i leki, zwłaszcza antybiotyki, mogą powodować modyfikację jej składu [8]. Badania naukowe szacują, że mikrobiota dorosłego człowieka liczy w przybliżeniu 40×10^{12} bakterii [9]. Oznacza to,

że całkowita masa bakterii jest równa około 0,2 kg [10]. Dominujące w jelitach gatunki bakterii obejmują cztery zasadnicze typy: Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria i Proteobacteria [7]. Mikrobiota jelitowa pełni wiele istotnych funkcji w organizmie człowieka, m.in. wspomaga ochronę przed patogenami poprzez kolonizację powierzchni błony śluzowej i tworzenie substancji przeciwdrobnoustrojowych, wzmacnia układ odpornościowy, odgrywa istotną rolę w procesie trawienia i przemiany materii, kontroluje proliferację i różnicowanie komórek nabłonka, wpływa na insulinooporność i oddziałuje na sekrecję insuliny, wpływa na regulację komunikacji na osi mózg-jelito, a tym samym na funkcje psychiczne i neurologiczne gospodarza [11]. Wiele chorób związanych jest z występowaniem zjawiska dysbiozy jelitowej. Można ją zaobserwować między innymi w zakażeniu *Clostridium difficile*, chorobach alergicznych, cukrzycy, nieswoistych zapaleniach jelit, otyłości, chorobach neurorozwojowych i behawioralnych [5,8]. Istnieje wiele strategii terapeutycznych stosowanych w celu skorygowania dysbiozy jelitowej, jednak zdecydowana większość z nich nie przynosi zadowalających efektów klinicznych. Wyjątkiem jest transplantacja mikrobioty kałowej (FMT), która jest metodą polegającą na umieszczeniu stolca od zdrowego dawcy w przewodzie pokarmowym biorcy w celu bezpośredniej modyfikacji i normalizacji składu mikrobioty jelitowej. W 2013 roku Agencja Żywności i Leków w Stanach Zjednoczonych zatwierdziła FMT w leczeniu nawracających i opornych na leczenie zakażeń *Clostridium difficile*. W ostatnich latach obserwuje się coraz szersze zastosowanie transplantacji mikrobioty jelitowej, wykraczające istotnie ponad leczenie chorób jelitowych. W licznych badaniach analizowano wpływ modyfikacji mikrobiomu jelitowego w leczeniu otyłości i zespołu metabolicznego [8].

II. Cel pracy

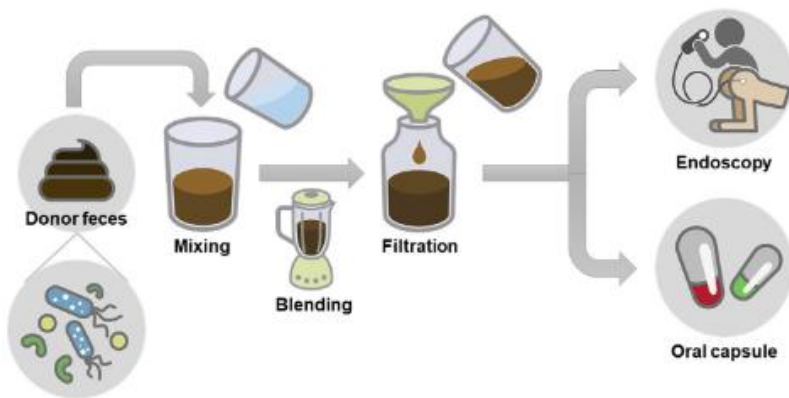
Celem pracy było zbadanie skuteczności zastosowania transplantacji mikrobioty kałowej w leczeniu otyłości.

III. Materiały i metodyka

Przeanalizowano bazę danych PubMed. Artykuły wyszukiwano w języku angielskim z wykorzystaniem następujących słów kluczy: przeszczep mikrobioty kałowej, mikrobiota jelitowa, otyłość. Do wyszukiwania włączono publikacje z ostatnich 5 lat (2017-2022).

IV. Wyniki

Transplantacja mikrobioty kałowej (FMT) polega na przeniesieniu stolca od "zdrowego" dawcy do biorcy, u którego występuje zmieniony mikrobiom jelita grubego, będący przyczyną choroby. Celem jest przywrócenie eubiozy, czyli "zdrowego" mikrobiomu [12]. Zazwyczaj dawcami kału są członkowie bliskiej rodziny lub znajomi o znanej historii medycznej. Nierzadko materiał pozyskiwany jest też od dawcy niespokrewnionego. Przed pobraniem kału, dawca musi przejść szereg badań medycznych. Obejmują one badania hematologiczne i analizę próbek kału w celu sprawdzenia, czy nie ma w nich chorobotwórczych patogenów, nowotworów złośliwych, chorób autoimmunologicznych bądź uwarunkowanych genetycznie. Gdy dawca przejdzie wstępne badania, można przystąpić do poboru próbki do przeszczepu. Jednym z powszechnie stosowanych protokołów poboru próbek jest Protokół Amsterdamski. Zakłada on rozpuszczenie 200-300 g stolca w 500 g sterylnej roztworu soli w ciągu 6 godzin od wypróżnienia. Procedurę rozpoczyna się od redukcji flory komensalnej biorcy przeszczepu, osiąganą za pomocą wielodawkowej antybiotykoterapii wankomycyną lub doksycyliną. Celem tej intensywnej kuracji antybiotykowej jest wyeliminowanie szczepów bytujących w jelitach biorcy, tak aby nowo przeszczepione bakterie mogły się swobodnie rozwijać bez współzawodnictwa o przestrzeń i zasoby. Równoległe z leczeniem antybakteryjnym, gospodarzowi często podaje się glikol polietylenowy do wypłukania jelita grubego. Po oczyszczeniu jelita biorcy z tysięcy uprzednio zasiedlonych kolonii bakteryjnych, mikrobiom dawcy jest gotowy do przeszczepu. Istnieje kilka powszechnie stosowanych w praktyce dróg podawania kału dawcy. Obecny złotym standardem jest kolonoskopowa i dwunastnicza infuzja kału. Często stosowaną metodą jest też doustna podaż kapsulek zawierających kał pochodzący od dawcy [13].



Schemat ilustrujący proces przeszczepiania mikrobioty kałowej [8].

IVa. Masa ciała

Nie zaobserwowano wpływu FMT na wartość BMI [14,15,16,17,18,19,20,21]. Odnotowano natomiast redukcję otyłości brzusznej, szczególnie zauważalną u kobiet, związaną z redukcją liczebności *E. coli*, a wzrostem *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroidales bacterium ph8*, *Alistipes onderdonkii*, *Alistipes finegoldii* i *Alistipes shahii* [14,21].

IVb. Insulinowrażliwość

Większość badań wskazuje, że FMT nie powoduje zmian w zakresie wrażliwości na insulinę [14,16,18]. Wyniki analiz prac niektórych autorów sugerują zaś, że u otyłych pacjentów z zespołem metabolicznym może dojść do krótkotrwałej poprawy insulinowrażliwości. Korzystne efekty są jednak przejściowe [15].

IVc. Parametry metaboliczne

Czynność wątroby, profil lipidowy, markery stanu zapalnego, procentowa zawartość tkanki tłuszczowej oraz ciśnienie tętnicze nie uległy zmianie [14,15,16]. Spoczynkowe zapotrzebowanie energetyczne jak również spożycie kalorii pozostały bez zmian [15,16,18]. Zaobserwowano natomiast niższy poziom HbA1c u pacjentów w 6 tygodniu po FMT. Jakkolwiek, efekt ten nie był już obserwowany po 18 tygodniach od rozpoczęcia badania [15,16,18].

IVd. Markery otyłości

Nie stwierdzono istotnych zmian wśród ocenianych biomarkerów otyłości, takich jak GLP1, grelina i leptyna. Odnotowano brak wzrostu pola pod krzywą (AUC) GLP1 w porównaniu z wartością wyjściową; nastąpił ogólny spadek GLP1. Zmiana AUC leptyny w porównaniu z wartością wyjściową wykazała większy wzrost w grupie placebo [17].

IVe. Kompozycja mikrobioty jelitowej

Zaobserwowano zmianę składu mikrobioty kałowej w kierunku zgodnym ze składem mikrobioty pochodzącej od donora [18]. Zastosowanie procedury FMT wpłynęło na ogólny skład mikrobioty jelitowej w 6 i 12 tygodniu po zakończeniu leczenia ($p < 0.10$) [14,16]. Istotny wzrost różnorodności mikrobiomu zaobserwowano w 6 tygodniu po FMT u kobiet, ale różnica ta nie utrzymała się w późniejszych punktach czasowych. Wśród mężczyzn nie zaobserwowano wzrostu różnorodności mikrobiologicznej w żadnym z punktów czasowych po FMT [14]. Skład mikrobioty jelitowej w 18 tygodniu po allogenicznym FMT był porównywalny z wynikami wyjściowymi [15].

IVf. Jakość życia

Nie stwierdzono różnicy między grupą FMT, a grupą placebo w zakresie jakości życia [14].

IVg. Działania niepożądane

Nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych [14,15,16, 17,18,19]. Wprawdzie wystąpiły niewielkie działania uboczne były jednak sporadyczne i bez związku z leczeniem. Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym o niewielkim znaczeniu były luźne stolce (10,0%), zmiana częstotliwości wypróżnień (8,7%), ból

brzucha (7,4%), nudności/wymioty (4,2%), nadmierne i/lub nieprzyjemnie pachnące odbijanie (3,8%), gorączka (1,7%) i krwiste stolce (0,4%) [14].

V. Podsumowanie

Transplantacja mikrobioty kałowej (FMT) jest obecnie badana pod kątem jej skuteczności w leczeniu różnych przewlekłych chorób, w których etiologii mikrobiom jelitowy przypuszczalnie odgrywa istotną rolę. Wśród nich, otyłość i zaburzenia metaboliczne są głównym przedmiotem zainteresowania, ze względu na ich globalne znaczenie zdrowotne i brak skutecznych metod leczenia. Badania kliniczne dotyczące zastosowania FMT przyniosły stosunkowo ograniczone efekty w zakresie utraty masy ciała u osób z otyłością. Nie zaobserwowano wpływu na wartość BMI. Niemniej jednak część badań wykazała, że procedura ta może przyczynić się do redukcji otyłości brzusznej, szczególnie u kobiet. Badania prezentują niejednoznaczne wyniki w zakresie zmian insulinowrażliwości. Większość z nich demonstruje brak wpływu FMT na ten parametr. Jednakże prace niektórych autorów sugerują, że u otyłych pacjentów z zespołem metabolicznym może dojść do krótkotrwałej poprawy insulinowrażliwości po zastosowaniu transplantacji mikrobioty jelitowej. Parametry metaboliczne, takie jak: czynność wątroby, profil lipidowy, markery stanu zapalnego, procentowa zawartość tkanki tłuszczowej oraz ciśnienie tętnicze nie uległy zmianie. Spoczynkowe zapotrzebowanie energetyczne jak również spożycie kalorii pozostały bez zmian. Zaobserwowano natomiast niższy poziom HbA1c u pacjentów w 6 tygodniu po FMT. Efekt ten był jednak krótkotrwały. Nie stwierdzono istotnych zmian wśród ocenianych biomarkerów otyłości, takich jak GLP1, grelina i leptyna. Badanie składu mikrobiomu jelitowego wykazało zmianę jego kompozycji utrzymującą się do 12 tygodni. Jakość życia pacjentów po FMT nie uległa zmianie. Procedura przeszczepu mikrobioty kałowej jest metodą bezpieczną. Nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych.

Disclosures: no disclosures

Financial support: No financial support was received.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

- [1] Zorena K, Jachimowicz-Duda O, Ślęzak D, Robakowska M, Mrugacz M. Adipokines and Obesity. Potential Link to Metabolic Disorders and Chronic Complications. *Int J Mol Sci.* 2020 May 18;21(10):3570. doi: 10.3390/ijms21103570. PMID: 32443588; PMCID: PMC7278967.
- [2] Abenavoli L, Scarpellini E, Colica C, Boccuto L, Salehi B, Sharifi-Rad J, Aiello V, Romano B, De Lorenzo A, Izzo AA, Capasso R. Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. *Nutrients.* 2019 Nov 7;11(11):2690. doi: 10.3390/nu11112690. PMID: 31703257; PMCID: PMC6893459.
- [3] Nimptsch K, Konigorski S, Pischon T. Diagnosis of obesity and use of obesity biomarkers in science and clinical medicine. *Metabolism.* 2019 Mar;92:61-70. doi: 10.1016/j.metabol.2018.12.006. Epub 2018 Dec 23. PMID: 30586573.
- [4] Cuevas-Sierra A, Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martinez JA. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. *Adv Nutr.* 2019 Jan 1;10(suppl_1):S17-S30. doi: 10.1093/advances/nmy078. PMID: 30721960; PMCID: PMC6363528.
- [5] Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol.* 2015 Aug 7;21(29):8787-803. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787. PMID: 26269668; PMCID: PMC4528021.
- [6] Matijašić M, Meštrović T, Paljetak HČ, Perić M, Barešić A, Verbanac D. Gut Microbiota beyond Bacteria-Mycobiome, Virome, Archaeome, and Eukaryotic Parasites in IBD. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 11;21(8):2668. doi: 10.3390/ijms21082668. PMID: 32290414; PMCID: PMC7215374.
- [7] Antushevich H. Fecal microbiota transplantation in disease therapy. *Clin Chim Acta.* 2020 Apr;503:90-98. doi: 10.1016/j.cca.2019.12.010. Epub 2020 Jan 20. PMID: 31968211.
- [3] Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* 2016 Aug 19;14(8):e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533. PMID: 27541692; PMCID: PMC4991899.
- [8] Wang JW, Kuo CH, Kuo FC, Wang YK, Hsu WH, Yu FJ, Hu HM, Hsu PI, Wang JY, Wu DC. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *J Formos Med Assoc.* 2019 Mar;118 Suppl 1:S23-S31. doi: 10.1016/j.jfma.2018.08.011. Epub 2018 Sep 1. PMID: 30181015.
- [9] Ooijevaar RE, Terveer EM, Verspaget HW, Kuijper EJ, Keller JJ. Clinical Application and Potential of Fecal Microbiota Transplantation. *Annu Rev Med.* 2019 Jan 27;70:335-351. doi: 10.1146/annurev-med-111717-122956. Epub 2018 Nov 7. PMID: 30403550.

- [10] Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* 2016 Aug 19;14(8):e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533. PMID: 27541692; PMCID: PMC4991899.
- [11] Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2020 Dec;113(12):2019-2040. doi: 10.1007/s10482-020-01474-7. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33136284.
- [12] Vindigni SM, Surawicz CM. Fecal Microbiota Transplantation. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017 Mar;46(1):171-185. doi: 10.1016/j.gtc.2016.09.012. PMID: 28164849.
- [13] Napolitano M, Covasa M. Microbiota Transplant in the Treatment of Obesity and Diabetes: Current and Future Perspectives. *Front Microbiol.* 2020 Nov 12;11:590370. doi: 10.3389/fmicb.2020.590370. PMID: 33304339; PMCID: PMC7693552.
- [14] Leong KSW, Jayasinghe TN, Wilson BC, Derraik JGB, Albert BB, Chiavaroli V, Svirskis DM, Beck KL, Conlon CA, Jiang Y, Schierding W, Vatanen T, Holland DJ, O'Sullivan JM, Cutfield WS. Effects of Fecal Microbiome Transfer in Adolescents With Obesity: The Gut Bugs Randomized Controlled Trial. *JAMA Netw Open.* 2020 Dec 1;3(12):e2030415. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.30415. PMID: 33346848; PMCID: PMC7753902.
- [15] Kootte RS, Levin E, Salojärvi J, Smits LP, Hartstra AV, Udayappan SD, Hermes G, Bouter KE, Koopen AM, Holst JJ, Knop FK, Blaak EE, Zhao J, Smidt H, Harms AC, Hankemeijer T, Bergman JGGM, Romijn HA, Schaap FG, Olde Damink SWM, Ackermans MT, Dallinga-Thie GM, Zoetendal E, de Vos WM, Serlie MJ, Stroes ESG, Groen AK, Nieuwdorp M. Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. *Cell Metab.* 2017 Oct 3;26(4):611-619.e6. doi:10.1016/j.cmet.2017.09.008. PMID: 28978426.
- [16] Yu EW, Gao L, Stastka P, Cheney MC, Mahabamunuge J, Torres Soto M, Ford CB, Bryant JA, Henn MR, Hohmann EL. Fecal microbiota transplantation for the improvement of metabolism in obesity: The FMT-TRIM double-blind placebo-controlled pilot trial. *PLoS Med.* 2020 Mar 9;17(3):e1003051. doi: 10.1371/journal.pmed.1003051. PMID: 32150549; PMCID: PMC7062239.
- [17] Allegretti JR, Kassam Z, Mullish BH, Chiang A, Carrellas M, Hurtado J, Marchesi JR, McDonald JAK, Pechlivanis A, Barker GF, Miguéns Blanco J, Garcia-Perez I, Wong WF, Gerardin Y, Silverstein M, Kennedy K, Thompson C. Effects of Fecal Microbiota Transplantation With Oral Capsules in Obese Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Apr;18(4):855-863.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.006. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31301451.
- [18] Hartstra AV, Schüppel V, Imangaliyev S, Schrantee A, Prodan A, Collard D, Levin E, Dallinga-Thie G, Ackermans MT, Winkelmeijer M, Havik SR, Metwaly A, Lagkouvardos I, Nier A, Bergheim I, Heikenwalder M, Dunkel A, Nederveen AJ, Liebisch G, Mancano G, Claus SP, Benítez-Páez A, la Fleur SE, Bergman JJ, Gerdes V, Sanz Y, Booij J, Kemper E, Groen AK, Serlie MJ, Haller D, Nieuwdorp M. Infusion of donor feces affects the gut-brain axis in humans with metabolic syndrome. *Mol Metab.* 2020 Dec;42:101076. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101076. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32916306; PMCID: PMC7536740.
- [19] Lahtinen P, Juuti A, Luostarinen M, Niskanen L, Liukkonen T, Tillonen J, Kössi J, Ilvesmäki V, Viljakka M, Satokari R, Arkkila P. Effectiveness of Fecal Microbiota Transplantation for Weight Loss in Patients With Obesity Undergoing Bariatric Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2022 Dec 1;5(12):e2247226. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.47226. PMID: 36525272.
- [20] Fischer M, Kao D, Kassam Z, Smith J, Louie T, Sipe B, Torbeck M, Xu H, Ouyang F, Mozaffarian D, Allegretti JR. Stool Donor Body Mass Index Does Not Affect Recipient Weight After a Single Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium difficile* Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Aug;16(8):1351-1353. doi: 10.1016/j.cgh.2017.12.007. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29246701.
- [21] Wilson BC, Vatanen T, Jayasinghe TN, Leong KSW, Derraik JGB, Albert BB, Chiavaroli V, Svirskis DM, Beck KL, Conlon CA, Jiang Y, Schierding W, Holland DJ, Cutfield WS, O'Sullivan JM. Strain engraftment competition and functional augmentation in a multi-donor fecal microbiota transplantation trial for obesity. *Microbiome.* 2021 May 13;9(1):107. doi: 10.1186/s40168-021-01060-7. PMID: 33985595; PMCID: PMC8120839.